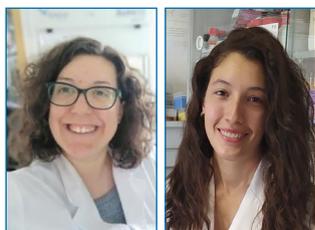


ENSEÑANZA  
DE LA QUÍMICA



A. González

L. Sabio



J. M. Domínguez-Vera

Departamento de Química Inorgánica,  
Instituto de Biotecnología, Universidad  
de Granada

C-e: [josema@ugr.es](mailto:josema@ugr.es)

Recibido: 16/09/2022

Aceptado: 23/03/2023

ORCID: 0000-0001-9463-5717

ORCID: 0000-0002-9263-7177

ORCID: 0000-0002-1639-744X

# Érase una vez el hierro

Ana González , Laura Sabio  y José M. Domínguez-Vera 

**Resumen:** El cuerpo humano ha desarrollado toda una maquinaria química dedicada exclusivamente al hierro. Esta maquinaria funciona de una forma tan extraordinariamente bella y eficaz que uno se asombra al conocerla. Este artículo muestra el “viaje” que hace el hierro de los alimentos por el cuerpo humano, descubriendo un mundo increíble de proteínas que lo captan, lo transforman, lo almacenan, lo liberan y lo emplean.

**Palabras clave:** Hierro, Bioinorgánica, Anemia.

**Abstract:** The human body has developed chemical machinery dedicated exclusively to iron. This machinery works in such an extraordinarily beautiful and effective way that one is astonished to meet it. This article shows the “journey” that iron from food makes through the human body, discovering an incredible world of proteins that capture it, transform it, store it, release it and use it.

**Keywords:** Iron, Bioinorganic Chemistry, Anemia.

## Introducción

El “viaje” del hierro dentro del cuerpo humano es fascinante. La maquinaria química que el cuerpo humano ha desarrollado exclusivamente para el hierro es extraordinariamente bella y eficaz. Las funciones cruciales que el hierro desempeña justifican el esfuerzo por parte del cuerpo humano para desarrollar dicha maquinaria.

La cantidad de hierro que tenemos los humanos es muy pequeña, unos 4-5 gramos (0.005% del peso medio), pero es vital para que podamos respirar, para que nuestros músculos puedan funcionar, para nuestro sistema inmunológico, para la síntesis de muchas biomoléculas, etc.<sup>[1]</sup>

Cabe preguntarse ¿por qué? ¿Por qué el hierro es tan importante para la vida? De hecho, la inmensa mayoría de los organismos vivos dependen del hierro para vivir. En nuestro planeta hay muchos metales además del hierro, ¿por qué la vida eligió al hierro para llevar a cabo la mayoría de los procesos fundamentales? Durante el desarrollo de las primeras formas de vida, o quizás incluso desde su origen, la vida requirió la presencia de iones metálicos para llevar a cabo determinadas funciones que le permitieran desarrollarse y evolucionar en su ambiente químico.

Este escenario puede visualizarse como si la vida hubiera convocado elecciones en busca del metal ideal para llevar a cabo su desarrollo y evolución. A estas elecciones se presentaron todos los metales. El hierro, en su programa electoral, llevaba dos propuestas muy convincentes. En primer lugar, el hierro es muy abundante.

En la corteza terrestre es de hecho, el cuarto metal más abundante.<sup>[2]</sup> Hay que pensar que la composición química de cualquier organismo vivo es en cierta forma un reflejo de la composición química del entorno donde se origina y desarrolla. El desarrollo de un organismo vivo no puede depender de un elemento químico que sea escaso en el escenario donde vive. En segundo lugar, el hierro presenta básicamente dos estados de oxidación, Fe(II) y Fe(III). Ambos son relativamente estables y cinéticamente lábiles, lo que permite que su interconversión pueda ser utilizada para la captación o donación de electrones en otras reacciones. Además, el hierro, en diferentes estados de oxidación, puede interaccionar y activar algunas moléculas inertes, como O<sub>2</sub>, N<sub>2</sub>, CH<sub>4</sub>, etc, y controlar su reactividad para generar nuevos compuestos químicos de interés para los organismos vivos.<sup>[3-6]</sup> En definitiva, abundancia y propiedades químicas del hierro hicieron que la vida optara mayoritariamente por este metal

para llevar a cabo un gran número de funciones cruciales para los organismos vivos.

Cierto es que, tras la elección de hierro, la vida se encontró con algunos problemas. En primer lugar, la insolubilidad del ion Fe(III). La vida se originó hace unos 3.500 millones de años en una atmósfera reductora, y por tanto, el hierro era mayoritariamente Fe(II). Sin embargo, la proliferación de organismos fotosintéticos y su emisión de O<sub>2</sub> hizo que la atmósfera virara progresivamente de reductora a oxidante, lo que se ha denominado crisis o catástrofe del oxígeno, hace aproximadamente 2.500 millones de años, 1.000 millones de años después de la aparición de las primeras formas de vida.<sup>[7]</sup> La presencia de O<sub>2</sub> en la atmósfera hizo que el hierro se encontrara fundamentalmente como Fe(III) y dada su insolubilidad, obligó a los organismos vivos a desarrollar moléculas específicas para su captación y solubilización. En segundo lugar, el hierro en exceso puede dar lugar a la formación de radicales libres OH·, mediante las reacciones de Fenton<sup>[8]</sup> y Haber-Weiss.<sup>[9]</sup> Esto obligó a los organismos a captar Fe(II) y Fe(III) y modular su potencial redox para impedir esta indeseable reacción.<sup>[1]</sup>

En definitiva, la vida optó por hierro, pero se vio obligada a desarrollar toda una maquinaria para solventar sus inconvenientes. Desde esta elección, el hierro es tan importante para el desarrollo de los organismos vivos que la vida puede considerarse como una lucha por el hierro. Una bacteria patógena, por ejemplo, necesita hierro para proliferar e infectar, y dedica mucha energía para captarlo. Sintetiza un tipo de moléculas pequeñas, denominadas sideróforos, que son excretadas al medio para captar Fe(III), internalizándose posteriormente a través de canales específicos que la bacteria ha expresado en su membrana.

<sup>[10]</sup> Otras bacterias han sido capaces de desarrollar en su membrana receptores específicos para captar el hierro en las formas químicas que tiene el propio huésped infectado.

<sup>[11]</sup> De hecho, el cuerpo humano dispone de una proteína, la lactoferrina, presente en leche y la mayoría de los fluidos biológicos, cuya función es competir por el hierro que pueda ser captado eventualmente por un patógeno.<sup>[12]</sup>

Los humanos adquirimos el hierro de la dieta alimentaria. La cantidad de hierro diaria recomendada es muy pequeña, 8 y 18 mg para adultos varones y hembras, respectivamente. Esto es así debido a que el hierro se recicla continuamente en el cuerpo humano. No existe ningún sistema de excreción específico. Las únicas pérdidas de hierro tienen lugar por heridas o durante la menstruación. Los humanos hemos desarrollado toda una maquinaria química para aprovechar el potencial químico del hierro al servicio de la vida, intentando evitar sus inconvenientes.

## El viaje del hierro en el cuerpo humano

El hierro en los alimentos se encuentra en tres formas químicas: Fe(II), Fe(III) o hierro-hemo, dependiendo del tipo de alimento. El hierro-hemo es típico de los alimentos cárnicos.

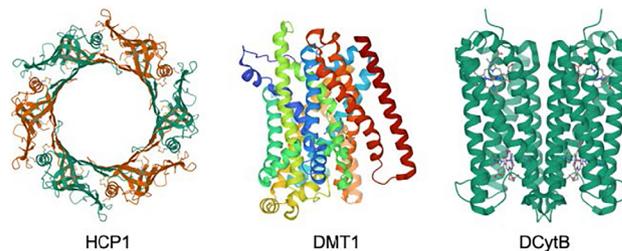
¿Qué sucede cuando adquirimos los alimentos? Cuando comemos, el bolo alimenticio llega al estómago, se mezcla

con el ácido gástrico (pH 2-3) y es degradado por las enzimas digestivas en nutrientes, para que puedan ser absorbidos y pasar a la sangre. El hierro en el estómago queda como Fe(II), Fe(III) o hierro-hemo, dependiendo del alimento que estemos comiendo. En el estómago no hay absorción de hierro. La absorción de hierro tiene lugar mayoritariamente en el duodeno, que es la parte del intestino delgado (pH entorno a 6) que va justo después del estómago.

Cuando el bolo alimenticio pasa al duodeno, se encuentra con células de enterocito que tienen ciertas particularidades con respecto a los enterocitos del resto del aparato digestivo (Figura 1). Estas particularidades se han desarrollado precisamente para que tenga lugar la absorción de hierro. Hay que pensar que al pH del duodeno (pH 6), las especies Fe(II) y especialmente Fe(III), son insolubles. El Fe(III) es más insoluble debido a su mayor poder polarizante (menor radio atómico y mayor carga). Por lo tanto, el tejido adecuado donde absorber hierro es precisamente el duodeno, justo después del estómago, evitando así los impedimentos del trasiego de especies de hierro insolubles.

¿Qué sucede en el duodeno? Los enterocitos del duodeno contienen un receptor en su membrana, denominado HCP1 (haem carrier protein 1), para internalizar específicamente hierro-hemo.<sup>[13]</sup> La presencia de este receptor hace que el hierro de la carne, básicamente hierro-hemo, se absorba con facilidad (Figura 1).

Pero el cuerpo humano necesita absorber las otras formas químicas Fe(II) y Fe(III). En el enterocito del duodeno, como en la gran mayoría de las células, existen canales DMT1 (divalent metal transporter), disponibles para la internalización de algunos iones metálicos divalentes, entre ellos el ion Fe(II). Sin embargo, el hierro en el duodeno es mayoritariamente Fe(III) debido a la actividad oxidante del estómago y al mayor pH del duodeno, que facilita la oxidación Fe(II) a Fe(III). Y el ion Fe(III) no puede usar este canal DMT1 para absorberse. Para solventar este problema, los enterocitos del duodeno han desarrollado una proteína de membrana, denominada DcytB (Duodenal cytochrome B), que facilita la reducción de Fe(III) a Fe(II), para que éste último pueda ser absorbido a través de DMT1 (Figura 1). DcytB cataliza la reducción del ácido ascórbico oxidado, para reducir Fe(III) a Fe(II).<sup>[14]</sup> De ahí que cuando se prescribe medicamento el uso de suplementos de hierro para el tratamiento de anemia por deficiencia de hierro, se recomiende su coadministración con zumo de naranja, rico en vitamina C (ácido ascórbico).



**Figura 1.** Proteínas de membrana del enterocito del duodeno relacionadas con la absorción de hierro. HCP1, canal específico para la internalización de hierro-hemo (PDB 1Y12). DMT1, transportador de iones metálicos divalentes, incluido Fe(II) (PDB 6TL2). DcytB, enzima ferrireductasa que facilita la reducción de Fe(III) a Fe(II) (PDB 5ZLE).

Todo el hierro una vez en el interior del enterocito del duodeno se encuentra en forma de Fe(II), independientemente del alimento que hayamos tomado: el ion Fe(II) se incorpora directamente por el canal DMT1; el Fe(III) es reducido a Fe(II), mediante ácido ascórbico con la participación de DcytB, e internalizado vía DMT1; y el hierro-hemo, internalizado directamente a través de HCP1, es degradado en el interior del enterocito a través de una enzima que libera Fe(II) de la forma hierro-hemo (Figura 1).

¿Qué ocurre con el Fe(II) una vez dentro del enterocito? El enterocito del duodeno, como cualquier otra célula del cuerpo humano, requiere hierro para diferentes funciones celulares. Una vez cubiertas estas necesidades, el hierro pasa al torrente sanguíneo.

El paso de Fe(II) del interior del enterocito del duodeno a la sangre tiene lugar a través de una proteína de membrana denominada ferroportina (Figura 2).<sup>[15]</sup> Una vez en sangre, el hierro debe ser transportado a todas las células del cuerpo humano. El único transportador de hierro en sangre es la transferrina, una proteína con una alta afinidad por Fe(III), pero no por Fe(II). La esfera de coordinación del centro activo de la transferrina, formada por 2 fenolatos de aminoácidos tirosina, un oxígeno de carboxilato de un aminoácido aspartato y dos oxígenos del anión bicarbonato, justifican la preferencia por un ion metálico duro, como Fe(III) (Figura 3).<sup>[16]</sup> Por tanto, el Fe(II) que alcanzara el torrente sanguíneo vía ferroportina, no tendría transportador. Este contratiempo ha sido solventado gracias a la expresión de una proteína de membrana en enterocito, que oxida el Fe(II) que atraviesa el canal ferroportina, a Fe(III), para que una vez en sangre pueda ser captado por la transferrina. Esta proteína ferrioxidasa es la hefaestina.<sup>[17]</sup> La hefaestina es una proteína de cobre. Esto hace que, de hecho, un déficit de cobre en el cuerpo humano conlleve un déficit de hefaestina. Y, por tanto, una menor absorción de hierro, pudiéndose incluso generar anemia por deficiencia de cobre.

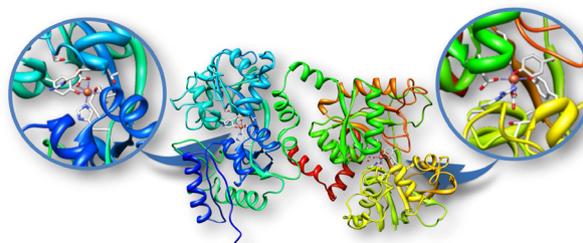


**Figura 2.** Ferroportina (PDB 6W4S), proteína de membrana del enterocito del duodeno que permite el paso del hierro desde el interior del enterocito al torrente sanguíneo.

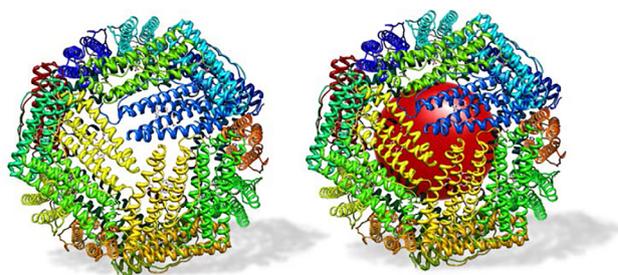
Cada transferrina puede transportar un máximo de dos Fe(III) a todas las células del cuerpo humano, incluidas las del cerebro, puesto que esta proteína, una vez que contiene hierro,

atraviesa la membrana hematoencefálica. Todas las células del cuerpo humano tienen un receptor de membrana específico de transferrina (RTf), que permite la internalización de transferrina (si contiene hierro) y la posterior liberación de hierro en el citoplasma. RTf es regulado a nivel celular, de tal forma que es expresado según la necesidad de hierro de la célula. Si necesita hierro, aumenta la cantidad de receptor de transferrina en su membrana; si no necesita, elimina estos receptores.

Y es que es muy importante que cada célula tenga el nivel de hierro óptimo para funcionar. Poco hierro le impide funcionar bien, pero un exceso también es contraproducente, por el inconveniente de la producción de radicales tóxicos para la propia célula. Así que la célula controla de forma muy exhaustiva los niveles de hierro. Y, de hecho, cuando siente que tiene mucho hierro, lo almacena para que pueda ser utilizado en otro momento. Y, además, lo almacena de forma que este hierro sobrante no pueda generar radicales tóxicos. El almacén de hierro en la célula es la proteína ferritina. La ferritina es una proteína de alto peso molecular (450 KDa) con una estructura esférica, que contiene en su interior una cavidad hueca donde es capaz de albergar miles de átomos de hierro (Figura 4).<sup>[18, 19]</sup>



**Figura 3.** Estructura de la transferrina, transportadora de hierro, indicando la localización de los dos sitios de coordinación de Fe(III).



**Figura 4.** Estructura de la ferritina sin hierro (apoferritina) y con el hierro almacenado en su cavidad interna.

El proceso de captación de hierro por parte de cada célula está regulado por una proteína IRP (iron responsive protein). Si hay exceso de hierro en la célula, la proteína IRP adquiere una conformación estructural que bloquea la síntesis de RTf y promueve la síntesis de ferritina. Si, por el contrario, la célula requiere hierro, la IRP permite la expresión de RTf y bloquea la síntesis de almacén ferritina.<sup>[20]</sup> Asimismo, si es

necesario, la célula pone en marcha la liberación del hierro de la ferritina existente.

Seguimos el viaje. Volvemos a la sangre. La transferrina lleva hierro a todas las células, pero donde más se necesita hierro, donde el cuerpo humano lleva casi todo su hierro, un 65%, es para producir hemoglobina, la proteína que está dentro de los glóbulos rojos de la sangre y cuya función es transportar oxígeno molecular ( $O_2$ ).<sup>[21]</sup> La hemoglobina se produce en la médula ósea, un tejido biológico que hay en muchos huesos del cuerpo, sobre todo los largos, y allí se producen los glóbulos rojos, los blancos y las plaquetas de la sangre. Toda la médula ósea de nuestro cuerpo produce al día unos 2 millones de glóbulos rojos.<sup>[22]</sup> Y en cada glóbulo rojo hay aproximadamente 260 millones de hemoglobinas.<sup>[23]</sup> La hemoglobina es una proteína de cuatro subunidades, cada una de las cuales contiene un hierro-hemo. El  $O_2$  es captado y se transporta enlazado al hierro de este grupo hemo (Figura 5).<sup>[21]</sup>

¿Por qué la hemoglobina es tan importante? La hemoglobina es la proteína que se encarga de transportar  $O_2$  a todos los músculos para que tengan energía para funcionar. El  $O_2$  es nuestra gasolina. Sin él, nos cansamos, no podemos hacer ejercicios físicos ni pensar, tenemos anemia. Si tenemos síntomas de anemia, vamos al médico y nos hace un análisis de sangre. Si tenemos bajos los niveles de hemoglobina, el primer diagnóstico es anemia por deficiencia de hierro. No tenemos hierro suficiente para sintetizar hemoglobina. Y el médico nos prescribe enriquecer nuestra dieta en hierro o incluso tomar algún suplemento de hierro extra.

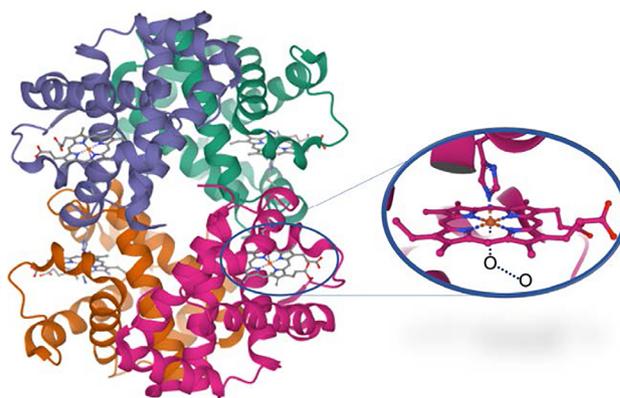
La hemoglobina que va en el glóbulo rojo va por la sangre hasta el pulmón. Y en el pulmón, al respirar, hay una alta presión de  $O_2$ , lo que permite que el hierro de la hemoglobina lo capte. Una vez saturada de  $O_2$ , la hemoglobina lo lleva a todos los músculos del cuerpo que necesitan gasolina para poder funcionar. Y una vez liberado el  $O_2$ , la hemoglobina capta el  $CO_2$  (no enlazado al hierro) producido en el músculo, que es liberado a la vuelta en el pulmón, durante la espiración. Y vuelven a captar  $O_2$  y llevarlo a los músculos, y así ciclos y ciclos...

¿Ciclos y ciclos hasta siempre? No. Los glóbulos rojos son células que no tienen núcleo y que carecen de un sistema potente de reparación celular. Los glóbulos tienen una vida media de 120 días y cuando envejecen (glóbulos rojos senescentes), son destruidos por un proceso de muerte celular programada, a través de unas células llamadas macrófagos, sobre todo del bazo y el hígado.

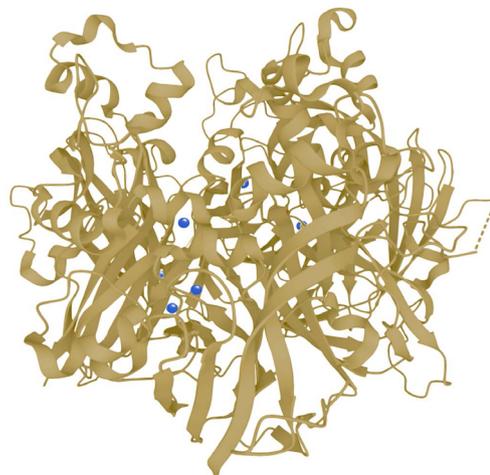
En los macrófagos, los glóbulos rojos son degradados y el hierro liberado, en forma de  $Fe(II)$ , vuelve a ser inyectado al torrente sanguíneo. Para pasar este  $Fe(II)$  a la sangre, los macrófagos tienen, igual que los enterocitos del duodeno, los canales ferroportina. Al igual que ocurría con los enterocitos del duodeno, el  $Fe(II)$  liberado del macrófago no puede ser captado por transferrina y por tanto tienen que ser convertido a  $Fe(III)$ . En la membrana de los macrófagos, a diferencia de los enterocitos del duodeno, no hay hefaestina, sino que es una proteína de sangre, muy parecida a la hefaestina, la que se encarga de convertir  $Fe(II)$  en  $Fe(III)$ . Esta proteína, también de cobre, es la ceruloplasmina (Figura 6).<sup>[17]</sup> Así que, una vez convertidos en  $Fe(III)$ , éstos vuelven a ser captados por la transferrina y vuelve a comenzar el transporte por sangre

a todas las células de nuestro cuerpo, especialmente a las de la médula ósea para la síntesis de hemoglobina.

Por tanto, el hierro recircula en el cuerpo humano. No hay de hecho un mecanismo para su excreción. Gracias a que el hierro de la hemoglobina es recirculado a través de los macrófagos, la cantidad de hierro que necesitamos al día es muy pequeña. De los 4-5 gramos que tenemos de hierro en el cuerpo, solo necesitamos ingerir 8-18 mg/día. El cuerpo humano nunca elimina hierro expresamente, excepto en las mujeres, quienes a través de la menstruación, excretan hierro. Por eso necesitan algo más de hierro en la dieta y son más propensas a sufrir episodios de anemia por deficiencia de hierro.



**Figura 5.** Estructura de la hemoglobina mostrando los cuatro centros activos, uno por cada subunidad. El enlace de la molécula de  $O_2$  completa la esfera de coordinación del hierro en el grupo hemo. (PDB 1SI4).



**Figura 6.** Estructura de la ceruloplasmina mostrando los iones de cobre en azul (PDB 4ENZ).

Es tan importante el hierro en el cuerpo humano que éste reacciona ante una falta de hierro e intenta maniobrar para compensar esta falta. Hay una proteína que tiene en estos procesos un papel determinante, la hepcidina (Figura 7).<sup>[24]</sup>

¿Qué hace la hepcidina? La hepcidina bloquea los canales de ferroportina. Si el cuerpo tiene mucho hierro, los niveles de hepcidina en sangre aumentan para bloquear estos canales e impedir la entrada de hierro a la sangre desde el enterocito del duodeno y en la recirculación desde

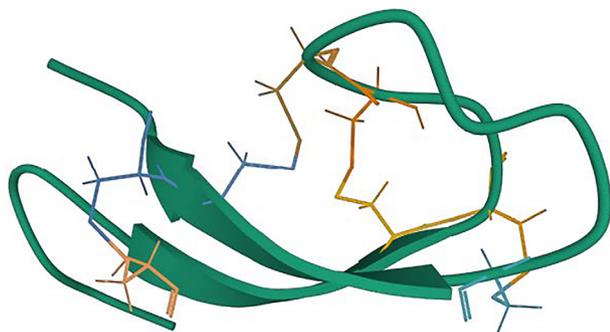


Figura 7. Estructura de la hormona hepcidina (PDB 2KEF).

los macrófagos. ¿Y si hay falta de hierro? Pues los niveles de hepcidina en sangre disminuyen y permite la entrada óptima de hierro a través de estos mismos canales. Así que los niveles de hepcidina en sangre nos revelan el estado del metabolismo del hierro en el cuerpo humano, y es por tanto un marcador esencial para diagnosticar posibles patologías asociadas al déficit o exceso de hierro.<sup>[25]</sup>

## Conclusiones

Los organismos vivos, para su propio origen y/o para evolucionar requirieron iones metálicos para llevar a cabo determinadas reacciones. El hierro, por abundancia en la corteza terrestre y por sus propiedades químicas fue el elegido mayoritariamente para estos fines. En el cuerpo humano, el hierro es protagonista porque constituye el centro activo de la hemoglobina, que se encarga de transportar oxígeno a todos los músculos, un proceso crucial para la vida. Pero también forma parte de otros procesos vitales, como transferencia electrónica, activación/catálisis de moléculas, etc. La importancia del hierro en nuestro cuerpo queda reflejada por el esfuerzo realizado para absorberlo, transportarlo, almacenarlo y utilizarlo adecuadamente. En este artículo describimos las proteínas fundamentales involucradas en estos procesos: HCP1, DcytB, DMT1, ferroportina, hefaestina, transferrina, ferritina, hemoglobina, ceruloplasmina y hepcidina. Todas ellas constituyen una maquinaria perfectamente orquestada para poder hacer uso de este metal fundamental para nuestras vidas.

## Agradecimientos

Agradecimiento a la Junta de Andalucía (Grupo BioNano-Met, FQM368) y al Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades (MICIU) (FEDER PID2019- 111461GB-I00) por la financiación.

La historia "Erase una vez el hierro" está en versión vídeo animado ([https://www.youtube.com/watch?v=fx\\_DvblpPUw](https://www.youtube.com/watch?v=fx_DvblpPUw)). Queremos agradecer a Jesús Perfiñez, Concepción Alonso y M<sup>o</sup> Carmen Hidalgo (Facultad de Bellas Artes, Universidad de Granada), la elaboración de dicho vídeo. Así como a M<sup>o</sup> Isabel Fernández (Facultad de Ciencias de Lugo, Universidad de Santiago de Compostela) por su traducción al gallego.

## Bibliografía

- [1] R. Crichton en *Inorganic Biochemistry of Iron Metabolism: From Molecular Mechanisms to Clinical Consequences*, (Ed. John Wiley & Sons), West Sussex, 2002.
- [2] J.J.R. Frausto da Silva, and R.J.P. Williams en *The Biological Chemistry of the Elements*, (Ed. Clarendon Press), Oxford, 1991.
- [3] S. Sahu, D. P. Goldberg, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 11410–11428.
- [4] D. Kass, T. Corona, K. Warm, B. Braun-Cula, U. Kuhlmann, E. Bill, S. Mebs, M. Swart, H. Dau, M. Haumann, P. Hildebrandt, K. Ray, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 5924–5928.
- [5] M. Costas, M. P. Mehn, M. P. Jensen, L. Que Jr., *Chem Rev.* **2004**, *104*, 939–86.
- [6] M. Sánchez, L. Sabio, N. Gálvez, M. Capdevila, J. M. Domínguez-Vera, *IUBMB Life* **2017**, *69*, 382–288.
- [7] T. W. Lyons, C. T. Reinhard, N. J. Noah, *Nature* **2014**, *506*, 307–15
- [8] H.J.H. Fenton, *J. Chem. Soc., Trans.* **1894**, *65*, 899–910.
- [9] F. Haber, J. Weiss, *Proc. Roy. Soc. Ser. A* **1934**, *147*, 332–51.
- [10] J. Kramer, Ö. Özkaya, R. Kümmerli, *Nat Rev Microbiol* **2020**, *18*, 152–163.
- [11] M. Caza, J. W. Kronstad. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* **2013**, *3*, 80.
- [12] H. Vogel, *J. Biochem. Cell Biol.* **2012**, *90*, 233–244
- [13] M. Shayeghi, G. O. Latunde-Dada, J. S. Oakhill, A. H. Laftah, K. Takeuchi, N. Halliday, Y. Khan, A. Warley, F. E. McCann, R. C. Hider, D. M. Frazer, G. J. Anderson, C. D. Vulpe, R. J. Simpson, A. T. Mckie, *Cell* **2005**, *122*, 789–801.
- [14] A. T. McKie, D. Barrow, G. O. Latunde-Dada, A. Rolfs, G. Sager, E. Mudaly, M. Mudaly, C. Richardson, D. Barlow, A. Bomford, T. J. Peters, K. B. Raja, S. Shirali, M. A. Hediger, F. Farzaneh, R. J. Simpson, *Science* **2001**, *291*, 1755–9.
- [15] L. T. Vlasveld, R. Janssen, E. Bardou-Jacquet, H. Venselaar, H. Hamdi-Roze, H. Drakesmith, D. W. Swinkels, *Pharmaceuticals* **2019**, *12*, 132.
- [16] A. M. N. Silva, T. Moniz, B. de Castro, M. Rangel, *Coord. Chem. Rev.* **2021**, *449*, 214186.
- [17] B. Jiang, G. Liu, J. Zheng, M. Chen, Z. Maimaitiming, M. Chem, S. Liu, R. Jiang, B. K. Fuqua, J. K. Dunaief, C. D. Vulpe, G. J. Anderson, H. Wang, H. Chen, *Sci Rep* **2016**, *6*, 39470.
- [18] N.D. Chasteen, P.M. Harrison, *J. Struct. Biol.* **1999**, *126*, 182.
- [19] F. Carmona, O. Palacios, N. Gálvez, S. Atrian, M. Capdevila, J.M. Domínguez-Vera. *Coord. Chem. Rev.* **2013**, *257*, 2752–2764.
- [20] G. P. Holmes-Hampton, M. C. Ghosh, T. A. Rouault, *Methods in Enzymology* **2018**, *599*, 139–155.
- [21] Y. Yuan, M. F. Tam, V. Simplaceanu, Ho., *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 1702–1724.
- [22] M. Moras, S. D. Lefevre, M. A. Ostuni, *Front. Physiol.* **2017**, *8*, 1076.
- [23] T. Yoshida, M. Prudent, A. D'Alessandro, *Blood Transf.* **2019**, *17*, 27–52.
- [24] C. B. Billesbolle, C. M. Azumaya, R. C. Kretsch, A. S. Powers, S. Gonen, S. Schneider, T. Arvedson, R. O. Dror, Y. Cheng, A. Manglik, *Nature* **2020**, *586*, 807–811.
- [25] Y. Pan, Z. Ren, S. Gao, J. Shen, L. Wang, Z. Xu, Y. Yu, P. Bachina, H. Zhang, X. Fan, A. Laganowsky, N. Yan, M. Zhou, *Nat. Commun.* **2020**, *11*, 5686.