



universidad
de león



FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y AMBIENTALES

**FUNCIONES BIOQUÍMICAS DEL ZINC.
ASPECTOS MÉDICO-PATOLÓGICOS
RELACIONADOS CON LA INCORPORACIÓN,
TRANSPORTE, DISTRIBUCIÓN Y FUNCIONES EN
GENERAL DEL ZINC.**

**BIOCHEMICAL FUNCTIONS OF ZINC.
MEDICAL-PATHOLOGICAL ASPECTS RELATED
TO INCORPORATION, TRANSPORT,
DISTRIBUTION AND GENERAL FUNCTIONS OF
ZINC.**

Itziar de la Fuente Heriz

GRADO EN BIOLOGÍA

Septiembre de 2021



ÍNDICE

1. OBJETIVOS DEL TRABAJO	1
2. INTRODUCCIÓN	2
3. FISIOLOGÍA Y FUNCIONES DEL ZINC.....	4
3.1. HOMEOSTASIS	4
3.1.1. Transportadores de zinc.....	6
3.2. FUNCIONES.....	8
3.2.1. Proteínas	8
3.2.2. Enzimas	8
3.2.3. Estrés oxidativo	9
3.2.4. Sistema inmunitario.....	10
3.2.5. Inflamación.....	12
3.2.6. Tejido óseo	12
3.2.7. Piel	12
4. ALTERACIONES EN EL METABOLISMO DEL ZINC	13
4.1. INCORPORACIÓN	15
4.2. TRANSPORTE Y DISTRIBUCIÓN.....	18
5. CONCLUSIONES.....	22
6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	23



RESUMEN

El zinc es un elemento esencial para el ser humano a concentraciones muy determinadas. Se trata de un metal cuya presencia en el organismo depende únicamente de la ingesta alimentaria, aumentando así su importancia, puesto que la incapacidad del ser humano de sintetizarlo por sí mismo hace que su concentración deba mantenerse en un rango muy determinado con el fin de mantener su homeostasis. La metodología utilizada para llevar a cabo este trabajo es la recopilación de artículos científicos relacionados con las principales funciones del zinc en el organismo, así como las diferentes alteraciones en su concentración, entre las que se encuentra la deficiencia del mismo o su exceso. Así mismo, se profundiza en la función de las distintas proteínas transportadoras del metal en las diferentes etapas de introducción del zinc al organismo, es decir, desde su absorción en el sistema digestivo hasta su distribución hacia diferentes órganos, además de analizar ciertas afecciones relacionadas con estas proteínas.

Por ello, tras analizar la importancia de la presencia del zinc y su influencia en diferentes enfermedades, este trabajo abre la posibilidad de ahondar en la etiología de diversas enfermedades que en principio no se asocian a alteraciones en este metal.

PALABRAS CLAVE: absorción, alteración, deficiencia, homeostasis, transportador y zinc.

ABSTRACT

Zinc is an essential element for humans at very specific concentrations. It is a metal whose presence in the body depends solely on dietary intake, thus increasing its importance, since the inability of the human being to synthesize it by itself means that its concentration must be maintained in a very specific range in order to maintain its homeostasis. The methodology used to carry out this work is the compilation of scientific articles related to the main functions of zinc in the body, as well as the different alterations in its concentration, including its deficiency or excess. Likewise, the function of the different metal transporter proteins in the different stages of introduction of zinc to the organism, that is, from its absorption in the digestive system to its distribution to different organs, is also analyzed, as well as certain conditions related to these proteins.

Therefore, after analyzing the importance of the presence of zinc and its influence on different diseases, this work opens up the possibility of delving into the etiology of various diseases that in principle are not associated with alterations in this metal.

KEY WORDS: absorption, alteration, deficiency, homeostasis, transporter and zinc.



1. OBJETIVOS DEL TRABAJO

Este trabajo pretende ahondar en las causas y consecuencias de las alteraciones en la concentración de zinc en el cuerpo humano, tanto las generadas por una deficiencia como por un exceso del metal a diferentes niveles, incorporación, transporte y distribución respectivamente.

Para ello se destaca la importancia que el zinc tiene en el organismo, se analizan sus características fisiológicas, y como gracias a ellas es capaz de llevar a cabo diferentes funciones en gran variedad de órganos, siendo un elemento que se encuentra presente en todas las células del organismo.

Teniendo en cuenta que se trata de un micronutriente, su concentración en el organismo debe estar totalmente regulada, es decir, la homeostasis del metal debe ser muy específica y correcta para evitar alteraciones en ella. Por ello, en este trabajo se analiza cómo funciona el zinc en condiciones normales, cuando la homeostasis funciona de forma correcta, para posteriormente profundizar en las alteraciones de la misma.

En cuanto a estas alteraciones, tanto el exceso de metal como el defecto en el organismo son perjudiciales, pero son las deficiencias las patologías más comunes, por lo que se analizarán de forma más precisa, al igual que las alteraciones tanto a nivel de incorporación, transporte y distribución del zinc, puntos clave de la homeostasis del metal, además de las funciones que desempeña el zinc en el organismo.



2. INTRODUCCIÓN

El zinc es un elemento de transición ubicuo en el organismo, siendo uno de los más importantes. Se trata del segundo elemento de transición más abundante en el cuerpo tras el hierro, y el que en mayor concentración se encuentra en el interior de las células (Livingstone, 2015). Se localiza en todos los tejidos y fluidos humanos, encontrándose en mayor concentración en músculo y hueso (85%) y en menor proporción en piel e hígado (11%) (Stefanidou *et al.*, 2006) .

En los sistemas biológicos se encuentra en su mayoría libre en solución, y lleva a cabo las reacciones bioquímicas en forma de catión divalente cuando se encuentra unido a enzimas y proteínas. Sus propiedades químicas le confieren ciertas características distintivas respecto a otros metales, ya que no realiza procesos de reducción ni de oxidación en condiciones fisiológicas, por lo que se trata de un elemento estable (Vallee y Falchuk, 1993).

En cuanto a su distribución en el interior de la célula, el 30-40% se localiza en el núcleo, un 50% se encuentra en el citoplasma y sus orgánulos y la concentración intracelular restante se sitúa en la membrana plasmática (Vallee y Falchuk, 1993).

En su estado Zn^{+2} es un aceptor de electrones de gran importancia en los sistemas biológicos (Huang *et al.*, 2015). Es un micronutriente, elemento presente en el organismo en concentraciones muy pequeñas, que participa en diversas rutas metabólicas, por lo que sus funciones fisiológicas son muy relevantes y la alteración de las concentraciones de este metal puede causar diversas afecciones de importancia variable (Taboada Lugo, 2017).

El ser humano adquiere este elemento mediante la ingesta alimentaria, ya que se encuentra en gran variedad de alimentos, en mayor proporción en la carne y sus derivados, o los crustáceos entre otros (Huang *et al.*, 2015).

Sus funciones en el organismo son muy diversas, ya que actúa en su homeostasis, respuesta inmune, estrés oxidativo, apoptosis y envejecimiento (Stefanidou *et al.*, 2006), además de participar también en el metabolismo intermediario, proliferación celular y procesos de óxido-reducción (Taboada Lugo, 2017). Este metal es un constituyente esencial de muchas enzimas y proteínas, entre las que se encuentran enzimas metabólicas, factores de transcripción o proteínas de señalización celular. Su presencia en el organismo dificulta la formación de



radicales libres, protegiendo del daño celular a las diferentes estructuras biológicas (Stefanidou *et al.*, 2006).

Los niveles de zinc en el organismo humano varían en función de cada uno, ya que difieren entre hombres y mujeres, siendo la edad también un factor importante a tener en cuenta. Hay ciertos grupos de riesgo con mayor probabilidad de sufrir una deficiencia en zinc, alteración más común en este metal, como son los niños, adolescentes, lactantes, mujeres embarazadas y las mujeres que se encuentran en edad reproductiva (Taboada Lugo, 2017). Entre las formas de excreción de zinc se encuentran las heces, la más efectiva en cuanto al mantenimiento de la homeostasis, la orina y ciertos fluidos corporales como el semen o el flujo vaginal (Gibson *et al.*, 2016). También se puede excretar este metal mediante las células de la piel o la glándula prostática (Samman, 2007).

La alteración de los niveles de zinc en el organismo, tanto intracelulares como a nivel de tejidos y órganos, puede generar afecciones de mayor o menor gravedad, las cuales pueden deberse a problemas en la incorporación, transporte o distribución del micronutriente. Un defecto en los transportadores de zinc localizados en el tracto digestivo puede provocar la pérdida en el organismo por su presencia en heces, ya que una función anormal de los mismos implica una absorción deficiente de zinc. En el caso de que la alteración se encuentre en el transporte de zinc, puede generar tanto un aumento del metal en ciertas áreas localizadas, como una deficiencia del mismo en otras, y el origen de esta modificación en las concentraciones de zinc en el organismo sería una inadecuada función de los transportadores específicos del micronutriente, los cuales impiden el paso del mismo entre membranas. Una distribución alterada también puede causar diferentes afecciones, ya que el zinc es un elemento que se encuentra en una gran parte de las células y tejidos del organismo.

Estas modificaciones en su concentración pueden deberse tanto a un exceso como a un defecto del elemento en el organismo, siendo más comunes estas últimas. Esta deficiencia puede tener diferentes etiologías, como el consumo insuficiente de zinc prolongado en el tiempo, una absorción inadecuada, un aumento en la necesidad del metal o un incremento de la excreción del mismo entre otras (Huang *et al.*, 2015). Otras posibles causas de deficiencia de zinc pueden ser un aumento de requerimientos de excreción y causas genéticas (Vallee y Falchuk, 1993).



3. FISIOLÓGÍA Y FUNCIONES DEL ZINC

El zinc es un metal de transición que se encuentra en un organismo sano en una cantidad de 2-4 gramos (Gao *et al.*, 2018), valores que difieren de los proporcionados por otros autores, 1,4-2,3 gramos de zinc (Stefanidou *et al.*, 2006), pero que se encuentran en un rango común. El zinc tiene una amplia presencia en el organismo, localizándose un 60% en el músculo esquelético, seguido del hueso en un 30%, 5% en hígado y piel, y la proporción restante (2-3 %) se encuentra en otros tejidos (Gao *et al.*, 2018).

Se trata de un elemento que no produce toxicidad en el organismo, ya que los mecanismos que regulan su entrada, distribución y su excreción de células y tejidos son tan eficientes que no se produce ningún desorden relacionado con una acumulación excesiva del metal, diferenciándose así de metales como el hierro, cobre o el mercurio entre otros (Vallee y Falchuk, 1993).

Generalmente lleva a cabo su función bioquímica en forma de catión divalente, estando unido a enzimas y otras proteínas, y prácticamente en ningún momento se encuentra en solución (Vallee y Falchuk, 1993). Aunque bajo condiciones fisiológicas no se encuentra sometido a reducción u oxidación, sí que participa en muchas actividades, como puede ser la regulación del equilibrio entre compuestos oxidantes y antioxidantes en la célula, ya que actúa a modo de molécula antioxidante o de señalización (Choi *et al.*, 2018). En células de mamífero los metales que presentan actividad redox más comunes, el cobre y el hierro, catalizan la producción de especies reactivas del oxígeno (cuyas siglas en inglés son ROS, reactive oxygen species) y de especies reactivas del nitrógeno (reactive nitrogen species o RNS en inglés), las cuales son capaces de oxidar los componentes celulares, como la bicapa lipídica celular. La presencia de zinc en esta membrana celular la protege de la oxidación lipídica, ya que compite con estos metales por las cargas negativas en la membrana (Choi *et al.*, 2018).

3.1. HOMEOSTASIS

Teniendo en cuenta la gran importancia que presenta este elemento en muchos procesos biológicos en el organismo, su homeostasis debe estar totalmente regulada para evitar alteraciones en su concentración.

En la Figura 1 se muestra el principal modo para mantener esta estabilidad a un nivel general, realizado mediante la absorción intestinal y la excreción intestinal endógena, siendo sinérgicas las modificaciones en ambos puntos, mientras que los cambios en la excreción urinaria de zinc, así como de su concentración plasmática y su retención tras la liberación desde determinados tejidos como el óseo, forman parte de los modos secundarios para mantener la homeostasis (King *et al.*, 2000).

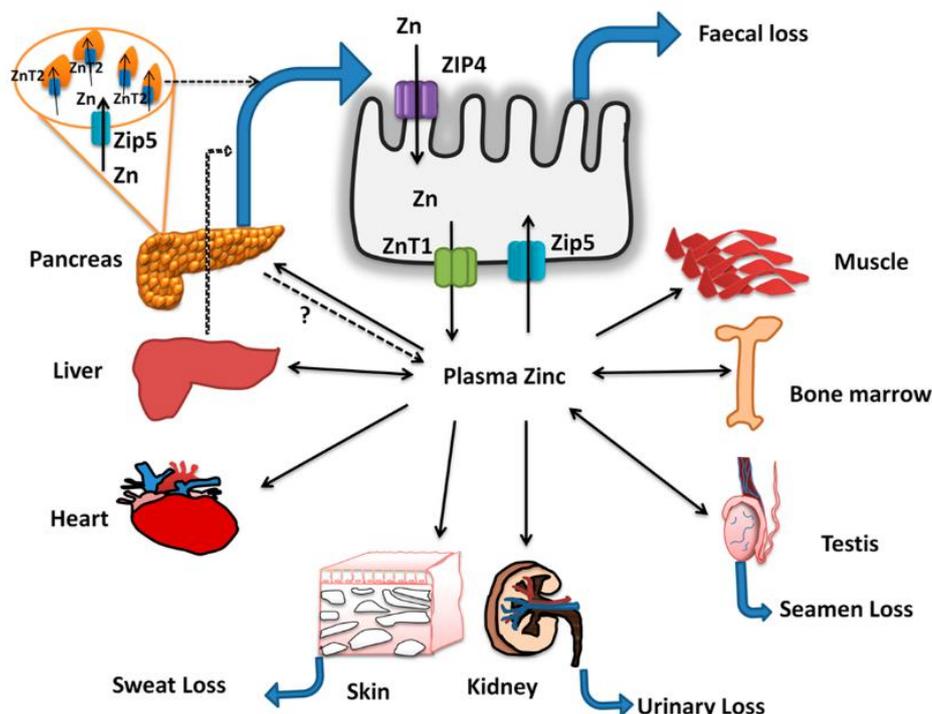


Figura 1. Representación gráfica de la absorción y homeostasis de zinc, en la cual se observa la entrada de zinc mediante el epitelio apical de los enterocitos al plasma, tanto de origen dietético como proveniente de excreciones del páncreas, con el fin de ser distribuido a los diferentes tejidos y órganos que necesitan del metal para llevar a cabo sus diversas funciones (Kondaiah *et al.*, 2019).

La absorción de zinc está positivamente regulada por la presencia de ácido cítrico, mientras que la de hierro, fibra y ácido fítico provoca la inhibición de la absorción del mismo, ya que actúan como agentes quelantes del zinc (Livingstone, 2015). Por ello, el tipo de alimentación tiene una estrecha relación con la absorción de zinc, ya que el ácido fítico se encuentra en gran variedad de vegetales, especialmente cereales, semillas y fibra, y en consecuencia, un exceso en alimentos ricos de este ácido orgánico puede disminuir la entrada y asimilación de zinc en el organismo.



La regulación de la homeostasis a nivel celular es un proceso complicado, puesto que siendo el zinc un catión divalente e hidrofílico, no es capaz de atravesar membranas celulares mediante difusión pasiva; por ello se encuentran presentes transportadores especializados, de forma que facilitan su transporte hacia el interior y exterior del citoplasma (Gao *et al.*, 2018).

Así mismo, el zinc celular es regulado por decenas de proteínas, de forma que lo almacenan y liberan, uniéndose al metal que se encuentra en exceso con el fin de evitar reacciones inespecíficas. También llevan a cabo el transporte de zinc a través de membranas y compartimentos celulares (Maret, 2013).

3.1.1. Transportadores de zinc

Para mantener la homeostasis del organismo se encuentran dos familias de transportadores de zinc que llevan a cabo esa regulación. Una de ellas es SLC30, compuesta por proteínas transportadoras unidas a solutos (también llamadas transportadores de zinc (ZnTs)), mientras que la otra familia, SLC39A (también llamada ZIPs), está compuesta por proteínas Zrt- e Irt-like (Samman, 2007). Ambos grupos de proteínas se encuentran en la membrana celular, facilitando la movilización del ion a través de esta, ya que, aunque no es necesaria la presencia de una proteína para transportar el metal, estos transportadores tienen un papel crucial en la homeostasis del zinc en la célula. Tanto los transportadores ZnT, como los ZIP presentan especificidad de tejido, además de patrones de expresión tanto de desarrollo como de estímulo. En cuanto al nivel intracelular, se encuentran localizados en compartimentos específicos, respondiendo a estímulos como pueden ser la deficiencia o el exceso de zinc, de forma que llevan a cabo cambios específicos en su localización celular (Gammoh y Rink, 2017).

Además de estas familias se encuentran las metalotioneínas, proteínas ubicuas expresadas en diferentes tipos celulares en distintos tejidos y órganos, las cuales actúan a modo de agentes quelantes de zinc, disminuyendo así la concentración intracelular de este metal. Estas proteínas también pueden realizar una función “zinc buffer”, es decir, en el caso en el que el zinc sea un elemento limitante, estas proteínas pueden cederlo a proteínas o enzimas clave que necesiten el metal (Kimura *et. al.*, 2016).



La acción combinada de estas proteínas permite que la concentración de zinc en el citosol se mantenga estable, ya que las metalotioneínas actúan acumulando el zinc intracelular, mientras que los transportadores tienen una función inversa en cuanto al movimiento del metal, por lo que su complementación permite la homeostasis intracelular de zinc.

Como se muestra en la Figura 2, los transportadores ZIP movilizan el zinc hacia el citosol, ya que tenga origen extracelular o se encuentre en algún orgánulo intracelular (Kimura *et al.*, 2016); se trata de una familia compuesta por catorce importadores, mientras que los transportadores ZnT componen una familia de diez exportadores (Gao *et al.*, 2018), los cuales participan en el flujo de zinc y su compartimentalización como proteínas de difusión catiónicas (Kimura *et al.*, 2016). Estos últimos facilitan el transporte de zinc desde la membrana basolateral de los eritrocitos hacia la circulación, y dependen de la concentración intracelular de zinc (Baltaci y Yuce, 2018).

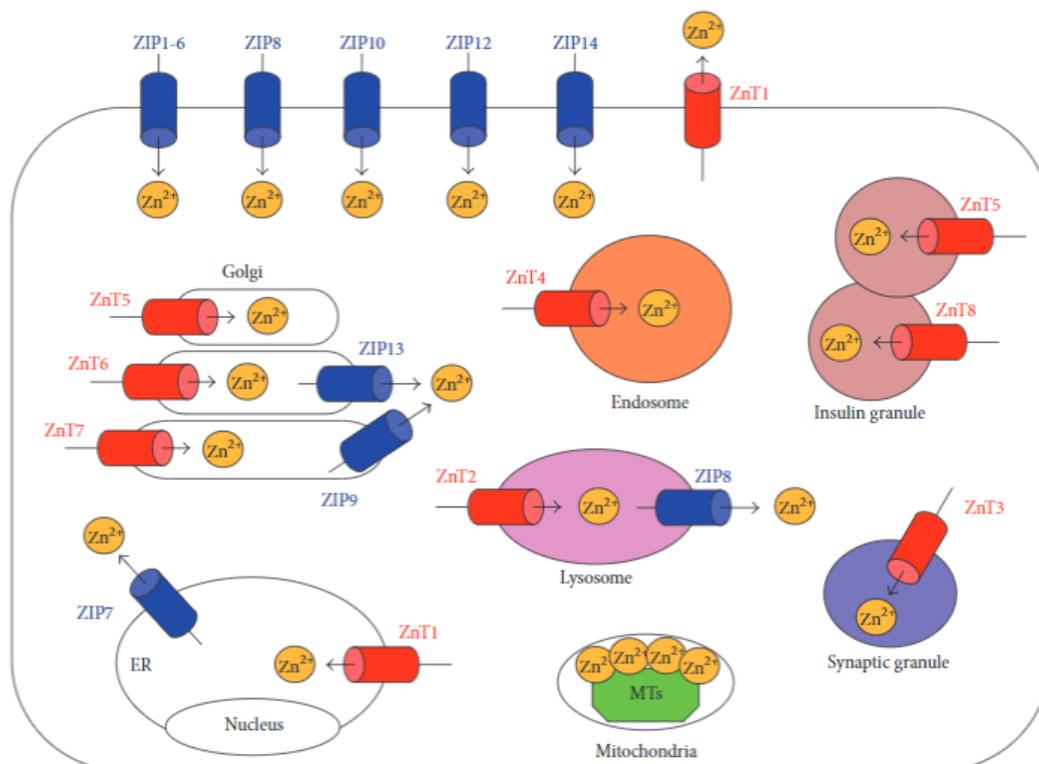


Figura 2. Representación gráfica de la localización subcelular de los transportadores de zinc y metalotioneínas (MTs). La localización de los transportadores ZIP (azul) y ZnT (rojo) está determinada por el tipo celular, proceso de desarrollo y la condición del zinc. Las flechas indican la dirección de la movilización de zinc (Hojyo y Fukada, 2016).



Entre los transportadores ZIP se encuentra ZIP4, localizado en la membrana apical de los enterocitos, cuya función es la absorción del metal en el intestino. Se ha relacionado la ausencia de este transportador con la enfermedad acrodermatitis enteropática, enfermedad en la que se profundizará más adelante, caracterizada por ser autosómica recesiva y por presentar una deficiencia de zinc causada por una alteración en la absorción del mismo en duodeno y yeyuno (Baltaci y Yuce, 2018).

3.2. FUNCIONES

La presencia del zinc en prácticamente todo el organismo conlleva su participación en gran variedad de funciones fisiológicas en zonas muy diversas del mismo, como puede ser a nivel proteico, tisular o incluso a nivel sistémico. A continuación se muestran una serie de localizaciones o procesos en los que el metal tiene una gran importancia.

3.2.1. Proteínas

Gracias a las propiedades físico-químicas que presenta este metal, tiene una función tanto estructural como funcional en diversas proteínas participantes en la replicación del DNA y transcripción reversa, y es fundamental en la función de un gran número de metaloproteínas (Stefanidou *et al.*, 2006). Este metal es capaz de unirse a 2.500 proteínas con el fin de mantener su integridad estructural, las cuales conforman un 10% del total del proteoma humano (Choi *et al.*, 2018). También forma parte de gran variedad de enzimas, como metaloenzimas, alcohol deshidrogenasa o DNA polimerasa entre muchas otras, las cuales participan en diferentes rutas metabólicas, puesto que son necesarias en el metabolismo de carbohidratos, ácidos grasos y proteínas, y para la eliminación de especies reactivas del oxígeno (Livingstone, 2015). Los factores de transcripción, proteínas de unión a DNA con dominios de dedos de zinc, superóxido dismutasa de cobre o zinc o varias proteínas involucradas en la reparación de DNA también necesitan del zinc para su estabilización estructural (Choi *et al.*, 2018).

3.2.2. Enzimas

Además del mantenimiento de la homeostasis el zinc tiene otras funciones importantes en el organismo. Las funciones fisiológicas del zinc se pueden clasificar en catalíticas, estructurales



y reguladoras (Livingstone, 2015), puesto que forma parte de la unidad catalítica de más de 300 enzimas diferentes (Choi *et al.*, 2018; Huang *et al.*, 2015), y se encuentra en gran parte de aspectos de la biología del organismo, incluyendo el crecimiento, defensa inmunitaria, función cognitiva y salud ósea (Huang *et al.*, 2015).

Mediante su unión a enzimas lleva a cabo tres funciones principales: catalítica, coactiva (o cocatalítica) y estructural. En cuanto a la función catalítica, el metal permite la catálisis y co-catálisis de las enzimas, las cuales participan en procesos como la síntesis de DNA, crecimiento, desarrollo cerebral, respuesta de comportamiento, reproducción, desarrollo fetal, estabilidad de las membranas, formación ósea y curación de heridas (Stefanidou *et al.*, 2006). Además, esta función catalítica conlleva una participación directa del metal en la catálisis de la enzima, de forma que, si el zinc es eliminado de la estructura mediante agentes quelantes u otro tipo de moléculas, la enzima se vuelve inactiva. Ciertas enzimas pueden presentar dos o más átomos de metales que funcionan como una unidad catalítica. Los átomos de zinc estructural son necesarios para tener una estabilidad estructural de las proteínas, y puede ayudar a estabilizar la estructura cuaternaria de las holoenzimas oligoméricas. Este tipo de átomo únicamente se encuentra presente en tres enzimas: alcohol deshidrogenasa, aspartato deshidrogenasa y la proteína quinasa C (Vallee y Falchuk, 1993).

3.2.3. Estrés oxidativo

El estrés oxidativo representa un estatus de desequilibrio entre la producción de radicales libres y la habilidad de las células de detoxificar, aumentando el daño oxidativo en el DNA, proteínas y lípidos (Choi *et al.*, 2018).

La concentración fisiológica de zinc inhibe la producción de especies reactivas del oxígeno, como el anión superóxido, peróxido de hidrógeno y el radical hidroxilo, así como especies reactivas del nitrógeno. El efecto antioxidante del zinc puede deberse a una acción directa del ion zinc, su unión estructural en las proteínas antioxidantes o a la modulación de la inducción de metalotioneínas (Olechnowicz *et al.*, 2018).

El zinc es capaz de interactuar con los grupos tiol o sulfhidrilo en las proteínas y péptidos con el fin de reducir la reactividad de los grupos sulfhidrilo. Esta estabilización previene de la



formación disulfuro intramolecular, por lo que actúa como antioxidante protegiendo estas moléculas de la oxidación (Choi *et al.*, 2018).

Así mismo, el zinc puede acelerar la síntesis de metalotioneínas, proteínas caracterizadas por su unión a metales, abundantes en el citosol, las cuales proporcionan grupos tiol y actúan como recolectores oxidantes directos (Choi *et al.*, 2018).

El zinc también protege la célula del estrés oxidativo mediante el incremento de la síntesis de glutatión, el cual es responsable del mantenimiento del estado redox en la célula. Otra función relacionada del zinc es que participa en la cadena de señalización redox mediante su interacción con proteínas. El estrés oxidativo puede desencadenar la liberación del metal desde los sitios de unión, derivando en cambios conformacionales de estas proteínas (Choi *et al.*, 2018).

3.2.4. Sistema inmunitario

El sistema inmune es susceptible a la deficiencia de zinc, y el metal es esencial para un desarrollo y funcionamiento adecuado de la inmunidad innata, neutrófilos y células “natural killer”. Los macrófagos también se ven afectados por su deficiencia. La fagocitosis, la muerte intracelular y la producción de citoquinas se encuentran todas ellas afectadas por la deficiencia del metal.

El zinc también es esencial para la síntesis de DNA y la transcripción de RNA en las células del sistema inmunitario, además de su división celular y su activación. Además, la apoptosis (muerte celular programada) está potenciada por la deficiencia de zinc (Prasad, 2009).

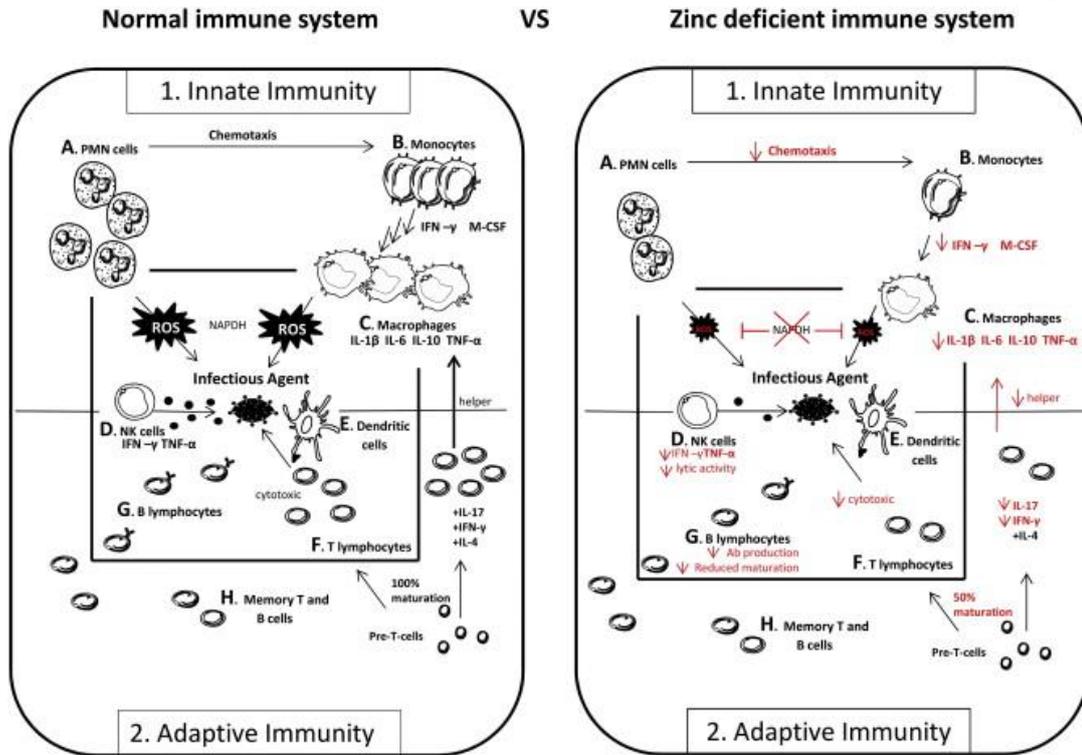


Figura 3: Representación gráfica comparativa de la respuesta de los sistemas inmunitarios innato y adaptativo en un estado normal frente a un sistema deficiente en zinc en la que se observa el conjunto celular que actúa ante un agente infeccioso en ambos tipos de inmunidad y los productos generados para aclarar la infección. La deficiencia de zinc causa una disminución de la quimiotaxis y fagocitosis en el sistema inmune innato, mientras que en el sistema inmunitario adaptativo provoca una atrofia tímica, disminuyendo en consecuencia la cantidad de linfocitos T presentes en la respuesta inmunitaria (Bonaventura *et al.*, 2015).

La función que lleva a cabo el zinc en la inmunidad innata, mostrada en la Figura 3, es principalmente la quimioatracción de ciertas células inmunitarias al foco de infección, de modo que la presencia de células PMN (polimorfonucleares), macrófagos y células NK (natural killers) son capaces de reconocer el agente patógeno y eliminarlo del organismo por fagocitosis (Bonaventura *et al.*, 2015).

En cuanto a la respuesta inmunitaria adaptativa, llevada a cabo por células altamente especializadas (linfocitos B y T), la deficiencia de zinc puede conllevar a una atrofia del timo, órgano en el que se sintetizan y desarrollan los linfocitos T, de modo que puede derivar en una linfopenia de linfocitos T, es decir, un bajo número de linfocitos en sangre (Bonaventura *et al.*, 2015).



3.2.5. Inflamación

El zinc es esencial para una función normal del sistema inmune tanto en la inmunidad innata como adaptativa en respuesta a patógenos o daño en tejidos (Choi *et al.*, 2018), y tiene una función de factor de señalización, participando en la reducción de citoquinas inflamatorias con el fin de regular el estatus de inflamación crónica (Olechnowicz *et al.*, 2018).

Entre sus funciones en el proceso inflamatorio, se encuentra la regulación de la expresión de citoquinas proinflamatorias. Hay dos factores de transcripción que actúan a modo de moduladores en las vías de respuesta inflamatoria: los factores nucleares kappa-B (NFκ-B) y el factor-1 alfa inducible por hipoxia (HIF-1α), ambos regulados por el estado de zinc. NFκ-B participa en la cascada central de señalización inflamatoria, mientras que HIF-1α es un regulador que controla la hipoxia y la isquemia, el cual no solo puede responder de forma rápida a la hipoxia, sino que también es activado ante diferentes estímulos no relacionados con la hipoxia, como pueden ser mediadores inflamatorios o citoquinas (Choi *et al.*, 2018).

3.2.6. Tejido óseo

Otra de las funciones más importantes que tiene el zinc en el organismo es su presencia en el tejido óseo, almacenando un 30% del total de zinc, localizado en el osteoide, donde son depositadas las sales minerales inorgánicas. Participa en el desarrollo, crecimiento y en el mantenimiento de la salud del hueso. El metal actúa como coactivador de un factor de transcripción 2 (Runx2), participante en la diferenciación osteogénica, en la que tiene como objetivo el gen Osterix, un factor de transcripción que contiene un motivo de dedo de zinc (Huang *et al.*, 2020).

3.2.7. Piel

El zinc tiene un papel crucial en el desarrollo, diferenciación y crecimiento celular y tisular, y en el caso de los queratinocitos de la epidermis, está involucrado en su diferenciación además de participar en procesos antiinflamatorios y de cicatrización de heridas (Glutsch *et al.*, 2019). En el caso de este tipo de células, el abastecimiento de zinc se realiza gracias a la presencia del transportador ZIP2 y de metalotioneínas (Glutsch *et al.*, 2019).



4. ALTERACIONES EN EL METABOLISMO DEL ZINC

El zinc es un metal que tiene baja toxicidad en el organismo, por lo que es considerado seguro en concentraciones que se encuentran siempre entre los valores establecidos como normales. Sin embargo, anomalías en el organismo pueden derivar en una concentración del metal diferente de la óptima, ya sea por un aumento excesivo del mismo, como por un déficit.

El trastorno más común es la deficiencia de zinc, cuya etiología puede deberse a una ingesta inadecuada, absorción reducida o un incremento en la pérdida del metal (Livingstone, 2015). Los signos más frecuentes que muestran la deficiencia de zinc son “múltiples cambios generales no específicos en el metabolismo”, entre los que se incluyen el estrés oxidativo crónico y la inflamación (Choi *et al.*, 2018). La gravedad de la deficiencia tiene ciertos niveles que pueden variar desde una deficiencia leve, cuyas consecuencias clínicas son más generales, hasta una más severa, caracterizada por rasgos clínicos más evidentes (Livingstone, 2015). En cuanto a las consecuencias de una baja concentración del metal en el cuerpo a largo plazo, se caracterizan por tener una gran diversidad, mostradas en la Tabla 1, la cual se encuentra directamente relacionada con la severidad de la enfermedad. Por ello, un paciente diagnosticado puede presentar síntomas como disgeusia (pérdida del sabor), disosmia (alteración del olfato) o incluso anorexia, y la diarrea, consecuencia común, puede acentuar aún más la deficiencia del metal (Livingstone, 2015).

Tabla 1: Consecuencias de la deficiencia de zinc en distintos sistemas del organismo (Livingstone, 2015).

System	Consequences
Epidermal	Skin rash, alopecia, nonhealing ulcers, delayed wound healing
Gastrointestinal	Dysgeusia, diarrhea
Central nervous	Impaired cognitive function, dysosmia
Immune	Recurrent infections
Skeletal	Poor growth
Reproductive	Hypogonadism, low birth weight, congenital abnormality

Hoy en día, la deficiencia de zinc más común es consecuencia de una deficiente ingesta alimentaria del metal, el cual debe de ser consumido de forma diaria, puesto que el organismo no presenta ningún sistema de almacenamiento específico para el zinc. Por ello la dieta es un pilar fundamental en la absorción de zinc, ya que una dieta vegetariana, rica en inhibidores del mismo, puede contener una concentración de zinc normal, pero su absorción seguirá siendo insuficiente en el sistema digestivo (Gupta *et al.*, 2020).



Estudios realizados sobre la relación entre el índice socio-económico y la deficiencia de zinc en ciertos países asiáticos (India, Nepal, Sri Lanka) y alguno africano (Camerún) indican que están estrechamente vinculados, siendo la pobreza causa directa de una ingesta insuficiente de zinc (Gupta *et al.*, 2020).

En el caso contrario, ante un aumento de las concentraciones de zinc, los animales, entre los que se incluyen los humanos, presentan cierta resistencia a una mayor ingesta del metal (Fosmire, 1990). Cuando se produce un exceso de zinc en el organismo, la excreción fecal del metal aumenta, mientras que la absorción no se ve afectada (Kondaiah *et al.*, 2019), es decir, que independientemente de la proporción de zinc excretada, la absorción se mantiene estable, y para que se lleve a cabo la homeostasis, la excreción de zinc es esencial con el fin de eliminar el exceso.

Se ha observado que concentraciones excesivas del mismo pueden ser tóxicas, ya que puede derivar en problemas de absorción de cobre (Kambe *et al.*, 2015). El exceso de la concentración de zinc en el organismo está causado principalmente por una ingesta aumentada del metal, ya sea de forma natural o mediante suplementos alimenticios específicos provenientes de fármacos (Fosmire, 1990). En consecuencia, se da un aumento en los requerimientos de otros metales, como puede ser el cobre, con el fin de tratar de mantener la homeostasis de ambos minerales (Fosmire, 1990).

Las ingestas excesivas de zinc tienen entre sus síntomas la letargia, mareos, tambaleo leve del paso y dificultad para la escritura, los cuales desaparecen al tratar al paciente con terapias quelantes. Entre estos síntomas no se encuentra ninguno de carácter gastrointestinal, lo cual parece indicar que la forma de zinc ingerida puede influenciar la manifestación de la toxicidad que será observada (Fosmire, 1990).

Ambos casos se pueden originar por problemas a diferentes niveles en cuanto a la entrada de zinc en el organismo, ya que son tres los puntos clave en la integración del metal, representados en la Figura 4, tanto a nivel celular como tisular: absorción de zinc (llevada a cabo en el intestino delgado), acumulación (realizada en las células) y distribución (movilidad del metal a través de los diferentes tipos celulares del organismo) (Hojyo y Fukada, 2016).



No obstante, cabe recalcar la diferencia de ambos estados, la cual radica en el punto exacto en el que se rompe la estabilidad general del organismo: en el caso de la deficiencia de zinc puede deberse a una ingesta deficiente del metal o a causas fisiológicas, siendo la principal la falta de absorción en el tracto gastrointestinal, llevada a cabo por transportadores específicos localizados en las células que tapizan el epitelio intestinal, como ZIP4 (Baltaci y Yuce, 2018). En cuanto a la intoxicación por exceso de zinc, se debe únicamente a una ingesta aumentada del mismo, en la que el resto de localizaciones clave en la regulación de zinc no se encuentran alterados.

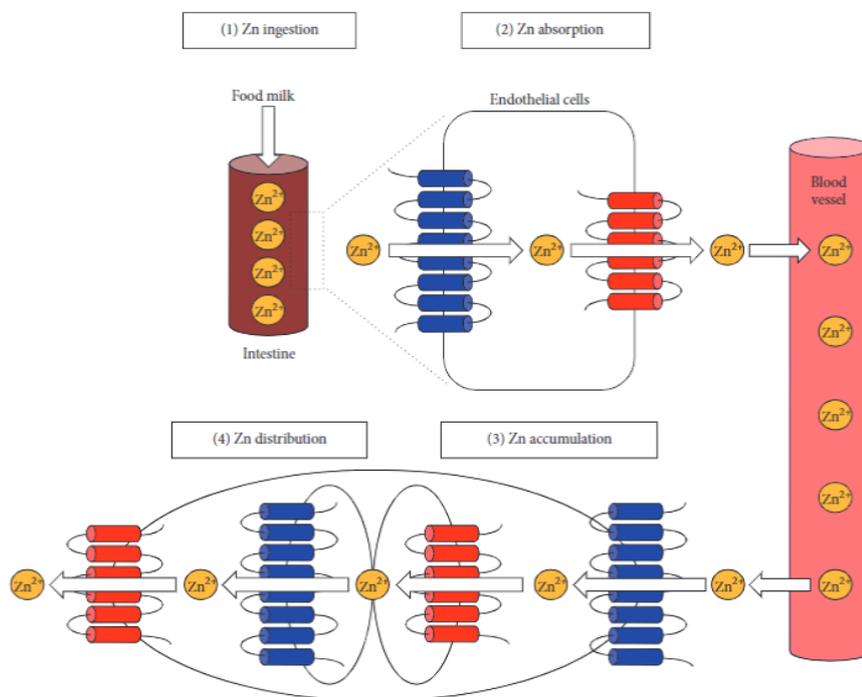


Figura 4: Representación gráfica de la homeostasis de zinc llevada a cabo por sus correspondientes transportadores a distintos niveles del organismo, desde la ingesta del metal (1), pasando por su absorción en el intestino (2), acumulación a nivel celular (3) para ser distribuido mediante transportadores intracelulares a otras células y órganos del cuerpo (4) (Hojyo y Fukada, 2016).

4.1. INCORPORACIÓN

La incorporación es el proceso mediante el que elementos provenientes de la dieta, proteínas, ácidos grasos, azúcares, iones... son introducidos en el organismo desde el lumen gastrointestinal.



La absorción puede considerarse como el proceso de influjo al enterocito y mediante la membrana basolateral, y el transporte hacia la circulación portal (Krebs, 2000). La principal zona de absorción de zinc exógeno en humanos se encuentra en el intestino delgado proximal, aunque también se puede llevar a cabo en el duodeno distal y el yeyuno proximal (Krebs, 2000).

Hay diversos factores que afectan a la absorción de zinc en el intestino: entre los dietéticos se encuentra el fitato, componente natural de las plantas. Se trata de un inhibidor nutricional de la absorción de este metal, el cual incluye las sales de magnesio, calcio o potasio de ácido fítico. Sin embargo, este compuesto puede ser hidrolizado por una enzima llamada fitasa, descomponiéndolo así en tetrafosfatos y trifosfatos, y en consecuencia, aumentando la disponibilidad de zinc. El problema de esta enzima en humanos es que no se encuentra en altas cantidades en el intestino, puesto que la degradación del fitato es altamente dependiente de la fitasa microbiana (Maares y Haase, 2020).

Así mismo, la absorción de zinc en los humanos se da en mayor proporción cuando se encuentran presentes proteínas de origen animal en el intestino, y se ha observado que la adición de proteínas animales a alimentos provenientes de plantas tiene como resultado una mayor disponibilidad de zinc (Maares y Haase, 2020).

Por otro lado, hay también ciertos factores fisiológicos en el lumen intestinal que repercuten en la solubilidad de zinc y su consiguiente disponibilidad en el epitelio intestinal (representados en la Figura 5): uno de ellos es la capa mucosa gastrointestinal, la cual permite la accesibilidad luminal del metal y posibilita su accesibilidad. Se une al zinc luminal previniendo así la formación de hidróxido de zinc insoluble, además de hidroxipolímeros ($Zn(OH)_n$) a un pH intestinal de 6-7,4 (Maares y Haase, 2020).

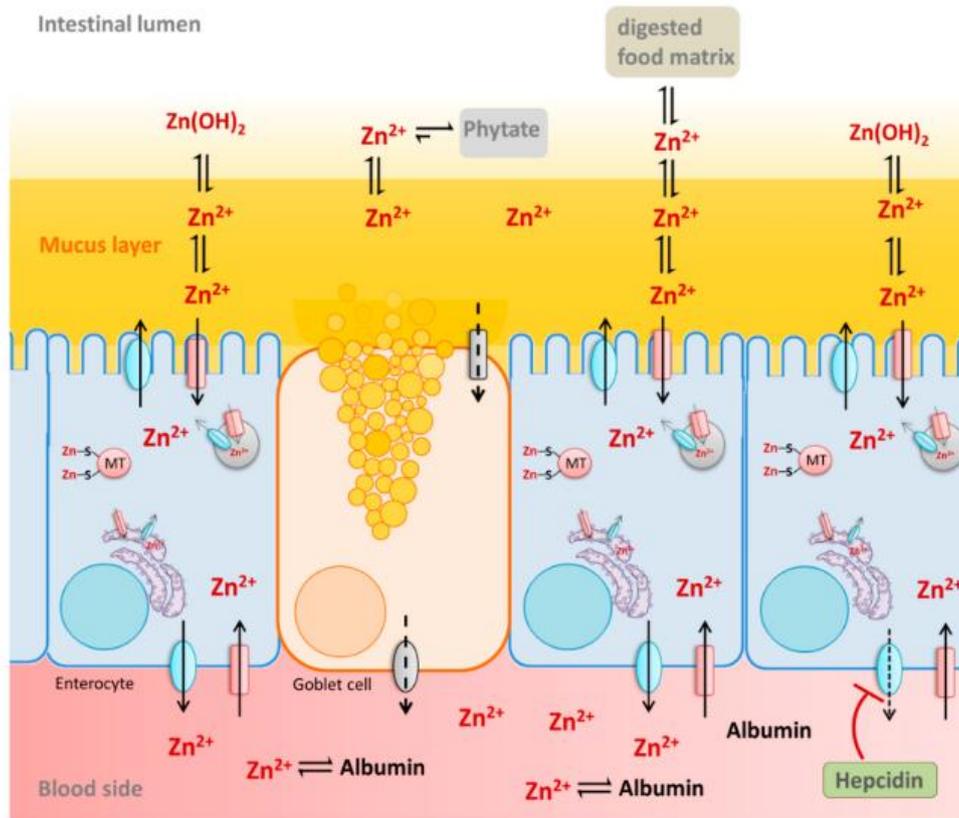


Figura 5: Representación gráfica de la absorción de zinc, en la cual se observan los diferentes factores luminales y serosos que afectan a la entrada de zinc en los enterocitos, entre los que se encuentran factores dietéticos (alimentos y el fitato) o fisiológicos (capa mucosa) (Maeres y Haase, 2020).

El zinc proveniente de la dieta es absorbido en el intestino delgado mediante el transportador específico de zinc ZIP4, para posteriormente ser secretado al torrente sanguíneo por otros transportadores, como ZnT1 (Glutsch *et al.*, 2019). Así mismo, en condiciones normales, ambos transportadores, tanto de entrada en el enterocito (ZIP4) como el de salida al torrente sanguíneo (ZnT1) funcionarán de forma óptima, pero en el caso en el que se de una desregulación de la absorción, sus funciones variarán: en un estado de deficiencia de zinc, ZIP4 tendrá una función normal, pero ZnT1 transportará menor concentración del metal y sucederá de forma inversa ante un exceso de zinc en el tracto gastrointestinal, es decir, ante una alta concentración de zinc en el medio, será ZIP4 el que verá reducida su función (Maeres y Haase, 2020).

Esta incorporación está mediada por transportadores de los distintos componentes de la dieta importantes para el organismo, y mutaciones en este tipo de proteínas dan lugar a ciertas



enfermedades. Una enfermedad importante es la acrodermatitis enteropática (AE), caracterizada por la mutación en el transportador ZIP4, la cual deriva en una deficiencia de zinc hereditaria autosómica recesiva que resulta letal. Esta enfermedad se caracteriza por presentar manifestaciones dermatológicas severas, alteraciones gastrointestinales, pérdida de peso, retraso en el crecimiento, hipogonadismo masculino y alta susceptibilidad a infecciones, además de otros rasgos clínicos. Su completa recuperación se da tras la suplementación de una gran dosis de zinc (Gammoh y Rink, 2017).

Se ha observado también, que en ratones el silenciamiento de ZnT1 localizado en los enterocitos resulta letal (Hennigar y McClung, 2019). Esta información parece indicar que ningún otro transportador es capaz de compensar la función de ZnT1.

4.2. TRANSPORTE Y DISTRIBUCIÓN

El transporte de zinc se realiza mediante su paso por transportadores específicos a través de la membrana plasmática para dirigirse hacia la circulación portal o viceversa. Así, mediante este tipo de proteínas específicas se puede movilizar el metal hacia diferentes tejidos y órganos del cuerpo con el fin de que estos puedan realizar sus respectivas funciones en presencia del metal, el cual es fundamental para gran parte de áreas del cuerpo.

Una proteína transportadora de zinc que participa directamente en el transporte entre tejidos, órganos o incluso sistemas es ZnT1, la cual se encuentra altamente expresada en tejidos involucrados con la adquisición de zinc, su reciclaje o su transferencia, como el intestino delgado, el epitelio del túbulo renal o la placenta (Liuzzi y Cousins, 2004). En este último tejido el transportador se encuentra de forma abundante, localizado concretamente en la membrana vellosa del saco de yema, lo cual indica que ZnT1 participa en el intercambio de zinc entre el abastecimiento materno y el feto (Liuzzi y Cousins, 2004).

El transporte del metal se lleva a cabo también a nivel intracelular, es decir, que el zinc dispone de los mismos transportadores para atravesar membranas de ciertos orgánulos, ya que también necesitan de su presencia para realizar sus funciones.



Alteraciones en estos transportadores pueden tener consecuencias de todo tipo, puesto que parte de ellos son esenciales. En consecuencia, hay enfermedades que están directamente relacionadas con anomalías en ellos, entre las que se encuentran la diabetes, enfermedades neurológicas y psiquiátricas, el cáncer o la respuesta inmune (Thingholm *et al.*, 2020).

En relación con la diabetes se encuentra ZnT8 expresado en células beta pancreáticas, el cual actúa como autoantígeno en pacientes con diabetes de tipo 1. Se ha observado una variante en el transportador que altera la especificidad de autoanticuerpo en este tipo de diabetes, y además aumenta el riesgo de desarrollar diabetes de tipo 2 (Thingholm *et al.*, 2020).

ZnT3 es un transportador crítico de zinc en el sistema nervioso, localizado en vesículas sinápticas de un subconjunto de neuronas glutamatérgicas (Thingholm *et al.*, 2020) en el hipocampo y neocórtex, el cual parece contribuir a la prevención de pérdida cognitiva relacionada con la edad, puesto que la expresión de este transportador disminuye a medida que aumenta la edad, y también lo hace en pacientes con Alzheimer y demencia relacionada con la enfermedad de Párkinson (Kambe *et al.*, 2015). En un estudio realizado con ratones se observó que los ratones ancianos que carecían de ZnT3 presentaban una deficiencia notable en el aprendizaje y la memoria (Kambe *et al.*, 2015).

ZIP7 es otro transportador localizado en la vía secretora temprana en el retículo plasmático y el aparato de Golgi, y una expresión aberrante de este transportador puede causar una homeostasis de zinc perturbada, dando lugar a un fenotipo más agresivo en cánceres de mama (Kambe *et al.*, 2015). Así mismo, ZIP6 y ZnT2 tienen también su importancia en el cáncer, más concretamente en el de mama, puesto que la sobreexpresión del segundo parece disminuir los fenotipos invasivos de células de este tipo de tumor (Thingholm *et al.*, 2020).

En cuanto a la respuesta inmune, son dos los transportadores importantes: ZIP10, el cual permite la supervivencia y función de las células B y ZIP6, que participa en la presentación antigénica a las células T. Ambos se ven desregulados cuando el eje TLR4-TRIF (dominio receptor Toll/II-1 que contiene una proteína adaptadora, inductora del interferón β) es activado. En consecuencia, se sobreexpresan los transportadores ZnT1 y ZnT6, provocando un descenso significativo en la concentración de zinc intracelular (Thingholm *et al.*, 2020).



Las alteraciones en los transportadores de zinc pueden tener una etiología patofisiológica o genética. En cuanto a las primeras, se ha observado que perturbaciones crónicas de la homeostasis de zinc en el cerebro están relacionadas con el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad del Alzheimer, Párkinson y la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) (Kambe *et al.*, 2015).

Por otro lado, se encuentran las enfermedades genéticas de los transportadores de zinc, las cuales se muestran en la Tabla 2. Teniendo en cuenta la ubicuidad de los transportadores, las afecciones clínicas surgidas se localizarán en áreas muy diversas del organismo (Kambe *et al.*, 2015).

Tabla 2: Mutaciones de los transportadores de zinc que causan enfermedades hereditarias (Kambe *et al.*, 2015).

Mutated Gene	Disease	Chr. Localization	MIM No.	Clinical Features	Reference Nos.
ZnT2/SLC30A2	Transient neonatal zinc deficiency	1p36.11	608118	Erosive dermatitis around the mouth, genital region, neck, and fingers. Diarrhea and alopecia. Ameliorated with zinc supplementation during nursing. Mutations are found in mothers.	57, 180, 231, 283
ZnT10/SLC30A10	Syndrome of hepatic cirrhosis, dystonia, polycythemia, and hypermanganesemia	1q41	613280	Dysarthria, fine tremor, hypertonia, bradykinesia, and spastic paraparesis. Blood manganese levels and clinical symptoms are improved by metal chelation therapy.	341, 417
ZIP4/SLC39A4	Acrodermatitis enteropathica	8q24.3	201100	Ecematous dermatitis on the perioral, perianal, and acral areas, diarrhea, alopecia and growth retardation. Ameliorated with zinc supplementation [1–3 mg·kg ⁻¹ ·day ⁻¹]	8, 225, 275, 362, 432
ZIP5/SLC39A5	Nonsymptomatic high myopia	12q13.3	615946	Refractive error, tigroid and focal atrophy of choroid.	133
ZIP13/SLC39A13	Spondylocheiro dysplastic Ehlers–Danlos syndrome	11p11.2	612350	Growth retardation, skeletal and connective tissue abnormalities, tapering fingers, articular hypermobility, and protruding eyes with bluish sclera.	109, 128

En cuanto a la distribución del zinc, una vez que el metal se encuentra en la circulación, es dirigido hacia el hígado, para que desde él pueda ser distribuido por la circulación sistémica a otros tejidos y órganos. Este proceso se lleva a cabo mediante proteínas transportadoras, entre las que se encuentran ZIP y ZnT, explicadas anteriormente.



Únicamente una pequeña concentración de zinc libre se encuentra presente en el plasma sanguíneo bajo condiciones normales (Coverdale *et al.*, 2019). Gran parte del metal en plasma permanece unido a albúmina sérica (75-90%), siendo la concentración del metal restante unido a α 2-macroglobulina o el complejo proteico de unión a retinol (10-20%) (Coverdale *et al.*, 2019). La concentración de albúmina en la zona serosa del epitelio intestinal es también un factor fisiológico importante a tener en cuenta, puesto que se trata de una proteína de unión y transporte de zinc, caracterizada por tener una alta afinidad de unión al metal. Las diferencias en la estructura de la proteína HSA (human serum albumin) parecen ser el origen de sus propiedades de unión al zinc, y en consecuencia, su función como un aceptor basolateral de zinc (Maares y Haase, 2020).

De esta forma, tanto mediante moléculas como la HSA, como por las ya conocidas ZIP, ZnT y metalotioneínas, se puede distribuir el zinc de forma equivalente a las necesidades de cada uno de los órganos que requieren del mismo. Por ello, alteraciones en cualquiera de estas moléculas pueden modificar la concentración óptima del metal necesaria en cada área, de forma que se dará lugar a un estado en el que se rompe la homeostasis.



5. CONCLUSIONES

Queda patente la gran importancia que tiene un elemento como el zinc en el organismo, partiendo de la base de que se trata de un micronutriente, el cual debe de tener una concentración muy determinada. No obstante, tras la realización de este trabajo, se puede constatar su importancia en la participación en el metabolismo humano, teniendo una localización diseminada en el organismo, puesto que son muchos los órganos que requieren del metal para llevar a cabo sus reacciones metabólicas.

Así, la homeostasis del metal es en principio un proceso fácil de controlar, puesto que la única fuente de entrada de zinc en el organismo es la alimentación, y la eliminación de exceso de metal se realiza mediante la excreción. Sin embargo, alteraciones a diferentes niveles en la entrada y distribución de zinc a largo plazo pueden ser uno de los desencadenantes de enfermedades tan conocidas como el Alzheimer.

En un mundo tan globalizado como el que vivimos no deberían darse casos de alteraciones cuya etiología fuese únicamente la ingesta de zinc, siendo la deficiencia la más común, de la cual aún hoy en día se siguen reportando algunos.

En cuanto a las alteraciones con una etiología fisiológica y genética del metal, podría plantearse la intención de realizar más estudios relacionados con enfermedades que en principio no se asocian a los niveles de este metal, puesto que siendo un elemento que con una baja concentración participa en gran cantidad de rutas metabólicas, su importancia en una enfermedad se encuentra infravalorada.



6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Baltaci, A. K. y Yuce, K. (2018) "Zinc Transporter Proteins", *Neurochemical Research*. Springer New York LLC, pp. 517-530. doi:10.1007/s11064-017-2454-y.
- Bonaventura, P., Benedetti, G., Albarède, F. y Miossec, P. (2015) "Zinc and its role in immunity and inflammation", *Autoimmunity Reviews*. Elsevier, pp. 277-285. doi:10.1016/j.autrev.2014.11.008.
- Choi, S., Liu, X. y Pan, Z. (2018) "Zinc deficiency and cellular oxidative stress: Prognostic implications in cardiovascular diseases review-article", *Acta Pharmacologica Sinica*. Nature Publishing Group, pp. 1120-1132. doi:10.1038/aps.2018.25.
- Coverdale, J. P. C., Khazaipoul, S., Arya, S., Stewart, A. J. y Blindauer, C. A. (2019) "Crosstalk between zinc and free fatty acids in plasma", *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular and Cell Biology of Lipids*. Elsevier B.V., pp. 532-542. doi:10.1016/j.bbalip.2018.09.007.
- Fosmire, G.J. (1990) "Zinc toxicity", *The American journal of clinical nutrition*. Am J Clin Nutr, 51(2), pp. 225-227. doi:10.1093/AJCN/51.2.225.
- Gammoh, N. Z. y Rink, L. (2017) "Zinc in infection and inflammation", *Nutrients*. MDPI AG. doi:10.3390/nu9060624.
- Gao, H., Dai, W., Zhao, L., Min, J. y Wang, F. (2018) "The role of zinc and zinc homeostasis in macrophage function", *Journal of Immunology Research*. Hindawi Limited. doi:10.1155/2018/6872621.
- Gibson, R. S., King, J. C. y Lowe, N. (2016) "A Review of Dietary Zinc Recommendations", *Food and Nutrition Bulletin*. SAGE Publications Inc. doi:10.1177/0379572116652252.
- Glutsch, V., Hamm, H. y Goebeler, M. (2019) "Zinc and skin: an update", *JDDG - Journal of the German Society of Dermatology*. Wiley-VCH Verlag. doi:10.1111/ddg.13811.
- Gupta, S., Brazier, A. K. M. y Lowe, N. M. (2020) "Zinc deficiency in low- and middle-income countries: prevalence and approaches for mitigation", *Journal of human nutrition and dietetics : the official journal of the British Dietetic Association*. J Hum Nutr Diet, 33(5), pp. 624-643. doi:10.1111/JHN.12791.
- Hennigar, S. R. y McClung, J. P. (2019) "Zinc transport in the Mammalian intestine", *Comprehensive Physiology*. Wiley-Blackwell Publishing Ltd, 9(1), pp. 59-64. doi:10.1002/cphy.c180001.
- Hojyo, S. y Fukada, T. (2016) "Roles of Zinc Signaling in the Immune System", *Journal of immunology research*. J Immunol Res, 2016. doi:10.1155/2016/6762343.
- Huang, L., Drake, V. J. y Ho, E. (2015) "Zinc", *Advances in Nutrition*. American Society for Nutrition, pp. 224-226. doi:10.3945/an.114.006874.
- Huang, T., Yan, G. y Guan, M. (2020) "Zinc homeostasis in bone: Zinc transporters and bone diseases", *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG. doi:10.3390/ijms21041236.
- Kambe, T., Tsuji, T., Hashimoto, A. y Itsumura, N. (2015) "The physiological, biochemical, and molecular roles of zinc transporters in zinc homeostasis and metabolism", *Physiological Reviews*. American Physiological Society, 95(3), pp. 749-784. doi:10.1152/physrev.00035.2014.
- Kimura, T. y Kambe, T. (2016) "The functions of metallothionein and ZIP and ZnT transporters: An overview and perspective", *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG. doi:10.3390/ijms17030336.
- King, J. C., Shames, D. M. y Woodhouse, L. R. (2000) "Zinc homeostasis in humans", en *Journal of Nutrition*. American Institute of Nutrition. doi:10.1093/jn/130.5.1360s.
- Kondaiah, P., Yaduvanshi, P. S., Sharp, P. A. y Pullakhandam, R. (2019) "Iron and zinc homeostasis and interactions: Does enteric zinc excretion cross-talk with intestinal iron absorption?", *Nutrients*. MDPI AG.



doi:10.3390/nu11081885.

Krebs, N. F. (2000) "Overview of zinc absorption and excretion in the human gastrointestinal tract", *The Journal of nutrition*. J Nutr, 130(5S Suppl). doi:10.1093/JN/130.5.1374S.

Liuzzi, J. P. y Cousins R. J. (2004) "Mammalian zinc transporters", *Annual review of nutrition*. Annu Rev Nutr, 24, pp. 151-172. doi:10.1146/ANNUREV.NUTR.24.012003.132402.

Livingstone, C. (2015) "Zinc: Physiology, deficiency, and parenteral nutrition", *Nutrition in Clinical Practice*. SAGE Publications Inc., pp. 371-382. doi:10.1177/0884533615570376.

Maares, M. y Haase, H. (2020) "A guide to human zinc absorption: General overview and recent advances of in vitro intestinal models", *Nutrients*. MDPI AG. doi:10.3390/nu12030762.

Maret, W. (2013) "Zinc biochemistry: From a single zinc enzyme to a key element of life", *Advances in Nutrition*, pp. 82-91. doi:10.3945/an.112.003038.

Olechnowicz, J., Tinkov, A., Skalny, A. y Suliburska, J. (2018) "Zinc status is associated with inflammation, oxidative stress, lipid, and glucose metabolism", *Journal of Physiological Sciences*. Springer Tokyo, pp. 19-31. doi:10.1007/s12576-017-0571-7.

Prasad, A. S. (2009) "Zinc: Role in immunity, oxidative stress and chronic inflammation", *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, pp. 646-652. doi:10.1097/MCO.0b013e3283312956.

Samman, S. (2007) "Zinc", *Nutrition and Dietetics*, 64(SUPPL. 4). doi:10.1111/j.1747-0080.2007.00200.x.

Stefanidou, M., Maravelias, C., Dona, A. y Spiliopoulou, C. (2006) "Zinc: A multipurpose trace element", *Archives of Toxicology*. Arch Toxicol, pp. 1-9. doi:10.1007/s00204-005-0009-5.

Taboada Lugo, N. (2017) "El zinc y el cobre: micronutrientes esenciales para la salud humana", *Acta Médica del Centro*, 11(2). Disponible en: <http://www.revactamedicacentro.sld.cu> (Accedido: 2 de abril de 2021).

Thingholm, T. E., Rönstrand, L. y Rosenberg, P. A. (2020) "Why and how to investigate the role of protein phosphorylation in ZIP and ZnT zinc transporter activity and regulation", *Cellular and Molecular Life Sciences*. Springer, pp. 3085-3102. doi:10.1007/s00018-020-03473-3.

Vallee, B. L. y Falchuk, K. H. (1993) *The Biochemical Basis of Zinc Physiology*, REVIEWS.