



Absorción, metabolismo y homeostasis del zinc en los animales y el hombre

Absorption, metabolism and homeostasis of zinc in animals and human beings

Pechin, G.H.

Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Nacional de La Pampa. Calle 5 y 116 (6360), General Pico. La Pampa.

ghpechin@yahoo.com

Resumen

El zinc es requerido para una gran cantidad de funciones esenciales en el organismo, relacionadas con unas 300 metaloenzimas zinc dependientes y, además, con su rol en la regulación de la expresión génica, la señalización intracelular, la estabilidad de membranas biológicas, etc. El objetivo de este trabajo es revisar y discutir los conocimientos generados en los últimos años acerca de los procesos de absorción y el metabolismo del zinc en el organismo, así como los distintos mecanismos implicados en la homeostasis del zinc.

Palabras claves: zinc, metabolismo, animales, seres humanos.

Abstract

Zinc is required for numerous essential functions, related with almost 300 metaloenzymes and their role in gene expression regulation, intracellular signaling, biological membranes stability, etc. The aim of this work is to review and to discuss the knowledge generated in the last years concerning with zinc absorption and metabolism in the organism, as well as the different mechanisms involved in the zinc homeostasis.

Key words: zinc, metabolism, animals, human beings.

Transportadores de zinc

La comprensión de los procesos de absorción y homeostasis del zinc (Zn), tanto a nivel intracelular como orgánico, ha recibido un enorme aporte desde la década de 1990 a partir del descubrimiento de una serie de transportadores de Zn, ubicados en membranas plasmáticas y

subcelulares. La cantidad de genes que codifican proteínas con motivos que ligan Zn ha sido estimada en más del 3 % del genoma humano. La ubicuidad de estas proteínas y la importancia de sus funciones explica porqué los organismos han desarrollado rutas específicas para regular homeostáticamente la disponibilidad de este micronutriente esencial en sitios celulares específicos a través de un conjunto de transportadores (Cousins et al., 2006).

En primer lugar, entonces, se presentarán los transportadores de Zn, los que se agrupan en dos familias: a) las proteínas ZnT, llamadas anteriormente CDF (Cation Diffusion Facilitator) y ahora SLC30 (Solute-Linked Carrier 30) y b) las Zip (Zrt- and Irt-like proteins), denominadas SLC39 (Solute-Linked Carrier 39) (Liuzzi y Cousins, 2004).

Las proteínas ZnT y Zip tienen roles opuestos en la homeostasis celular del Zn. Los ZnT reducen el Zn intracelular citoplasmático promoviendo el eflujo celular hacia afuera de la célula o el influjo hacia adentro de las organelas. Los transportadores Zip incrementan los niveles de Zn intracelular promoviendo el transporte desde el fluido extracelular o desde las vesículas intracelulares hacia el citoplasma (Lichten y Cousins, 2009).

La investigación en torno a este tema ha progresado a partir de la aplicación de técnicas moleculares, tales como interferencia de ARN, transfección celular, análisis genómico y “noqueo” de genes.

Se conocen hasta el momento 10 transportadores de Zn en mamíferos pertenecientes a la familia ZnT (ZnT1-10).



Existe una considerable homología de secuencia entre los miembros de esta familia. Las proteínas varían en tamaño, pero todas tienen 6 dominios transmembrana (DTM), con la excepción del ZnT5, que tiene 12. La mayoría tiene los extremos C y N dentro del citoplasma, y un lazo largo intracelular rico en histidina entre los DMT IV y V, que representa un dominio que liga Zn. Además, muestran 4 DTM anfipáticos que forman canales a través de los cuales el Zn puede ser translocado (Cousins et al., 2006). El ZnT1 fue el primer transportador de Zn de mamíferos en ser descubierto (Palmiter y Findley, 1995).

La familia Zip está integrada por 14 miembros, hasta el momento (Lichten y Cousins, 2009). La mayoría de las proteínas Zip tiene 8 DTM, con las terminaciones amino y carboxilo extracelulares (o intravesiculares). Una característica común es un largo lazo, rico en histidina, entre los DTM III y IV y un muy corto extremo C. Probablemente sean los DTM IV y V los implicados en el paso de los cationes Zn (Liuzzi y Cousins, 2004).

El mecanismo de transporte mediado por ZnT y Zip no es bien conocido. La captación celular de Zn puede ser un proceso facilitado dirigido por un gradiente de concentración, pero se ha sugerido también un mecanismo de cotransporte (Cousins et al., 2006; Eide, 2006; Lin et al., 2010). La extrusión de Zn y el depósito vesicular de Zn ocurren frente a un gradiente de concentración del mineral. No se ha informado en células de mamíferos de un transporte activo primario ligado a ATPasa, y es probable que funcionen como un transporte activo secundario, mediado por antiportadores, tal vez Na/Zn (Cousins et al., 2006; Sekler et al., 2007).

Absorción

En monogástricos, la absorción del Zn tiene lugar principalmente en el intestino

delgado. Lee et al. (1989) hallaron que la mayoría de la absorción de Zn a partir de una dosis oral en humanos ocurre en la parte proximal del intestino delgado, pero este fenómeno es probablemente una función del mayor nivel del Zn presentado a las células epiteliales en esta región. La capacidad de absorción de Zn del colon de rata es al menos tan alta como la de regiones más proximales (Seal y Mathers, 1989; Gisbert-González y Torres-Molina, 1996; Condomina et al., 2002). En rumiantes, el intestino delgado es también el principal sitio de absorción (Miller y Cragle, 1965). Aunque se postuló la posibilidad de la absorción del Zn en el rumen (Arora et al., 1969), trabajos modernos demostraron que si bien el Zn es tomado por los epitelios ruminal y omasal, no parece existir un pasaje más allá de la serosa (Wright et al., 2008).

Los estudios funcionales sobre el transporte y la captación intestinal de Zn han usado distintas preparaciones: sacos evertidos de intestino de rata (Seal y Mathers, 1989), intestino de rata aislado y vascularmente perfundido (Smith y Cousins, 1980; Hoadley et al., 1987) y vesículas de membrana de borde en cepillo de intestino delgado de rata (Menard y Cousins, 1983) y de cerdo (Blakeborough y Salter, 1987; Tacnet et al., 1990).

La alta capacidad de la albúmina plasmática para ligar Zn lleva a que la mayoría del Zn plasmático esté unido a proteínas (Ford, 2004). Similarmente, es probable que el Zn libre en el lumen intestinal, en presencia de una digesta compleja, represente una pequeña proporción del Zn total. La concentración de Zn total intracelular es alta, y ha sido estimada en alrededor de 200 μM o 13 $\mu\text{g/ml}$ (Palmiter y Findley, 1995). Sin embargo, la presencia de proteínas limita dramáticamente la concentración de Zn libre, la que fue estimada por Outten y O'Halloran (2001) en un rango femtomolar, correspondiente a menos de un átomo de



Zn libre por célula.

El proceso de absorción puede ser dividido en dos eventos separados: primero, la captación del Zn desde el lumen intestinal hacia el interior del enterocito, y, segundo, el transporte desde la célula hacia la sangre (Krebs, 2000). Varios investigadores hallaron que el transporte de Zn tiene un componente saturable y otro no saturable (Menard y Cousins, 1983; Hoadley et al., 1987; Blakeborough y Salter, 1987; Tacnet et al., 1990; Fleet et al., 1993). Los procesos saturables ocurren a través de un mecanismo de difusión facilitada (mediado por transportadores), que puede ser secundariamente activo (Cousins et al., 2006). Cuando se incluyó ouabaína en el medio de incubación de los sacos evertidos de intestino (Seal y Mathers, 1989), las tasas de transferencia de Zn (proceso saturable) se redujeron un 28 %, en el promedio de las dietas usadas y de sitios del tracto gastrointestinal. La reducción fue mayor en duodeno (33 %) y en colon (38 %) que en íleon (1 %). El efecto de la ouabaína indica que, al menos en algunos sectores del intestino, existen pasos en la absorción de Zn que son dependientes de la ATPasa Na-K. El componente no saturable del proceso de transporte puede comprobarse a altas concentraciones de Zn dietario (Coppén y Davis, 1987; Lönnerdal, 2000) y puede corresponder a una difusión simple (Steel y Cousins, 1985) y a un movimiento paracelular (Bronner, 1987).

El Zn en el lumen intestinal está presente en diferentes formas después de una comida como resultado de los procesos digestivos que liberan al Zn del alimento y de las secreciones endógenas. El Zn libre forma complejos con ligandos tales como aminoácidos y ácidos orgánicos (Krebs, 2000). La discusión de la biodisponibilidad de las distintas sales orgánicas e inorgánicas está fuera de la discusión de esta revisión.

El Zip4 es el principal transportador localizado en la membrana apical de los enterocitos implicado en la absorción de Zn, y sus niveles aumentan en la deficiencia de Zn. El hZip4 fue identificado como el gen responsable de la acrodermatitis enteropática humana, un síndrome de malabsorción de Zn (Wang et al., 2002a). Un similar defecto hereditario relacionado con la absorción del Zn es citado en bovinos (Kroneman et al., 1975; Machen et al., 1996). La administración de Zn cura esta afección y la absorción de Zn en este caso ocurriría por otros transportadores de menor afinidad o por la ruta paracelular (Liuzzi y Cousins, 2004). Existen algunos transportadores, como el ZnT2, encargados de internalizar el Zn en las vesículas de los enterocitos y de regular el nivel de Zn intracelular, pero su importancia es mayor cuando se proveen niveles dietarios elevados del mineral.

El proceso a través del cual el Zn es transportado a través de la célula hasta la membrana basolateral, para su posterior liberación, no se conoce en profundidad (Ford, 2004). Trabajos de la década de 1990 (Hempe y Cousins, 1992; Levenson et al., 1994) postulaban la existencia de una proteína intestinal rica en cisteína (PIRC), encargada del transporte intracelular del Zn. Sin embargo, el modelo PIRC/MT fue puesto en dudas, ya que Fleet et al. (1993) hallaron evidencias conflictivas trabajando en células Caco-2, y los trabajos modernos lo han dejado de lado. Por lo tanto, no se considera en la Figura 1. Asimismo, la presencia de Zn chaperonas ha sido postulada, pero no demostrada fehacientemente, como sucedió claramente con las cobre (Cu) chaperonas (Hill y Link, 2009).

El pasaje desde el enterocito a la corriente sanguínea, a través de la membrana basolateral, es un proceso mediado por ZnT1, aunque sus niveles no aumentan en la deficiencia de Zn.



El pasaje serosa-mucosa, importante en la excreción del mineral, está a cargo del transportador Zip5 (Lichten y Cousins, 2009).

El ensayo de Jou et al. (2009), que en el que se trabajó con cuatro niveles dietarios de Zn en ratas, confirma la importancia de Zip4 y ZnT1 en el proceso de absorción intestinal de Zn. Además, el ZnT5 aparece en membrana apical de enterocitos en jejunio como encargado del eflujo de Zn hacia el lumen intestinal y el ZnT7 parece mediar la secuestro del Zn en vesículas intracelulares, pero no el proceso específico de absorción.

La eficiencia máxima de absorción de Zn en intestino delgado se alcanza temprano en la vida, a juzgar por el trabajo de Hambidge et al. (2006), quienes hallaron que la absorción de Zn es similar en niños de 4 meses que en adultos, cuando es ajustada por el largo del intestino.

Además de los transportadores de Zn propuestos, la MT es otra proteína que interviene en el metabolismo del Zn, así como de otros microminerales. La MT es el nombre genérico de una ubicua superfamilia de proteínas de bajo peso molecular, que poseen una estructura única, con una cantidad elevada de grupos sulfuros y de minerales, ambos en relación aproximada del 10 % (peso/peso) (Vasák, 2005). La MT contiene 20 cisteínas y puede ligar 7 átomos de Zn por molécula, formando grupos Zn-tiolato (Maret, 2003). Por otro lado, esta proteína tiene capacidad de unirse a Cu, cadmio (Cd) y mercurio (Hg). Los primeros trabajos que investigaron la relación entre Zn dietario y MT intestinal, proponían algún rol de la misma en la protección frente a niveles tóxicos, tanto como en la absorción del Zn (Cousins, 1985; Cousins y Lee-Ambrose, 1992). Investigaciones posteriores, sin embargo, revelaron que el incremento en la síntesis de MT intestinal ante niveles elevados de Zn es transitorio y que, en exposiciones de largo término, se ponen en

juego otros mecanismos regulatorios (Flanagan et al., 1983; Reeves, 1995).

Durante varios años, la hipótesis dominante acerca del mecanismo por el cual altos niveles de Zn disminuyen la absorción de Cu, se refiere a que el Cu se liga fuertemente a la MT inducida por el Zn, se torna no disponible para su transporte a través de la membrana basolateral de los enterocitos hacia la circulación, y finalmente el Cu unido a la MT se pierde a medida que progresa la descamación de las células epiteliales intestinales (Cousins, 1985). Sin embargo, Reeves et al. (1993) hallaron en ratas que 560 ppm de Zn disminuyeron la concentración de Cu en suero e hígado, pero el efecto sobre la absorción no estuvo asociado a un incremento del Cu inmovilizado en los enterocitos sino a una interferencia en el transporte de Cu hacia el interior de las células epiteliales. Estudios posteriores (Reeves y Rossow, 1996) confirmaron que el efecto de altos niveles de Zn y Cd sobre el status de Cu no es el resultado de la unión de la MT con el Cu en el intestino, y que en ratones incapaces de sintetizar MT (Reeves, 1998) la interacción Zn-Cu se produce de igual manera. En otras especies, como los ovinos, parece no hacer inducción detectable de la síntesis de MT por Zn y Cu (Saylor et al., 1980).

Escasos trabajos han podido relacionar a las vitaminas liposolubles con la absorción de Zn. Berzin y Bauman (1987) propusieron que la vitamina A podría estimular la síntesis de los transportadores de Zn. La adición de 1,25 dihidroxi vitamina D₃ pudo beneficiar la absorción de Zn en cultivos celulares de células intestinales (Fleet et al., 1993) y en intestino de pollos e, incluso mejorar la eficacia de las fitasas, pero no está claro cuál es el mecanismo (Roberson y Edwards, 1994; Biehl et al., 1995). Hasta el momento, la relación causal entre deficiencias de vitaminas A y D y



deficiencia de Zn es un área que no ha sido explorada convenientemente. (Figura 1)

Factores que pueden afectar la absorción de Zn

El ácido fítico o mioinositol hexafosfato ha sido reconocido como un antagonista de la absorción del Zn (O'Dell et al., 1964). Existe naturalmente en las semillas de cereales y oleaginosas, los ingredientes más frecuentemente usados en las dietas de cerdos y aves, y representa hasta el 70% del fósforo (P) total. La hidrólisis del fitato en el tracto digestivo puede ocurrir por acción de tres tipos de fitasas: dietarias, bacterianas y de la mucosa intestinal. La acción de las fitasas dietarias puede tener importancia en monogástricos en algunas ocasiones, ya que el grano de trigo tiene mayores niveles que el de maíz (NRC, 1998). Las fitasas microbianas degradan el fitato en rumiantes, tornando disponible el P y minimizando el efecto antagonístico sobre el Zn (Yanke et al., 1998). Las fitasas intestinales se hallaron en algunas especies, como el hámster, pero su rol sería poco importante (Williams y Taylor, 1985). El ácido fítico tiene una fuerte capacidad quelante de cationes di y trivalentes de importancia nutricional, como Zn, Cu, Fe y Ca. Estos complejos son solubles a pH ácido, pero la solubilidad es muy baja en el pH neutro del intestino (Zhou y Erdman, 1995). Hace varias décadas que se conoce el efecto detrimental de los fitatos sobre el Zn (O'Dell y Savage, 1960). En humanos, también se identificó al ácido fítico como el factor inhibitorio primario en las dietas a base de proteína de soja (Lönnerdal et al., 1988; Zhou et al., 1992). Estudios in vivo con ratas (Lönnerdal et al., 1989) y humanos (Sandstrom y Sandberg, 1992), e "in vitro" (Simpson y Wise, 1990) han demostrado que sólo los inositol fitatos con alto grado de fosforilación (penta y hexafosfatos) inhiben la absorción del Zn. La adición de fitasas de origen microbiano mejora la utilización del Zn en pollos.

Alrededor de 0,9 mg de Zn fueron liberados por cada 100 U de fitasa, en un rango de 150 a 600 U de fitasa/kg de alimento (Yi et al., 1996). Otro trabajo en pollos (Mohanna y Nys, 1999) halló que la adición de 800 U de fitasa equivale a la incorporación de 14 mg de Zn/kg de ración a base de maíz y pellet de soja, por su efecto de incremento en la disponibilidad del Zn dietario. De acuerdo con Revy et al. (2004), la adición de 1.200 U de fitasa/kg de ración en lechones destetados excedieron los efectos de la adición de 20 ppm de Zn (a partir de $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$), cuando se consideraron las concentraciones plasmática y ósea de Zn, la retención de Zn y los niveles de fosfatasa alcalina plasmática.

En un trabajo realizado en humanos, Fredlund et al. (2006) hallaron que la absorción de Zn disminuyó paulatinamente del 22% al 6% cuando se adicionaron cantidades crecientes de fitatos al alimento, y que el agregado de solamente 50 mg de ácido fítico por comida resultó en efectos estadísticamente significativos. En trabajos de modelización sobre biodisponibilidad de Zn en humanos, la cantidad de Zn y fitatos en la dieta explicó más del 80% de la varianza en la cantidad de Zn absorbido (Hambidge et al., 2010).

El efecto inhibitorio de los fitatos no existe en animales con rumen funcional, y sólo puede tener importancia práctica cuando se usan sustitutos lácteos en terneros, en los que parte de la proteína es aportada por fuentes vegetales. En un ensayo con dietas semisintéticas bajas en Zn, la adición de fitatos no agravó los signos clínicos de la deficiencia de Zn en corderos (Ott et al., 1964).

Desde la década de 1950 se reconoce la importancia del calcio (Ca) como antagonista del Zn en las dietas comunes de cerdos, a base de grano de maíz y pellet de soja. Cuando se aumentó el contenido de Ca en las raciones de lechones destetados de 0,65% a 1,25% se presentó un pobre crecimiento y una alta incidencia



de paraqueratosis, lo que se solucionó con la adición de 50 ppm de Zn como carbonato de Zn (Luecke et al., 1957). Similares resultados obtuvieron Lewis et al. (1957) cuando incrementaron el contenido de Ca de 0,5% a 0,8% ó 1,2%.

Oberleas et al. (1962) compararon el desempeño de cerdos alimentados con raciones a base de glucosa, con dos fuentes de proteína: caseína y harina de soja, con o sin adición de ácido fítico y de Ca. Este ensayo demostró que el ácido fítico es la sustancia vegetal que interfiere con la absorción de Zn y que el Ca a niveles elevados ejerce un efecto mayor con dietas altas en fitatos. En concordancia con estos resultados, en estudios con ratas en los que se utilizó proteína de soja, la relación molar (fitatos x Ca)/Zn predijo mejor la biodisponibilidad del Zn que la simple relación fitato/Zn (Fordyce et al., 1987).

Aún con dietas occidentales, relativamente bajas en fitatos, la interacción Ca x fitatos x Zn parece relevante en humanos. La suplementación con 468 ó 600 mg de Ca en una dosis (Wood y Zheng, 1997; Argiratos y Samman, 1994) disminuyó la absorción y el balance de Zn. La forma en que se proveyó el Ca no influyó en su efecto antagonístico. La absorción aparente de Zn fue de 13,07% en la dieta base y de 2,26% y 0,98% en las dietas suplementados con Ca como fosfato de Ca o leche, respectivamente (Wood y Zheng, 1997).

Haaranen (1963) señaló que altos consumos de Ca pueden incrementar los requerimientos de Zn en vacas lecheras. Sin embargo, cuando se observa el conjunto de datos que sustenta su ecuación de regresión, claramente se advierte que no pueden extraerse conclusiones estadísticas valederas. El aumento del nivel de Ca de 0,25 a 0,50% en raciones de terminación de novillos (Perry et al., 1968) disminuyó ligeramente los niveles de Zn sérico, pero en ambos grupos estuvieron dentro de los límites normales (2,14 vs 1,88 μ g/ml). Los niveles de Zn sérico fueron similares luego

de la dosificación oral con Zn en vacas lecheras que consumían dietas con 0,8 ó 1,5% de Ca (Kincaid, 1979). En otros trabajos en rumiantes, los efectos de altas concentraciones de Ca dietario fueron estadísticamente significativos, pero de pequeña magnitud (Fontenot et al., 1964; Mills y Dalgarno, 1967).

En ovinos los resultados son similares. La elevación del Ca de 0,5 a 0,8% en las dietas de corderos (Pond, 1983) que contenían niveles de 19 a 26 ppm de Zn no perjudicó la ganancia de peso ni la conversión alimenticia, ni los parámetros sanguíneos, como Zn y fosfatasa alcalina plasmáticos. Similares niveles de Ca tampoco demostraron ser perjudiciales sobre el desempeño reproductivo de ovejas gestantes y lactantes (Pond y Wallace, 1986). Mills et al. (1967) informan en su publicación que en un ensayo preliminar no pudieron producir la deficiencia de Zn en corderos alimentados con una dieta conteniendo 35% de pellet de soja (un alimento alto en fitatos) y 1,6% de Ca (como carbonato de Ca). A la luz de estos resultados, y coincidiendo con Mills (1978), resulta improbable que el Ca pueda tener importancia en rumiantes como antagonista del Zn en rumiantes.

El **hierro** (Fe) antagoniza la absorción del Zn en el intestino de ratas, de acuerdo a lo que se desprende del trabajo de Wien et al. (1994), con vesículas de membrana de borde en cepillo. Cantidades equimolares de Fe redujeron la absorción de Zn entre 13 y 22 %. Yamaji et al. (2001) hallaron que el Fe inhibe la absorción de Zn en células intestinales humanas Caco2, pero no lo inverso. También se estudió el antagonismo de estos minerales en segmentos de jejunio de ratas (Peres et al., 2001). El Fe disminuyó la captación y la absorción neta de Zn de una manera dosis dependiente entre relaciones 2:1 y 5:1, y a partir de allí se alcanzó una meseta. Esta competición se observa a pesar de que los mecanismos de absorción de ambos minerales son diferentes (Kordas y



Stoltzfus, 2004). El pasaje del Fe por la membrana apical de los enterocitos es mediado por el DMT1 (divalent metal transporter-1) y el transporte a través de la membrana basolateral por IREG1 (iron regulated transporter 1) o ferroportina.

Las investigaciones sobre la interacción Fe-Zn son importantes, ya que la suplementación con Fe, en forma de píldoras o de alimentos fortificados, es una práctica común en mujeres embarazadas y niños en países de todo el mundo (Fairweather-Tait, 1995). Cuando el Fe suplementario se provee en solución en cantidades de 25 mg por dosis, disminuye la absorción de Zn, aún cuando la relación Fe:Zn sea de 1:1 (Salomons y Jacob, 1981).

Si grandes cantidades de suplementos de Fe son ingeridos en ausencia de alimento, es probable que el Fe pueda igualmente disminuir la absorción de Zn. En un estudio realizado con mujeres embarazadas (O'Brien et al., 2000), la administración de una dosis de 60 mg de Fe en forma de píldora, disminuyó la absorción al 20,5 % (grupo Control: 47,0 %) y los niveles de Zn plasmático. Sin embargo, cuando los suplementos de Fe y Zn son dados en una comida, tal efecto no es observado, aún con relaciones Fe:Zn elevadas (Davidson et al., 1995; Whitaker, 1998). Según Walsh et al. (1994), bajo condiciones normales la absorción de Zn es determinada largamente por la naturaleza y la extensión de la formación de complejos con el alimento en el tracto intestinal, y, normalmente, la influencia del Fe sobre el Zn puede no ser significativa. Fischer Walker et al. (2005) sostienen que, hasta el momento, no hay razones para excluir los programas de suplementación conjunta de Fe y Zn en humanos, en poblaciones en riesgo de deficiencia.

En un ensayo con ratas (Dursun y Aydogan, 1995) trabajaron con una dieta Control con 100 ppm de Zn y 150 ppm de Fe, con la que obtuvieron una absorción

verdadera de Zn del 78,9 %. Las dietas con niveles de Fe de 388 y 827 ppm, redujeron la absorción de Zn al 67,1 y 63,9 %, respectivamente. Kreuzer y Kirchgessner (1994) utilizaron niveles de 50 ppm de Zn en tres dietas, con diferentes niveles de Fe: deficiente (3,6 ppm), normal (40 ppm) y excesivo (400 ppm). La absorción aparente de Zn fue de 41 %, 34,5 % y 28,6 %. Sin embargo, las diferencias sólo fueron estadísticamente significativas entre los valores extremos.

Niveles promedio de 1.700 ppm de Fe en dietas a base de silaje de maíz con niveles de Zn de 48 ppm, no lograron disminuir los valores de Zn plasmático durante un período experimental de 140 días en novillos (Mullis et al., 2003). Standish et al. (1969) hallaron que altos niveles de Fe en el alimento disminuyeron la concentración de Zn en algunos órganos en bovinos. La dieta basal de feedlot contenía 77 ppm de Fe, con un nivel adicional de 50 ppm de Zn. La suplementación con 400 ppm de Fe, en forma de sulfato ferroso no tuvo efectos negativos sobre el Zn, pero 1.600 ppm de F disminuyeron ligeramente la concentración de Zn en hígado (118 vs 98 ppm) y riñón (87 vs 81 ppm). La adición de 1.000 ppm de Fe, como sulfato ferroso, en la dieta de novillos (74 ppm de Zn y 100 ppm de Fe) disminuyó el nivel de Zn en hígado (145 vs 118 ppm), pero no en bazo y riñón. La absorción aparente de Zn fue numéricamente afectada (24,6 vs 12,2 %), pero la diferencia no fue estadísticamente significativa (Standish et al., 1971). McGuire et al. (1985) investigaron el efecto de dos fuentes diferentes de Fe en terneros Holstein. La suplementación con 1.000 ppm de Fe, como sulfato ferroso, disminuyó transitoriamente los niveles séricos de Zn. También disminuyó la concentración de Zn en páncreas (89,4 vs 66,7 ppm) y bazo (84,5 vs 77,5 ppm), pero no en hígado. La adición de igual cantidad de Fe como carbonato de Fe no tuvo ningún efecto



negativo sobre el Zn.

Los efectos del Fe en niveles elevados fueron investigados en corderos alimentados con una dieta a base de forrajes (38 ppm de Zn), y suplementada con 300, 600 y 1.200 ppm de Fe, como carbonato ferroso (Prabowo et al., 1988). No se detectaron diferencias en los niveles plasmáticos de Zn ni en distintos órganos, con respecto al grupo Control. En un trabajo realizado con corderos alimentados con una dieta de feedlot a base de maíz partido y pellet de soja (Standish y Ammerman, 1971), la adición de 1.600 ppm de Fe, como sulfato ferroso y citrato férrico, disminuyó la concentración de Zn en hígado y riñón, pero el efecto no fue estadísticamente significativo, posiblemente por el bajo número de repeticiones (n = 4).

Tomados en su conjunto, los ensayos realizados con rumiantes parecen indicar una interferencia del Fe en la absorción del Zn, a niveles elevados de Fe, los que, sin embargo, pueden encontrarse en forrajes verdes o conservados. Esta, posiblemente, sea de una de las pocas interacciones de relevancia práctica en rumiantes.

Otros factores pueden afectar la absorción del Zn. Los bajos niveles de proteína dietaria pueden conspirar con una adecuada absorción del mineral, al menos en monogástricos (Van Campen y House, 1974). La interacción Cu-Zn ha sido demostrada experimentalmente en ratas (Van Campen, 1969), pero es probable que con componentes dietarios naturales no sea importancia práctica y que sólo sea de interés cuando el Cu es utilizado como promotor de crecimiento, a dosis entre 125 a 250 mg/kg de ración, en lechones destetados. Algunos metales pesados, como el Cd pueden afectar la absorción de Zn, tanto en monogástricos (Brzóska y Moniuszko-Jakoniuk, 2001) como en rumiantes (Doyle et al., 1974). Por otro lado, se ha demostrado que algunos aminoácidos, como histidina, lisina, glicina y cisteína (Giroud y Prakash, 1977;

Wapnir et al., 1983) y algunos agentes quelantes, como el EDTA (Forbes, 1961), incrementan la absorción de Zn en monogástricos. Sin embargo, se halló que algunos de ellos, como el EDTA o la histidina en altas dosis, también incrementan la excreción urinaria de Zn, por lo que los efectos globales sobre el metabolismo del mineral pueden ser negativos (Lönerdal, 2000).

A pesar de la existencia de otros factores, se reconoce que, en nutrición práctica de monogástricos, los antagonistas más importantes son el fitato y el Ca. Debido a que todas las dietas para cerdos y aves los contienen, es de rutina la adición de núcleos minerales con Zn y de fitasas microbianas.

Transporte

Después de su absorción y pasaje hacia la circulación portal, la mayor proporción del Zn (2/3 o más) se encuentra en el plasma unido laxamente a la albúmina, la que cumple el rol de transferencia del Zn de la sangre hacia el hígado. La mayor parte del Zn plasmático restante está unido firmemente a una β -2 macroglobulina, y una porción menor a ciertos aminoácidos, generalmente histidina y cisteína (Giroux et al., 1976; Parry, 1977; Smith et al., 1979; Cousins, 1985). Esta unión más fuerte del Zn con la β -2 macroglobulina sugiere una limitada habilidad para donar Zn a los tejidos en condiciones fisiológicas. Se postula, por otro lado, que el Zn ligado a los aminoácidos está en equilibrio con el Zn ligado a la albúmina, y que tiene una importante función en el transporte y excreción del mineral. A su vez, el Zn plasmático representa un 10 a 20 % del Zn total en sangre, ya que la mayor parte está localizada en sus componentes celulares (Cousins, 1985).

Captación tisular y almacenamiento

Cerca del 30 al 40 % del Zn que entra en el sistema portal es extraído por el hígado,



para luego ser subsecuentemente liberado a la sangre (Hambidge et al., 1986). La concentración intracelular del Zn es mantenida gracias a la acción concertada de transportadores de Zn (ZnT y Zip), sobre los que influyen el status de Zn y una serie de hormonas y citoquinas.

El Zip10 (SLC39A10) está ubicado específicamente en la membrana plasmática de los hepatocitos, es marcadamente incrementado en la restricción dietaria de Zn y se considera como principal responsable del ingreso de Zn en este tipo de células (Lichten y Cousins, 2009; Cousins, 2011).

Desde hace cierto tiempo, era conocido que las respuestas sistémicas frente a la infección y la inflamación incluyen la captación hepática de Zn, lo que produce una hipozinemia transitoria, pero las proteínas transportadoras implicadas en estos procesos no habían sido investigadas. El Zip14 (SLC39A14) es el transportador de Zn que mayor respuesta muestra frente a la inflamación, interleukina 6 (IL6) y LPS en los hepatocitos de ratón, pero no respnde al Zn dietario. Estos factores elevaron la cantidad de ARNm de Zip14 y la cantidad de Zip14 en la membrana plasmática de los hepatocitos y la respuesta fue específica para este órgano (Liuzzi et al., 2005). Además, el Zip 14 parece cumplir un rol importante en la primera fase de la regeneración hepática (Cousins, 2011). También se han identificado en hígado los trasportadores ZnT1, ZnT5, ZnT6 y ZnT7. Jou et al. (2009) demostraron que una deficiencia de Zn incrementa los niveles de ZnT1, lo que se asocia con la depleción consecuente de los niveles de Zn hepático en esta situación. La localización intracelular inmunológicamente detectable de ZnT6 muestra que colabora en el transporte del Zn citoplasmático hacia adentro el aparato de Golgi y las vesículas (Lichten y Cousins, 2009). El ZnT7 se localiza en vesículas perinucleares. Su sobreexpresión en células de ovario de hámster chino llevó

a la acumulación de Zn vesicular en la región perinuclear cuando el Zn en el medio era incrementado, lo que sugiere que el ZnT7 puede transportar el Zn hacia adentro de las vesículas para reducir el Zn citoplasmático (Kirschke y Huang, 2003).

En el hepatocito, el Zn se encuentra unido a proteínas del núcleo y del citosol (metaloenzimas y MT). La administración oral o parenteral de Zn se asocia a una inducción del gen de la MT hepática, y a una acumulación de Zn en hígado unido a esta proteína. Los ligandos plasmáticos a los que es transferido el Zn luego de su eflujo del hígado son, al igual de lo que sucede en circulación portal, la albúmina, una α -2 macroglobulina y algunos aminoácidos (Cousins, 1985; Suttle, 2010). La captación de Zn por tejidos extrahepáticos está mediada por transportadores y por la MT, de una manera similar que en el hígado.

Con respecto al páncreas endócrino, la insulina es almacenada en vesículas secretorias en las células β como un hexámero unido con dos átomos de Zn y es liberada por exocitosis en respuesta a estímulos externos, tales como una elevada concentración de glucosa. Cuando ocurre la exocitosis, los gránulos de insulina se funden con la membrana celular, liberando la insulina y el Zn a la circulación (Qian et al., 2000). Posteriormente, se ha identificado el transportador específico de los islotes de Langerhans (denominadol ZnT8), que facilita la acumulación de Zn desde el citoplasma hacia adentro de las vesículas intracelulares (Chimienti et al., 2004).

La MT es sintetizada en varios órganos además del intestino y el hígado, como riñón, páncreas, piel, etc., tanto en monogástricos (Cousins, 1985) como en rumiantes (Whanger et al., 1981). Las funciones de la MT son diversas. Puede funcionar como un amortiguador ante niveles excesivos o tóxicos de algunos metales (Hg, Cd, Zn y Cu) y como un donante de Zn para las metaloenzimas, y



aún para las membranas biológicas. También está involucrada en los mecanismos de defensa del organismo, por su rol en la protección frente a las especies reactivas del oxígeno, la adaptación al estrés y su rol antiapoptótico. En mamíferos existen cuatro isoformas, con pequeñas diferencias en su composición aminoacídica, codificadas por genes diferentes, de las cuales las principales son MT 1 y MT 2, halladas en casi todos los órganos. La MT 3 es expresada solamente en el cerebro y la MT 4 es más abundante en ciertos epitelios estratificados. En el hígado, se demostró que es sintetizada en los poli-ribosomas, lo que sugiere que no es una proteína secretada, sino que su rol biológico está relacionado con procesos intracelulares (Cousins, 1985; Vasák, 2005). La síntesis de MT 1 y MT 2 en el hígado está bajo regulación hormonal, y es estimulada por los glucocorticoides, el glucagon, la adrenalina y la interleukina 1, hormonas que llevan a una acumulación hepática de Zn y a una disminución del Zn plasmático. El estrés de distintos orígenes, por calor, trauma físico, ejercicio excesivo, infección aguda o endotoxemia tiene un efecto marcado sobre el metabolismo del Zn, a través de una inducción de la síntesis de MT por medio de los mecanismos hormonales citados (Cousins, 1985). En vacas lecheras se encontró que el estrés térmico puede disminuir el Zn en plasma y, en este caso, también hubo una correlación alta y negativa entre corticoides y Zn en sangre (Wegner et al., 1973).

El rol preventivo de la MT ante niveles elevados de algunos minerales se manifiesta cuando se administran altos niveles de Zn en la dieta. Whanger et al. (1981), hallaron, en rumiantes, que el Zn, en estos casos se une principalmente a la MT que se encuentra en intestino, hígado, páncreas y riñón. Lee et al. (1994) encontraron en ovejas que dosis altas de ZnO (12 g de ZnO por animal, semanal o quincenalmente) durante un período de 18 meses provocaba un aumento de las

isoformas de MT 1a y 2 en riñón e hígado, pero no en intestino, aunque los coeficientes de variación fueron grandes y el número de animales por tratamiento (7) relativamente pequeño.

Según Dalton et al. (1996) la MT puede servir como un pool de Zn biológicamente disponible para períodos de deficiencia del mineral, siempre que la deficiencia no sea de larga duración. Altos niveles de ARNm de MT fueron encontrados en fibroblastos cultivados bajo condiciones de extrema privación de Zn, lo que favorece la captación de Zn mediante la producción transitoria de apoMT (Suhy et al., 1999).

Los grupos Zn-tiolato tienen una alta selectividad en su unión con iones metálicos y, a pesar de su alta estabilidad termodinámica, proveen un ambiente de coordinación reactiva para inducir labilidad cinética en reacciones de intercambio de metales. La actividad redox de estos grupos permite que el Zn se movilice acoplado su ambiente de coordinación a cambios en el estado redox, lo que es un nuevo principio funcional para una Zn-proteína y para las MT en general. Así, los oxidantes liberan Zn, mientras que los reductores o antioxidantes restauran el potencial de los ligandos azufre para ligar Zn. Esto sugiere que existen interacciones entre el selenio (Se) y el Zn. La enzima glutatión peroxidasa (GPX) cataliza el acople de los pares redox glutatión reducido/glutatión oxidado y MT/tioneína (T), controlando la liberación y la unión con el Zn (Maret, 2003).

Otro avance significativo en la determinación de las funciones de la MT fue el descubrimiento de que la apoproteína (T) está presente en cantidades importantes, y que la relación MT/T y la cantidad MT+T varían en los diferentes tejidos (Yang et al., 2001). La presencia simultánea de la holo y la apoproteína es un hallazgo inusual para una metaloproteína y subraya la función dinámica del Zn en esta proteína. Debido a que los 20 grupos tiol de las cisteínas



constituyen una capacidad quelante y reductora, la presencia de T tiene efectos tanto sobre el status de Zn como sobre el status redox de la célula (Maret, 2003). Su capacidad reductora, entonces, señala las funciones antioxidantes de la MT (Sato y Bremner, 1993). Actualmente, se considera que los status celulares de Zn y de oxidación-reducción convergen en el par MT/T. La MT transduce señales oxidativas en señales de Zn vía la liberación de Zn, mientras que la T transduce señales de Zn en señales reductoras vía la inducción de la T por el Zn (Maret, 2003).

En la Figura 2 se resume la regulación del gen de la MT y la función de la misma (Davis y Cousins, 2000). El promotor de la MT tiene varios elementos de respuesta que regulan positivamente la transcripción: 1) elementos de respuesta a metales (MRE), que son activados por el factor de transcripción que responde a metales (MTF-1) después de su ocupación por Zn, lo que es función de la provisión de Zn dietario; 2) elementos de respuesta a glucocorticoides (GRE); 3) elementos activados por proteínas STAT (transductores de señales y activadores de la transcripción) a través de la señalización por citoquinas; 4) elementos de respuesta a antioxidantes o electrófilos (ARE), activados en respuesta al status redox. La metilación puede reprimir la expresión de apo-MT en algunos tipos de tumores. El pool celular de Zn es influenciado por el consumo de Zn y la actividad de los transportadores de Zn, y sirve como fuente de Zn a la MT. La apo MT (T) y la MT pueden servir para retirar o donar Zn, respectivamente, desde y hacia las Zn metaloproteínas. La apo MT es más susceptible a la proteólisis que la Zn (y Cd)-MT, por lo que el recambio y la acumulación celular de MT está ligada directamente a la disponibilidad de Zn desde los pools intracelulares. Los numerosos sitios de coordinación para el Zn de las proteínas (factores de transcripción, moléculas de señalización y

moléculas adaptadoras que usan dedos de Zn para la interacción proteína-proteína) proveen la oportunidad para que el nivel celular de MT influya procesos claves, que incluyen regulación de genes, proliferación y diferenciación celulares, transducción de señales y apoptosis, como así también influencia el daño oxidativo causado por el estrés oxidativo y por electrófilos.

Transporte del Zn en placenta y glándula mamaria

De acuerdo a los trabajos de Ford (2004) y de Helston et al. (2007) en placenta de humanos y roedores, ZnT1 y, en segundo lugar, ZnT4 y ZnT5 son los principales exportadores de Zn y responsables de la nutrición fetal. Los importadores Zip han sido poco explorados, pero existe evidencia de Zip1 y Zip4. Existen diferencias en la respuesta al “noqueo” del gen Zip4 en relación a la supervivencia embrionaria. La pérdida completa de la función del Zip4 no es letal para el embrión en humanos, pero sí en ratón, lo cual sugiere la falta de un sistema de transporte alternativo en esta especie para proveer Zn a través de la placenta (Lichten y Cousins, 2009).

A diferencia del Fe y del Cu, cuyas concentraciones en leche son mucho menores que en suero, la concentración de Zn en leche es considerablemente más alta que en suero. De esta manera, debe haber mecanismos protectivos para asegurar una adecuada captación de Zn en la glándula mamaria y su subsecuente secreción en la leche (Lönerdal, 2007).

La expresión de Zip3 es alta en la membrana plasmática de las células epiteliales mamarias. Su función es la de un importador de Zn (Kelleher y Lönerdal, 2005). Otros importadores Zip han sido identificados en glándula mamaria, pero se desconoce su importancia (Kelleher et al., 2011). ZnT1, ZnT2 y ZnT4 están localizados en la membrana luminal de las células



epiteliales mamarias y median el transporte de Zn en la secreción de leche (Lönnerdal, 2007). Las hembras de ratón con una simple mutación en el gen ZnT4 (genotipo *lm*, lethal milk) producen leche con un bajo contenido en Zn (el 50 % o menos que lo normal) y sus crías mueren de deficiencia de Zn postnatal (Ackland y Mercer, 1992). Esto señala el rol clave del ZnT4 en la incorporación del Zn en la leche. Además, la restricción de Zn incrementa la expresión de ZnT4 en glándula mamaria (Kelleher y Lönnerdal, 2002). La concentración de Zn en leche en humanos se mantiene dentro de un rango relativamente amplio de consumo de Zn y está regulada por una disminución del flujo a través de la membrana serosa hacia la circulación materna mediada por una caída en la expresión de ZnT1 y por un incremento de secreción de Zn hacia la leche alcanzada por un aumento en la expresión de ZnT4 (Lönnerdal, 2007). La prolactina regula la secreción de Zn por medio de mecanismos complejos y no totalmente conocidos (Kelleher et al., 2009). Entre los más importantes, la prolactina induce el movimiento de las vesículas que contienen Zip3 hacia la membrana plasmática, para mejorar la captación de Zn y relocaliza al ZnT2, que usualmente está asociado al aparato de Golgi, hacia los compartimentos vesiculares secretorios (Kelleher y Lönnerdal, 2005; Lönnerdal, 2007).

Excreción

La mayor parte de la excreción del Zn en monogástricos y rumiantes se realiza a través de las heces y una muy pequeña parte a través de la orina (Miller, 1970; King et al., 2000). Con consumos normales del mineral, el Zn que se recoge en heces es primariamente Zn no absorbido (McDowell, 1992). La secreción "endógena" de Zn hacia el lumen intestinal se realiza vía secreciones pancreática y biliar, flujo transepitelial desde los

enterocitos al lumen y descamación intestinal (Cousins, 1985; Krebs, 2000).

Stake et al. (1974) sugieren que el páncreas contribuye con el 25 % o menos de las pérdidas endógenas de Zn en bovinos. Hay 16 transportadores ZnT y Zip expresados en el páncreas. ZnT1 y ZnT2 están relacionados con el ingreso del Zn a los gránulos de zimógenos para su posterior secreción. Zip4 y Zip5, ubicados en la membrana basolateral, son los responsables del ingreso de Zn hacia las células acinares (Liuzzi et al., 2004; Dufner-Beattie et al., 2004; Kelleher et al., 2011).

La excreción renal de Zn se considera una vía menor de menor importancia. El Zn es filtrado en el glomérulo, secretado en el túbulo proximal y luego efectivamente reabsorbido en la nefrona distal (Abu-Handam et al., 1981). En riñón, el ZnT1 tiene una orientación basolateral, más abundante en túbulo contorneado distal y el túbulo grueso ascendente, lo que sugiere un rol de recuperación de Zn a partir del filtrado glomerular y explica la alta capacidad reabsortiva del riñón en un amplio rango de consumo de Zn (Cousins y McMahon, 2000; Baer y King, 1984). El Zip10, localizado en la membrana del ribete en cepillo, aparece como un transportador capaz de importar Zn en el riñón (Kaler y Prasad, 2007) (Figura 2).

Control homeostático y homeorrésico del metabolismo del Zn

La habilidad para mantener constante el medio interno frente a condiciones externas variables es esencial para la supervivencia. Esto es llamado homeostasis si el flujo de nutrientes dentro del organismo está en estado de equilibrio y es llamado homeorresis si hay retención (o secreción) continua de un nutriente como ocurre en el crecimiento, la reproducción o la lactación.

A manera de ejemplo, los estudios experimentales con ratas demostraron una



capacidad para mantener un relativamente constante nivel de Zn en el cuerpo con consumos dietarios que variaron hasta en 10 veces. Cuando la concentración de Zn en el alimento varió entre 10 y 100 mg/kg, el contenido de Zn total del cuerpo se mantuvo constante alrededor de 30 mg/kg. La concentración corporal varió sólo cuando los niveles de Zn en el alimento estuvieron por debajo de 10 mg/kg o por encima de 100 mg/kg, lo que demostró la falla de los mecanismos homeostáticos (Kirchgessner, 1993). El trabajo de Johnson et al. (1993) ha demostrado que también los seres humanos tienen la capacidad de regular el contenido de Zn total en un rango de 10 veces en el consumo.

Los mecanismos cuantitativamente más importantes para mantener la homeostasis del Zn son los cambios en la absorción y en la excreción del mineral en el tracto gastrointestinal (King et al., 2000). Los cambios en la excreción renal y en la redistribución tisular y celular del Zn son mucho menos importantes y sólo ocurren con extremadamente bajos o altos consumos de Zn.

El porcentaje de Zn dietario absorbido dependerá de la cantidad de Zn en la dieta y de los requerimientos del animal, que a su vez son determinados por el status previo del animal, su estado fisiológico y el tipo y nivel de producción.

En primer lugar, se reconoce que a medida que la cantidad de Zn en la dieta se incrementa, el porcentaje absorbido disminuye, y viceversa. En el ensayo de Menard y Cousins (1983), por ejemplo, se encontró que la velocidad de absorción de Zn por parte del intestino delgado era el doble en ratas deficientes que en ratas suficientes en Zn. En otro ensayo con ratas, Weigand y Kirchgessner (1978a), la absorción verdadera de Zn sufrió una caída desde casi el 100 % hasta cerca del 30 %, a medida que el nivel dietario aumentaba. En humanos, la absorción fraccional fue de 25

% con un consumo de 16,47 mg/día y de 49 % con un consumo de 5,56 mg/día (Wada et al., 1985). En vacas lecheras, Neathery et al. (1973) hallaron una absorción verdadera de Zn del 53,4 % con 16,6 ppm de Zn en la dieta y del 34,8 % con 39,5 ppm, en tanto que la excreción por la leche se duplicó con los mayores consumos. Cuando vacas lecheras en producción fueron pasadas de una dieta normal a una deficiente (6 ppm de Zn) la absorción aparente aumentó del 22 al 51 % al término de una semana, y luego siguió aumentando hasta alcanzar el 66 % a la sexta semana (Kirchgessner et al., 1978).

El incremento en la eficiencia de la absorción de Zn con la reducción en el consumo permite que más cantidad porcentual Zn sea absorbida, pero si el consumo es muy bajo, la cantidad absoluta absorbida puede ser menor que con niveles normales (King et al., 2000).

El status previo de Zn del animal también influye en la eficiencia de absorción, ya que esta aumenta considerablemente en animales deficientes (Miller, 1970), de modo que colocados con dietas suficientes en Zn conservarán durante un cierto tiempo esa mayor capacidad de absorción.

La capacidad de absorción no disminuye con la edad. Stake et al. (1975) determinaron que, con dietas bajas en Zn (16,6 ppm) la absorción verdadera era de 49,7 % y de 47,2 % en terneros de 2 y 6 meses, mientras que en vacas lecheras adultas el valor fue 53,4 %. Los niveles de Zn en leche rondan los 4 mg/L, con concentraciones dietarias de 40 ppm del mineral. Con dietas deficientes (17 ppm) pueden bajar hasta 3,3 mg/l y con niveles dietarios altos, pero no tóxicos, alcanzan una meseta de alrededor de 8 mg/l (Miller, 1975). De esta manera, la excreción de Zn en leche en la especie bovina podría cumplir un papel más importante en la regulación homeostática del mineral que en humanos, aunque los datos son



relativamente escasos. Durante la última fase de la preñez, aumenta considerablemente la absorción de Zn en ratas y cerdas, para hacer frente a las mayores demandas de los fetos y de la subsecuente lactación (Kirchgessner et al., 1993).

Existe una acción sinérgica de la absorción gastrointestinal y la excreción endógena en el establecimiento de la homeostasis del Zn. En un estudio en humanos (Jackson et al., 1984) con dosis crecientes de Zn (7,2; 15 y 30,9 mg/día) se halló que la excreción endógena cambió más rápidamente que la absorción. Aunque la eficiencia de absorción responde más lentamente, su capacidad para hacer frente a fluctuaciones en el Zn dietario es mayor (King et al., 2000).

La secreción endógena de Zn tiene dos componentes: una pérdida metabólica inevitable, u obligatoria, y una pérdida extra, que puede contribuir a la homeostasis del Zn, aumentando o disminuyendo su cantidad (Weigand y Kirchgessner, 1980). Weigand y Kirchgessner (1978b) llevaron a cabo un estudio de balance de Zn en ratas. La eficiencia de absorción fue casi del 100% cuando se proveyó una dieta desprovista de Zn y del 55% cuando se aportaron 0,46 mg/día. Sin embargo, la excreción fecal endógena de Zn varió unas 30 veces, desde 0,0065 hasta 0,196 mg/día.

De particular interés son los estudios con individuos que consumen dietas bajas en Zn durante largos períodos de tiempo. Lee et al. (1993) efectuaron un estudio con hombres que consumieron durante 6 meses cantidades subóptimas de Zn (4,12 mg/día). Después de 2 meses, la tasa fraccional de Zn aumentó de 44% a 65% y las pérdidas endógenas fecales se redujeron de 4,25 a 3,14 mg/día. Durante el resto del ensayo, la tasa fraccional se mantuvo relativamente constante, pero las pérdidas endógenas continuaron bajando: 2,61 y 1,76 mg/día a los 4 y 6 meses

respectivamente. Después de 6 meses esta reducción en las pérdidas endógenas fecales permitió alcanzar un balance neto positivo de 0,30 mg/día. Estos datos sugieren que los ajustes en la homeostasis del Zn con bajos consumos, al menos en adultos, no ocurren rápidamente. Sin embargo, los cambios continúan durante meses, posiblemente hasta que el equilibrio sea eventualmente alcanzado.

Otro estudio que reafirma estos conceptos fue realizado comparando un grupo de mujeres que consumía 5,2 mg de Zn/día y otro que consumía 8,1 mg/día (Sian et al., 1996). Aunque la cantidad ingerida en el segundo grupo era un 35% más, la tasa fraccional de absorción era de 34 y 31%, respectivamente. Así, la cantidad absoluta absorbida de Zn era de 1,63 y 2,75 mg/día. Sin embargo, el balance de Zn fue similar, ya que la excreción endógena fue mayor en el segundo grupo (2,29 mg/día) que en el primero (1,31 mg/día).

Estos dos estudios con consumos bajos de Zn muestran que la excreción endógena de Zn está directamente relacionada con la cantidad total de Zn absorbida después que los individuos han establecido un estado de equilibrio. La cantidad de Zn que es absorbido influencia la cantidad de Zn en los pools tisulares, que a su vez está asociada con la cantidad de Zn endógeno excretado en las heces.

En comparación con la cantidad de Zn perdida a través del tracto gastrointestinal, las pérdidas renales son bajas y tienden a permanecer constantes en un amplio rango de consumos del mineral. En humanos, la excreción renal declina sólo cuando los consumos están por debajo de 3,27 mg de Zn/día, un tercio de los niveles recomendados (Johnson et al., 1993). Algunos factores, además de la ingesta muy baja de Zn, pueden afectar la excreción renal de este mineral. Se ha demostrado que la infusión de cisteína y el glucagon pueden incrementarla, mientras que la insulina contrarresta la acción del glucagon (King et al., 2000).



Otras pérdidas adicionales de Zn en seres humano son el sudor, la descamación epitelial, el crecimiento de pelo y uñas, el semen y la menstruación. Las pérdidas por sudor y descamación pueden declinar hasta un 50% cuando el consumo de Zn es bajo (3,6 mg/día) (Milne et al., 1983). Las pérdidas por semen declinan en la deficiencia de Zn, pero parecen ser debidas más a una disminución del eyaculado que a cambios en la concentración del mineral en el mismo (Hunt y Johnson, 1990).

Los ajustes homeostáticos a nivel del aparato digestivo fueron demostrados también en ovinos en crecimiento (Pechin et al., 2006). En un trabajo que duró 5 meses, se realizaron sendos ensayos de balance de Zn, en dos períodos, uno a los 45 días y otro hacia el final del trabajo. De acuerdo a los datos del primer ensayo de balance, con consumos bajos de Zn, la digestibilidad aparente del Zn aumentó de 26,35 % a 47,64 % (Cuadro 1), aunque esto no fue suficiente para igualar la cantidad diaria retenida de Zn. Por otro lado, y de acuerdo a lo hallado por otros investigadores, la contribución de la orina fue insignificante y similar entre grupos. En el segundo ensayo, realizado unos 3 meses después del primero (Cuadro 2), el consumo de alimento en ambos grupos y, por lo tanto, el consumo de Zn, disminuyeron considerablemente. Sin embargo, cuando se comparan los valores de retención diaria de Zn en el grupo deficiente en ambos períodos, los valores son similares. Esto remarca, una vez más, la posibilidad de seguir ajustando la eficiencia de absorción y la excreción endógena de Zn a lo largo del período de depleción, ya que la absorción aparente de Zn aumentó del 47,64 % al 75,92 %.

Como se citara anteriormente, los mecanismos moleculares relacionados con la homeostasis del Zn comenzaron a ser mejor comprendidos con el descubrimiento de los transportadores de Zn, generándose un área de activa investigación en el presente (Fukada et al., 2011). En un

ensayo realizado en intestino delgado de humanos (Cragg et al., 2005) se trabajó con un grupo control que ingirió una dieta que aportaba una cantidad de Zn para cubrir los requerimientos (8,2 mg de Zn/día) y un grupo suplementado con 25 mg adicionales de Zn, a partir de sulfato de Zn ($ZnSO_4$). La suplementación con Zn disminuyó la cantidad de ARNm de ZnT1 y aumentó la cantidad de ARNm de MT en mucosa intestinal, pero no modificó la cantidad de ARNm de ZnT4, ZnT5, Zip1 y Zip4. Sin embargo, cuando se evaluó la concentración celular de los transportadores por la técnica de "immunoblotting", las muestras de sujetos suplementados tenían menores niveles de ZnT1 (3,7 veces menos), ZnT5 (1,8 veces menos) y de Zip4 (reducción a niveles indetectables). La disminución de las proteínas ZnT5 y Zip4 en ausencia de una disminución en los correspondientes ARNm puede resultar de una traducción reducida, de un incremento en la degradación de las proteínas, o de ambos. La concentración luminal intestinal de Zn con dietas normales se estima alrededor de 100 μM . Los autores también compararon el efecto de incrementar los niveles de Zn a 200 μM en el medio de cultivo de la línea celular intestinal Caco-2, simulando condiciones experimentales similares al ensayo in vivo con humanos. En este caso hallaron que también había una disminución en los ARNm de ZnT5 y Zip4, lo que posiblemente haya reflejado mayores niveles de exposición al Zn en las células cultivadas o diferencias en las propiedades regulatorias entre el modelo de línea celular y el modelo in vivo. El gen y la proteína Zip4 son dinámicamente regulados por múltiples mecanismos postranscripcionales en respuesta a la disponibilidad de Zn. Se ha demostrado que el transportador Zip4 se acumula en la membrana apical de los enterocitos de ratones deficientes en Zn debido a un incremento en la estabilidad el ARNm y en la estabilización de la proteína. Por el



contrario, cuando la provisión de Zn se incrementa, el ARNm es desestabilizado y la proteína es internalizada y degradada rápidamente (Dufner-Beattie et al., 2003b; Kim et al., 2004; Andrews, 2008).

En rata, la suplementación con Zn incrementó la cantidad de ARNm de ZnT1 en el intestino delgado (McMahon y Cousins, 1998; Liuzzi et al., 2001), a diferencia del trabajo con humanos de Cragg et al. (2005) donde el ARNm de ZnT1 disminuyó. Debido a que las condiciones dietarias fueron comparables, estas observaciones pueden indicar diferencias entre especies en términos de respuestas regulatorias al desafío con Zn. De todas maneras, el ARNm de ZnT1 en sangre entera se considera un potencial biomarcador de deficiencia en humanos, ya que guarda una estrecha correlación con el Zn sérico (Ryu et al., 2011).

Los transportadores Zip5, Zip6 y Zip7 son esenciales para la síntesis de las enzimas Zn dependientes en la fase inicial de los caminos secretorios en distintos órganos, y por lo tanto, juegan un rol central en la homeostasis del Zn corporal (Kambe, 2011), por ejemplo a nivel de la secreción pancreática. Tomados conjuntamente, la regulación positiva de Zip4 en los enterocitos y la regulación negativa de ZnT1 y ZnT2 en células acinares pancreáticas de ratón cuando se suministra una dieta baja en Zn (Cousins et al., 2006) son factores claves que balancean la absorción intestinal con las pérdidas endógenas vía secreciones pancreáticas (homeostasis).

En la Figura 3 se ofrece una visión simplificada e integrada del rol de los transportadores de Zn en la homeostasis del Zn corporal.

En la deficiencia de Zn también ocurren cambios en la concentración tisular de Zn para conservar el Zn corporal. De acuerdo a Jackson (1989), aproximadamente el 60 % del Zn en el cuerpo humano se encuentra en el músculo esquelético, 25 % en hueso, 8 % en piel y pelo, 5 % en

hígado, mientras que sólo una parte muy pequeña (menor al 0,1 %) corresponde al plasma. Cuando los animales se alimentan con dietas deficientes en Zn o cuando tienen un consumo marginal de Zn durante un largo período de tiempo, los ajustes homeostáticos pueden no ser suficientes para reemplazar las pérdidas de Zn y ocurre un balance negativo. Con una severa deficiencia de Zn (Jackson et al., 1982) el Zn corporal total de las ratas descendió un 30%, pero las pérdidas fueron diferentes entre los tejidos. La concentración de Zn cayó marcadamente en plasma (45%), hígado (19%), hueso (64%) y testículos (53%), pero permaneció constante en pelo, piel, corazón y músculo esquelético. En la deficiencia de Zn en bovinos (Miller, 1970), la deficiencia de Zn ocasionó una disminución no muy marcada en páncreas, hígado, riñón, intestino, hueso y pelo, pero no en músculo esquelético, cuyo Zn sólo se libera cuando el tejido está siendo catabolizado (Agget y Favier, 1993).

La deficiencia de Zn en ratas se caracteriza por una reducción en el consumo y en el crecimiento. Si los animales son alimentados en forma forzada con una dieta deficiente en Zn, enferman rápidamente y mueren. En contraste, las ratas alimentadas con una dieta similar ad libitum sobreviven varias semanas más, aunque con signos de deficiencia de Zn y a expensas de su propio Zn tisular. Típicamente, desarrollan un patrón cíclico de consumo de alimento, de 3-4 días de duración, lo que causa el catabolismo de tejidos que contienen Zn, como el músculo, y la liberación del Zn endógeno para las funciones metabólicas críticas. La privación del catabolismo celular a causa de la alimentación forzada parece prevenir una respuesta homeostática frente a dietas extremadamente bajas en Zn, y la sobrevivencia disminuye (O'Dell y Reeves, 1989).

El Zn plasmático representa menos del 0,1% del Zn corporal total. En un hombre



adulto, el plasma contiene aproximadamente 3,5 mg de Zn. Debido a que todo el Zn absorbido (entre 3,3 y 4,9 mg/día) pasa por el plasma, el flujo hacia afuera del mismo debe ser rápido para mantener una concentración constante. King et al. (2000) determinaron, con dietas normales, que la tasa de recambio del Zn plasmático era de unas 150 veces/día, lo equivale a 484 mg de Zn/día, o sea, un tercio del Zn corporal total. Al final del período de 5 a 6 semanas de depleción severa, la concentración de Zn en plasma cayó desde 0,78 a 0,26 mg de Zn/L, pero la tasa fraccional de recambio sólo se incrementó un tercio (200 veces/día). La cantidad de Zn total que se movió hacia los tejidos declinó de 484 a 271 mg/día, y esta reducción se asoció con el comienzo de los síntomas de deficiencia de Zn.

Posiblemente, la caída en el Zn plasmático después de una severa deficiencia de Zn es la señal para que ciertos tejidos incrementen la liberación del mineral y otros tejidos lo retengan, pero es intrigante pensar en las razones de preservar el pool de Zn en músculo cuando otros pools esenciales disminuyen y esto causa la aparición de signos clínicos y bioquímicos de deficiencia.

Los estudios acerca de la movilización del Zn desde el hueso en la deficiencia de Zn han llevado a resultados controvertidos, y una parte de las diferencias probablemente se relacione con la especie animal y la edad de los animales utilizados en los experimentos. El hueso no es un depósito convencional de Zn, ya que no hay un mecanismo para incrementar la liberación del Zn óseo durante una deficiencia. En ratas en crecimiento, un pequeño pool de Zn óseo (10-20 %) puede ser liberado en la primera fase de la deficiencia marginal de Zn para cubrir los requerimientos de los tejidos blandos. El segundo y mayor pool de Zn se libera muy lentamente como para proveer Zn en tiempos de necesidad (Zhou et al., 1993). Hay indicios de que los pollos alimentados con dietas por encima del

requerimiento pueden almacenar cantidades extra de Zn, las que pueden ser liberadas durante períodos de deficiencia y soportar un crecimiento normal por un período corto (una semana). En un ensayo de este trabajo se suministraron dietas purificadas que contenían 10,6 (suficiente) y 300 ppm de Zn (alto) durante 8 días. Cuando ambos grupos fueron cambiados a una dieta sin Zn, el primer grupo mostró depresión del crecimiento a partir del día 5 y los del segundo grupo a partir del día 8. La concentración de Zn en tibia fue más elevada durante la depleción en el segundo y sólo bajó a niveles comparables a los del grupo control a los 8 días. Con el Zn hepático sucedió algo similar, pero disminuyó hacia el día 3, indicando que la reserva ósea de Zn fue más duradera (Emmert y Baker, 1995).

Los resultados obtenidos con lechones (Bobilya et al., 1994) soportan la hipótesis de que en animales en crecimiento el Zn óseo puede ser movilizado y utilizado por un corto tiempo durante períodos de deficiencia. En este ensayo, la concentración de Zn en hueso (ilion) permaneció alrededor de 120 ppm en los cerditos control y pareados por consumo, pero disminuyó a 30 ppm en el grupo deficiente (4 ppm de Zn en dieta) al cabo de 4 semanas.

En corderos, en un ensayo que duró 5 meses (Cuadro 3), se demostró que el hueso y, probablemente, el hígado contienen pools movilizables de Zn frente a una situación de deficiencia (Pechin et al., 2008). La concentración de Zn plasmático fue medida mensualmente y los valores promedio difirieron significativamente entre grupos ($0,40 \pm 0,04$ mg/L vs. $0,62 \pm 0,09$ en los grupos deficiente y suplementado, respectivamente). Un ensayo posterior (Pechin et al., 2010), en el que se comparó un grupo deficiente con grupos de corderos alimentados con una fuente inorgánica y una fuente orgánica de Zn, cada una a dos dosis diferentes, reflejaron también la



importancia del hígado y del hueso en la homeostasis del Zn (Cuadro 3).

En el hombre se han formulado modelos compartimentales con el auxilio de isótopos radiactivos y estables. En un estudio (King et al., 2001), en el que usaron dos isótopos estables (Zn^{65} y Zn^{70}) se determinó la existencia de un compartimento de Zn plasmático, que se intercambia rápidamente con un primer pool de Zn tisular y más lentamente con un segundo pool tisular. Un tercer pool fue propuesto, con una tasa fraccional de recambio demasiado lenta como para ser resuelta con un experimento de trazadores de 6 días. El pool de Zn rápidamente intercambiable es relativamente pequeño, menor al 10 % del Zn corporal total (Miller et al., 1994; Wastney et al., 2000), y comprende a los eritrocitos y parte del hígado. El pool lentamente intercambiable está representado por el hueso y la porción restante del pool hepático movilizable. El pool muy lentamente intercambiable comprende el músculo esquelético y órganos como piel, timo y corazón.

En conclusión, a pesar de no poseer un órgano de depósito, como el Cu, la homeostasis del Zn es alcanzada, dentro de determinados límites, en primer lugar por ajustes en la eficiencia de absorción intestinal y en la secreción de Zn endógeno, y en segundo lugar por la movilización de ciertos pools tisulares (Figura 4).

Bibliografía:

Abu-Handam, D.k.; Migdal, S.D.; Whitehouse, R.; Rabbani, P.; Prasad, A.S.; McDonald, F.D. 1981. Renal handling of zinc: effect of cysteine infusion. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 241: F487-F494.

Ackland, M.L.; Mercer, J.F. 1992. The murine mutation, lethal milk, results in production of zinc-deficient milk. *J. Nutr.* 122: 1214-1218.

Agget, P.J.; Favier, A. 1993. Zinc.

Internat. J. Vit. Nutr. Res. 63: 301-307.

Andrews, G.K. 2008. Regulation and function of Zip4, the acrodermatitis enteropathica gene. *Biochem. Soc. Trans.* 36: 1242-1246.

Argiratos, V.; Samman, S. 1994. The effect of calcium carbonate and calcium citrate on the absorption of zinc in healthy female subjects. *Eur. J. Cl. Nutr.* 48: 198-204.

Arora, S.P.; Hatfield, E.E; Garrigus, U.S.; Lohman, T.G.; Doane, B.B. 1969. Zinc-65 uptake by rumen tissue. *J. Nutr.* 97: 25-28.

Baer, M.T.; King, J.C. 1984. Tissue levels and zinc excretion during experimental zinc depletion in young men. *Am. J. Clin. Nutr.* 39: 556-570.

Berzin, N.I.; Bauman, V.K. 1987. Vitamine A-dependent zinc-binding protein and intestinal absorption of zinc in chicks. *Br. J. Nutr.* 57: 255-268.

Biehl, R.R.; Baker, D.H.; DeLuca, H. 1995. 1 alfa-hydroxylated cholecalciferol compounds act additively with microbial phytase to improve phosphorus, zinc and manganese utilization in chicks fed soy-based diets. *J. Nutr.* 125: 2407-2416.

Blakeborough, P.; Salter, D.N. 1987. The intestinal transport of zinc studied using brush-border-membrane vesicles from the piglet. *Br. J. Nutr.* 57: 45-55.

Bobilya, D.J.; Johannig, G.L.; Veum, T.L.; O'Dell, B.L. 1994. Chronological loss of bone zinc during dietary zinc deprivation in neonatal pigs. *Am. J. Clin. Nutr.* 59: 649-653.

Bronner, F. 1987. Intestinal calcium absorption: mechanisms and applications. *J. Nutr.* 117: 1347-1352.

Brzóška, M.M., Moniuszko-Jakoniuk, J. 2001. Interactions between cadmium and zinc in the organism. *Food Chem. Toxicol.* 39: 967-980.

Chimienti, F.; Devergnas, S.; Favier, A.; Seve, M. 2004. Identification and cloning of a beta-cell-specific zinc transporter, ZnT-8, localized into insulin secretory



granules. *Diabetes* 53: 2330-2337.

Condomina, J.; Zomoza-Sabina, T.; Granero, L.; Polache, A. 2002. Kinetics of zinc transport in vitro in rat small intestine and colon: interactions with copper. *Eur. J. Pharm. Sc.* 16: 289-285.

Coppen, D.E.; Davies, N.T. 1987. Studies on the effects of dietary zinc dose on ⁶⁵Zn absorption in vivo and on the effects of Zn status on the ⁶⁵Zn absorption and body loss in young rats. *Br. J. Nutr.* 57: 35-44.

Cousins, R.J. 1985. Absorption, transport, and hepatic metabolism of copper and zinc: Special reference to metallothionein and ceruloplasmin. *Physiol. Rev.* 65: 238-309.

Cousins, R.J. 2011. Advances in zinc transporters and metabolism. 14th International Symposium on Trace Elements in Man and Animals. Enshi, Hubei, China. Proceedings, p. 46.

Cousins, R.J.; Lee-Ambrose, L.M. 1992. Nuclear zinc uptake and interactions and metallothionein gene expression are influenced by dietary zinc in rats. *J. Nutr.* 122: 56-64.

Cousins, R.J.; Liuzzi, J.P.; Lichten, L.A. 2006. Mammalian zinc transport, trafficking, and signals. *J. Biol. Chem.* 281: 24085-24089.

Cousins, R.J.; McMahon, R.J. 2000. Integrative aspects of zinc transporters. *J. Nutr.* 130: 1384S-1387S.

Cragg, R.A.; Phillips, S.R.; Piper, J.M.; Varma, J.S.; Campbell, F.C.; Mathers, J.C.; Ford, D. 2005. Homeostatic regulation of zinc transporters in the human small intestine by dietary zinc supplementation. *Gut* 54: 469-478.

Cummings, J.E.; Kovacic, J.P. 2009. The ubiquitous role of zinc in health and disease. *J. Vet. Emerg. Crit. Care* 19: 215-240.

Dalton, T.; Fu, K.; Palmiter, R.D.; Andrews, G.K. 1996. Transgenic mice that overexpress metallothionein-I resist dietary zinc deficiency. *J. Nutr.* 126: 825-833.

Davidson, L.; Almgren, S.; Sandstrom, B.; Hurrell, R.F. 1995. Zinc absorption in

adult humans: the effect of iron fortification. *Br. J. Nutr.* 74: 417-425.

Davis, S.R.; Cousins, R.J. 2000. Metallothionein expression in animals: a physiological perspective on function. *J. Nutr.* 130: 1085-1088.

Doyle, J.J.; Pfander, W.H.; Grebing, S.E.; Pierce, J.O., 2nd. 1974. Effect of dietary cadmium on growth, cadmium absorption and cadmium tissue levels in growing lambs. *J. Nutr.* 104: 160-166.

Dufner-Beattie, J.; Kuo, Y-M; Gitschier, J.; Andrews, G.K. 2004. The adaptive response to dietary zinc in mice involves the differential cellular localization and zinc regulation of the zinc transporters Zip4 and Zip5. *J. Biol. Chem.* 279: 49082-49090.

Dufner-Beattie, J.; Wang, F.; Kuo, Y-M.; Gitschier, J.; Eide, D.; Andrews, G.K. 2003b. The acrodermatitis enteropathica gene Zip4 encodes a tissue-specific, zinc-regulated zinc transporter in mice. *J. Biol. Chem.* 278: 3374-3378.

Dursun, N.; Aydogan, S. 1995. The influence of dietary iron on zinc in rat. *Biol. Trace Elem. Res.* 48: 161-171.

Eide, D.J. 2006. Zinc transporters and the cellular trafficking of zinc. *Biochim. Biophys. Acta* 1763: 711-722.

Emmert, J.L.; Baker, D.H. 1995. Zinc stores in chickens delay the onset of zinc deficiency symptoms. *Poultry Sci.* 74: 1011-1021.

Fairweather-Tait, S. 1995. Iron-zinc and calcium-Fe interactions in relation to Zn and Fe absorptions. *Proc. Nutr. Soc.* 54: 465-473.

Fischer Walker, C.; Kordas, K.; Stoltzfus, R.J.; Black, R.E. 2005. Interactive effects of iron and zinc on biochemical and functional outcomes in supplementation trials. *Am. J. Clin. Nutr.* 82: 5-12.

Flanagan, P.R.; Haist, J.; Valberg, L.S. 1983. Zinc absorption, intraluminal Zn and intestinal metallothionein levels in zinc-deficient and zinc-repleted rodents. *J. Nutr.* 113: 962-972.



- Fleet, J.C.; Turnbull, A.J.; Bourcier, M.; Wood, R.J.** 1993. Vitamin D-sensitive and quinacrine-sensitive zinc transport in human intestinal cell line Caco-2. *Am. J. Physiol.* 264: G1037-G1045.
- Fontenot, J.P.; Miller, R.F.; Price, N.O.** 1964. Effect of calcium level and zinc supplementation of fattening lamb rations. *J. Anim. Sci.* 23: 874 (Abstract).
- Forbes, R.M.** 1961. Excretory patterns and bone deposition of zinc, calcium and magnesium in the rat as influenced by zinc deficiency, EDTA and lactose. *J. Nutr.* 74: 194-200.
- Ford, D.** 2004. Intestinal and placental zinc transport pathways. *Proc. Nutr. Soc.* 63: 21-29.
- Fordyce, E.J.; Forbes, R.M.; Robbins, K.R.; Erdman, J.W., Jr.** 1987. Phytate x calcium/zinc molar ratios: Are they predictive of zinc bioavailability? *J. Food Sci.* 52: 440-445.
- Fredlund, K.; Isaksson, M.; Rossander-Hulthen, L.; Almgren, A.; Sandberg, A.S.** 2006. Absorption of zinc and retention of calcium: dose-dependent inhibition by phytate. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 20: 49-57.
- Fukada, T.; Yamasaki, S.; Nishida, K.; Murakami, M.; Hirano, T.** 2011. Zinc homeostasis and signaling in health and diseases. *J. Biol. Inorg. Chem.* 16: 1123-1134.
- Giroux, E.; Prakash, N.J.** 1977. Influence of zinc-ligand mixtures on serum zinc levels in rats. *J. Pharm. Sci.* 66: 391-395.
- Giroux, E.L.; Durieux, M.; Schechter, P.J.** 1976. A study of zinc distribution in human serum. *Bioinorg. Chem.* 5: 211-218.
- Gisbert-González, S.L.; Torres-Molina, F.** 1996. Zinc uptake in five sectors of the rat gastrointestinal tract: kinetic study in the whole colon. *Pharm. Res.* 13: 1154-1161.
- Haaranen, S.** 1963. Zinc requirements of dairy cattle for removal of deficiency symptoms. *Feedstuffs* 35: 17-18.
- Hambidge, K.M.; Casey, C.E.; Krebs, N.F.** 1986. Zinc. In: *Trace Elements in Human and Animal Nutrition*, Vol. 2. W. Mertz, Ed. Academic Press, New York. p. 1-37.
- Hambidge, K.M.; Krebs, N.F.; Westcott, J.E.; Miller, L.V.** 2006. Changes in zinc absorption during development. *J. Pediatric.* 149: S64-S68.
- Hambidge, K.M.; Miller, L.V., Westcott, J.M.; Sheng, X.; Krebs, N.F.** 2010. Zinc bioavailability and homeostasis. *Am. J. Clin. Nutr.* 91(suppl):1478S-1483S.
- He, L.; Girijashanker, K.; Dalton, T.P.; Reed, J.; Li, H.; Soleimani, M.; Nebert, D.W.** 2006. ZIP8, member of the solute-carrier39 (SLC39) metal-transporter family: characterization of transporter properties. *Mol. Pharmacol.* 70: 171-180.
- Helston, R.M.; Phillips, S. R.; McKay, J.A.; Jackson, K.A.; Mathers, J.C.; Ford, D.** 2007. Zinc transporters in the mouse placenta show a coordinated regulatory response to changes in dietary zinc intake. *Placenta* 28: 437-444.
- Hempe, J.M.; Cousins, R.J.** 1992. Cysteine-rich intestinal protein and intestinal metallothionein: an inverse relationships as a conceptual model for zinc absorption in rats. *J. Nutr.* 122: 89-95.
- Hill, G.M.; Link, J.E.** 2009. Transporters in the absorption and utilization of zinc and copper. *J. Anim. Sci.* 87 (E. Suppl): E85-E89.
- Hoadley, J.E.; Leinart, A.S.; Cousins, R.J.** 1987. Kinetic analysis of zinc uptake and serosal transfer by vascularly perfused rat intestine. *Am. J. Physiol.* 252: G825-G831.
- Hunt, C.D.; Johnson, P.E.** 1990. The effects of dietary zinc on human sperm morphology and seminal mineral loss. In: *Trace Element Metabolism in Man and Animals-7*. Hurley, L.S., Lonnerdal, B. y Rucher, R.B., eds. Plenum, New York, USA.
- Jackson, M.J.** 1989. Physiology of zinc: general aspects. In: *Zinc in human biology*.



- C.F. Mills, Ed. Springer-Verlag. London. p. 1-14.
- Jackson, M.J.; Jones, D.A.; Edwards, R.H.T.** 1982. Tissue zinc levels as an index of body zinc status. *Clin. Physiol.* 2: 333-343.
- Jackson, M.J.; Jones, D.A.; Edwards, R.H.T.** 1984. Zinc homeostasis in man: studies using a new stable isotope-dilution technique. *Br. J. Nutr.* 51: 199-208.
- Johnson, P.E.; Hunt, C.D.; Milne, D.B.; Mullen, L.K.** 1993. Homeostatic control of zinc metabolism in men: zinc excretion and balance in men fed diets low in zinc. *Am. J. Clin. Nutr.* 57: 557-565.
- Jou, M-Y.; Hall, A.G.; Phillips, A.F.; Kelleher, S.L.; Lönnerdal, B.** 2009. Tissue-specific alterations in zinc transporter expression in intestine and liver reflect a threshold for homeostatic compensation during dietary zinc deficiency in weanling rats. *J. Nutr.* 139: 835-841.
- Kaler, P.; Prasad, R.** 2007. Molecular cloning and functional characterization of novel zinc transporter rZip10 (Slc39a10) involved in zinc uptake across rat renal brush-border membrane. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 292: F217-F229.
- Kambe, T.** 2011. An overview of a wide range of functions of ZnT and Zip transporters in the secretory pathway. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 75: 1036-1043.
- Kelleher, S.L.; Lönnerdal, B.** 2002. Zinc transporters in the rat mammary gland respond to marginal zinc and vitamin A intakes during lactation. *J. Nutr.* 132: 3280-3285.
- Kelleher, S.L.; Lönnerdal, B.** 2005. Zip3 plays a major role in zinc uptake into mammary epithelial cells and is regulated by prolactin. *Am. J. Physiol.* 288: C1042-C1047.
- Kelleher, S.L.; McCormick, N.H.; Velásquez, V.; López, V.** 2011. Zinc in specialized secretory tissues: Roles in the pancreas, prostate, and mammary gland. *Adv. Nutr.* 2: 101-111.
- Kelleher, S.L.; Seo, Y.A.; López, B.** 2009. Mammary gland zinc metabolism: regulation and dysregulation. *Genes Nutr.* 4: 83-94.
- Kim, B.-E.; Wang, F.; Dufner-Beattie, J.; Andrews, G.K.; Eide, D.E.; Petris, M.J.** 2004. Zn²⁺-stimulated endocytosis of the mZip4 zinc transporter regulates its location at the plasma membrane. *J. Biol. Chem.* 279: 4523-4530.
- Kincaid, R.L.** 1979. Biological availability of zinc from inorganic sources with excess dietary calcium. *J. Dairy Sc.* 62: 1081-1085.
- King, J.C.; Shames, D.M.; Woodhouse, L.R.** 2000. Zinc homeostasis in humans. *J. Nutr.* 130: 1360S-1366S.
- King, J.C.; Shames, D.M.; Lowe, N.M.; Woodhouse, L.R.; Sutherland, B.; Abrams, S.A.; Turnlund, J.R.; Jackson, M.J.** 2001. Effect of acute zinc depletion on zinc homeostasis and plasma kinetics in men. *Am. J. Clin. Nutr.* 74: 116-124.
- Kirchgessner, M.** 1993. Underwood memorial lecture: Homeostasis and homeorhesis in trace element metabolism. In: *Trace Elements in Man and Animals - TEMA 8.* Anke, M., Meissner, D. y Mills, C.F., eds. Verlag Media Touristik, Dresden, Germany. P. 4.21.
- Kirchgessner, M.; Schwarz, W.A.; Roth, H.-P.** 1978. Homeostasis of Zn-metabolism in experimentally induced Zn deficiency of dairy cows. *Trace Element Metabolism in Man and Animals - 3.* M. Kirchgessner, Ed. Freising-Weihenstephen, West Germany. p. 116-121.
- Kirchgessner, M.; Paulicks, B.R.; Roth, H.-P.** 1993. Zinc in animal nutrition. Function, deficiency, diagnosis, requirements, supply and absorption. *Ciencia e Inv. Agraria* 20: 182-201.
- Kirschke, C.P.; Huang, L.** 2003. ZnT7, a novel mammalian zinc transporter, accumulates zinc in the Golgi Apparatus. *J. Biol. Chem.* 278: 4096-4102.
- Kordas, K.; Stoltzfus, R.J.** 2004. New evidence of iron and zinc interplay at the



- enterocyte and neural tissues. *J. Nutr.* 134: 1295-1298.
- Krebs, N.R.** 2000. Overview of zinc absorption and excretion in the human gastrointestinal tract. *J. Nutr.* 130: 1374S-1377S.
- Kreuzer, M.; Kirchgessner, M.** 1994. Effect of oral and i.v. iron on tissue retention and excretion of copper and zinc in growing rats. *J. Anim. Physiol. a. Anim. Nutr.* 72: 242-251.
- Kroneman, J.; Mey, G.J.K. v.d.; Helder, A.** 1975. Hereditary zinc deficiency in Dutch Friesian cattle. *Zentralblat Vet. Med. A* 22: 201-208.
- Lee, D.-Y.; Prasad, A.S.; Hydrick-Adair, C.; Brewer, G.; Johnson, P.E.** 1993. Homeostasis of zinc in marginal human zinc deficiency: role of absorption and endogenous excretion of zinc. *J. Lab. Clin. Med.* 122: 549-556.
- Lee, H.H.; Prasad, A.S.; Brewer, G.J.; Owyang, C.** 1989. Zinc absorption in human small intestine. *Am. J. Physiol.* 256: G87-G91.
- Lee, J.; Treloar, B.P.; Grace, N.D.** 1994. Metallothionein and trace element metabolism in sheep tissues in response to high and sustained zinc dosages. II. Expression of metallothionein m-RNA. *Aus. J. Agric. Res.* 45: 321-332.
- Levenson, C.W.; Shay, N.F.; Hempe, J.M.; Cousins, R.J.** 1994. Expression of cysteine-rich intestinal protein in rat intestine and transfected cells is not zinc dependent. *J. Nutr.* 124: 13-17.
- Lewis, P.K. Jr.; Hoekstra, W.G.; Grummer, R.H.** 1957. Restricted calcium feeding versus zinc supplementation for the control of parakeratosis in swine. *J. Anim. Sci.* 16: 578-588.
- Lichten, L.A.; Cousins, R.J.** 2009. Mammalian zinc transporters: nutritional and physiological regulation. *Annu. Rev. Nutr.* 29: 153-176.
- Lin, W.; Chai, J.; Love, J.; Fu, D.** 2010. Selective electrodiffusion of zinc ions in a Zrt-, Irt-like protein, ZIPB. *J. Biol. Chem.* 285: 39013-39020.
- Liuzzi, J.P.; Bobo, J.A.; Lichten, L.A.; Samuelson, D.A.; Cousins, R.J.** 2004. Responsive transporter genes within the murine intestinal-pancreatic axis form a basis of zinc homeostasis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101: 14355-14360.
- Liuzzi, J.P.; Blanchard, R.K.; Cousins, R.J.** 2001. Differential regulation of zinc transporter 1,2, and 4 mRNA expression by dietary zinc in rats. *J. Nutr.* 131: 46-52.
- Liuzzi, J.P.; Cousins, R.J.** 2004. Mammalian zinc transporters. *Annu. Rev. Nutr.* 24: 151-172.
- Liuzzi, J.P.; Lichten, L.A.; Rivera, S.; Blanchard, R.K.; Aydemir, T.B.; Knutson, M.D.; Ganz, T.; Cousins, R.J.** 2005. Interleukin-6 regulates the zinc transporter Zip14 in liver and contributes to the hypozincemia of the acute-phase response. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102: 6843-6848.
- Lönnerdal, B.** 2000. Dietary factors influencing zinc absorption. *J. Nutr.* 130: 1378S-1383S.
- Lönnerdal, B.** 2007. Trace element transport in the mammary gland. *Annu. Rev. Nutr.* 27: 165-177.
- Lönnerdal, B.; Bell, J.G.; Hendrickx, A.G.; Burns, R.A.; Keen, C.L.** 1988. Effect of phytate removal on zinc absorption from soy formula. *Am. J. Clin. Nutr.* 48: 1301-1306.
- Lönnerdal, B.; Kuna, C.; Sandberg, A.-S.; Sandström, B.** 1989. Inhibitory effects of various inositol phosphates on zinc and calcium absorption. *J. Nutr.* 119: 211-214.
- Luecke, R.W.; Hoefler, J.A.; Brammell; Schmidt, D.A.** 1957. Calcium and parakeratosis of swine. *J. Anim. Sci.* 16: 3-11.
- Machen, M.; Montgomery, T.; Holland, R.; Braselton, E.; Dunstan, R.; Brewer, G.; Yuzbasiyan-Gurkan, V.** 1996. Bovine hereditary zinc deficiency: lethal trait A 46. *J. Vet. Diagn. Inv.* 8: 219-227.
- Maret, W.** 2003. Cellular zinc and redox states converge in the metallothionein-



- thionein pair. *J. Nutr.* 133: 1460S-1462S.
- McDowell, L.R.** 1992. Minerals in animal and human nutrition. Academic Press. San Diego, CA, USA.
- McGuire, S.O.; Miller, W.J.; Gentry, R.P.; Neathery, M.W.; Ho, S.Y.; Blackmon, D.M.** 1985. Influence of high dietary iron as ferrous carbonate and ferrous sulfate on iron metabolism in young calves. *J. Dairy Sc.* 68: 2621-2628.
- McMahon, R.J.; Cousins, R.J.** 1998. Regulation of de zinc transporter ZnT-1 by dietary zinc. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 95: 4841-4846.
- Menard, M.P.; Cousins, R.J.** 1983. Zinc transport by brush border membrane vesicles from rat intestine. *J. Nutr.* 113: 1434-1442.
- Miller, J.K.; Cragle, R.G.** 1965. Gastrointestinal sites of absorption and endogenous secretion of zinc in dairy cattle. *J. Dairy Sc.* 48: 370-373.
- Miller, L.V.; Hambidge, K.M.; Naake, V.L.; Hong, Z.; Westcott, J.L.; Fenessey, P.V.** 1994. Size of the zinc pools that exchange rapidly with plasma zinc in humans: alternative techniques for measuring and relation to dietary zinc intake. *J. Nutr.* 124: 268-276.
- Miller, W.J.** 1970. Zinc nutrition in cattle: a review. *J. Dairy Sc.* 53: 1123-1135.
- Miller, W.J.** 1975. New concepts and developments in metabolism and homeostasis of inorganic elements in dairy cattle. A review. *J. Dairy Sc.* 58: 1549-1560.
- Mills, C.F.** 1978. Zinc in ruminant nutrition. The Rowett Research Institute. Annual Report of Studies in Animal Nutrition and Allied Sciences. 34: 105-115.
- Mills, C.R.; Dalgarno, A.C.** 1967. The influence of dietary calcium concentration on epidermal lesions of zinc deficiency in lambs. *Proc. Nutr. Soc.* 26: XIX.
- Mills, C.F.; Dalgarno, A.C., Williams, R.B., Quarterman, J.** 1967. Zinc deficiency and the zinc requirements of calves and lambs. *Br. J. Nutr.* 21:751-768.
- Milne, D.B.; Canfield, W.K.; Mahalko, J.R.; Sandstead, H.H.** 1983. Effect of dietary zinc on whole body surface loss of zinc: impact on estimation of zinc retention by balance method. *Am. J. Clin. Nutr.* 38: 181-186.
- Mohanna, C.; Nys, Y.** 1999. Changes in zinc and manganese availability in broiler chicks induced by vegetal and microbial phytases. *Anim. Feed Sci. Techn.* 77: 241-253.
- Mullis, L.A.; Spears, J.W.; McCraw, R.L.** 2003. Effects of breed (Angus vs Simmental) and copper and zinc source on mineral status of steers fed high dietary iron. *J. Anim. Sci.* 81: 318-322.
- National Research Council.** 1998. Nutrient Requirements of Swine. 10th Ed. National Academy Press, Washington, D.C., USA.
- Neathery, M.W.; Miller, W.J.; Blackmon, D.M.; Gentry, R.P.** 1973. Zinc-65 metabolism, secretion into milk, and biological half-life in lactating cows. *J. Dairy Sc.* 1526-1530.
- Oberleas, D.; Muhrer, M.E.; O'Dell, B.L.** 1962. Effects of phytic acid on zinc availability and parakeratosis in swine. *J. Anim. Sci.* 21: 57-61.
- O'Brien, K.O.; Zavaleta, N.; Caulfield, L.E.; Wen, J.; Abrams, S.A.** 2000. Prenatal iron supplements impair zinc absorption in pregnant Peruvian women. *J. Nutr.* 130: 2251-2255.
- O'Dell, B.L.; Reeves, P.G.** 1989. Zinc status and food intake. In: Zinc in human biology. C.F. Mills, Ed. Springer-Verlag, London. p. 173-181.
- O'Dell, B.L.; Savage, J.E.** 1960. Effect of phytic acid on zinc availability. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 103: 304-306.
- O'Dell, B.L.; Yoke, J.M.; Savage, J.E.** 1964. Zinc availability in the chick as affected by phytate, calcium and ethylenediaminetetraacetate. *Poult. Sci.* 43: 415-419.
- Ott, E.A.; Smith, W.H.; Stob, M.;**



- Beeson, W.M.** 1964. Zinc deficiency syndrome in the young lamb. *J. Nutr.* 82: 41-50.
- Outten, C.E.; O'Halloran, T.V.** 2001. Femtomolar sensitivity of metalloregulatory proteins controlling zinc homeostasis. *Science* 292: 2488-2492.
- Palmiter, R.D.; Findley, S.D.** 1995. Cloning and functional characterization of a mammalian zinc transporter that confers resistance to zinc. *EMBO J.* 14: 639-649.
- Parry, W.H.** 1977. Distribution of protein-bound zinc in normal and zinc-deficient lamb plasma. *Nutr. Metab.* 21 (suppl. 1): 48-49.
- Pechin, G.H.; Corbellini, C.N.; Cseh, S. B.** 2008. Deficiencia experimental de zinc en ovinos. 2. Efecto sobre la concentración tisular de zinc y cobre. *Rev. Arg. Prod. Anim.* 28 (Supl. 1): 84-85.
- Pechin, G.H.; Corbellini, C.N.; Cseh, S.B.; Álvarez, A.R.; Ginart, L.; Denda, S.S.** 2010. Comparación de sulfato de zinc versus un complejo aminoácidos-zinc en corderos. 2. Efecto sobre la concentración tisular de zinc y cobre. *Rev. Arg. Prod. Anim.* 30 (Supl. 1): 498-499.
- Pechin, G.H.; Corbellini, C.N.; Cseh, S.B.; Álvarez, A.R.; Mángano, V.** 2006. Deficiencia experimental de zinc en ovinos. 1. Efectos sobre el crecimiento, la producción de lana y parámetros bioquímicos. *Rev. Arg. Prod. Anim.* 26 (Supl. 1): 44-45.
- Peres, J.M.; Bureau, F.; Neuville, D.; Arhan, P.; Bougle, D.** 2001. Inhibition of zinc absorption by iron depends on their ratio. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 15: 237-241.
- Perry, T.W.; Beeson, W.M.; Smith, W.H.; Mohler, M.T.** 1968. Value of zinc supplementation of natural rations for fattening beef cattle. *J. Anim. Sci.* 27: 1674-1677.
- Pond, W.G.** 1983. Effect of dietary calcium and zinc levels on weight gain and blood and tissue mineral concentrations of growing Columbia- and Suffolk- sired lambs. *J. Anim. Sci.* 56: 952-959.
- Pond, W.G.; Wallace, M.H.** 1986. Effect of gestation-lactation diet calcium and zinc levels and of parenteral vitamins A, D and E during gestation on ewe body weight and lamb weight and survival. *J. Anim. Sci.* 63: 1029-1025.
- Prabowo, A.; Spears, J.W.; Goode, L.** 1988. Effects of dietary iron on performance and mineral utilization in lambs fed a forage-based diet. *J. Anim. Sci.* 66: 2028-2035.
- Qian, W.J.; Aspinwall, C.A.; Battiste, M.A.; Kennedy, R.T.** 2000. Detection of secretion from single pancreatic beta-cells using extracellular fluorogenic reactions and confocal fluorescence microscopy. *Anal. Chem.* 72: 711-717.
- Reeves, P.G.** 1995. Adaptation responses in rats to long-term feeding of high-zinc diets: emphasis on intestinal metallothionein. *J. Nutr. Biochem.* 6: 48-54.
- Reeves, P.G.** 1998. Copper metabolism in metallothionein-null mice fed a high-zinc diet. *J. Nutr. Biochem.* 9: 598-601.
- Reeves, P.G.; Rossow, K.L.** 1996. Zinc-and/or cadmium-induced intestinal metallothionein and copper metabolism in adult rats. *J. Nutr. Biochem.* 7: 128-134.
- Reeves, P.G.; Rossow, K.L.; Bobilya, D.J.** 1993. Zinc-induced metallothionein and copper metabolism in intestinal mucosa, liver, and kidney of rats. *Nutr. Res.* 13: 1419-1431.
- Revy, P.S.; Jondreville, C.; Dourmad, J.Y.; Nys, Y.** 2004. Effect of zinc supplemented as either an organic or an inorganic source and of microbial phytase on zinc and other minerals utilization by weaning pigs. *Anim. Feed Sci. Technol.* 116: 93-112.
- Roberson, K.D.; Edwards, H.M., Jr.** 1994. Effects of 1,25-dihydroxycholecalciferol and phytase on zinc utilization in broiler chicks. *Poultry Sci.* 73: 1312-1326.
- Ryu, M.-S., Langkamp-Henke, B.; Chang, S.-M., Shankar, M.N.; Cousins, R.J.** 2011. Genomic analysis, cytokine



- expression, and microRNA profiling reveal biomarkers of human dietary zinc depletion and homeostasis. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 108: 20970-20975.
- Salomons, N.W.; Jacob, R.A.** 1981. Studies on the bioavailability of zinc in humans: effects of heme and nonheme iron on the absorption of zinc. *Am. J. Clin. Nutr.* 34: 475-482.
- Sandstrom, B.; Sandberg, A.S.** 1992. Inhibitory effects of isolated inositol phosphates on zinc absorption in humans. *J. Trace Elements Electro. Health Dis.* 6: 99-103.
- Sato, M.; Bremner, I.** 1993. Oxygen free radicals and metallothionein. *Free Radic. Biol. Med.* 14: 325-337.
- Saylor, W.W.; Morrow, F.D.; Leach, R.M., Jr.** 1980. Copper- and zinc-binding proteins in sheep liver and intestine: effects of dietary levels of the metals. *J. Nutr.* 110: 460-468.
- Seal, C.J.; Mathers, J.C.** 1989. Intestinal zinc transfer by everted gut sacs from rats given diets containing different amounts and types of dietary fibre. *Br. J. Nutr.* 62: 151-163.
- Sekler, I.; Sensi, S.L.; Hershinkel, M.; Silverman, W.F.** 2007. Mechanism and regulation of cellular zinc transport. *Mol. Med.* 13: 337-343.
- Sian, L.; Mingyan, X.; Miller, L.V.; Tong, L.; Krebs, N.F.; Hambidge, K.M.** 1996. Zinc absorption and intestinal losses of endogenous zinc in young Chinese women with marginal zinc intakes. *Am. J. Clin. Nutr.* 63: 348-353.
- Simpson, C.J.; Wise, A.** 1990. Binding of zinc and calcium to inositol phosphates (phytate) in vitro. *Br. J. Nutr.* 64: 225-232.
- Smith, K.T.; Cousins, R.J.** 1980. Quantitative aspects of zinc absorption by isolated, vascularly perfused rat intestine. *J. Nutr.* 110: 316-323.
- Stake, P.E.; Miller, W.J.; Blackmon, D.M.; Gentry, R.P.; Neathery, M.W.** 1974. Role of pancreas in endogenous zinc excretion in the bovine. *J. Nutr.* 104: 1279-1284.
- Stake, P.E.; Miller, W.J.; Neathery, M.W.; Gentry, R.P.** 1975. Zinc-65 absorption and tissue distribution in two-, and six-month-old Holstein calves and lactating cows. *J. Dairy Sci.* 58: 78-81.
- Standish, J.F.; Ammerman, C.B.** 1971. Effect of excess dietary iron as ferrous sulfate and ferric citrate on tissue mineral composition of sheep. *J. Anim. Sci.* 33: 481-484.
- Standish, J.F.; Ammerman, C.B.; Palmer, A.Z.; Simpson, C.F.** 1971. Influence of dietary iron and phosphorus on performance, tissue mineral composition and mineral absorption in steers. *J. Anim. Sci.* 33: 171-178.
- Standish, J.F.; Ammerman, C.B.; Simpson, C.F.; Neal, F.C.; Palmer, A.Z.** 1969. Influence of graded levels of dietary iron, as ferrous sulfate, on performance and tissue mineral composition of steers. *J. Anim. Sci.* 29: 496-503.
- Steel, L.; Cousins, R.J.** 1985. Kinetics of zinc absorption by lumenally and vascularly perfused rat intestine. *Am. J. Physiol* 248: G46-G53.
- Suhy, D.A.; Simon, K.D.; Linzer, D.I.; O'Halloran, T.V.** 1999. Metallothionein is part of a zinc-scavenging mechanism for cell survival under conditions of extreme zinc deprivation. *J. Biol. Chem.* 274: 9183-9192.
- Suttle, N.F.** 2010. Mineral nutrition of Livestock. Fourth Edition. CAB International. Wallingford. UK.
- Tacnet, F.; Watkins, D.W.; Ripoche, P.** 1990. Studies of zinc transport into brush-border membrane vesicles isolated from pig small intestine. *Biochim. Biophys. Acta* 1024: 323-330.
- Van Campen, D.R.** 1969. Copper interference with the intestine absorption of Zn-65 in rats. *J. Nutr.* 97: 104-108.
- Van Campen, D.R.; House, W.A.** 1974. Effect of a low protein diet on retention of an oral dose of ⁶⁵Zn and on tissue concentrations of zinc, iron, and copper in



rats. *J. Nutr.* 104: 84-90.

Vasák, M. 2005. Advances in metallothionein structure and functions. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 19: 13-17.

Wada, L.; Turnlund, J.R.; King, J.C. 1985. Zinc utilization in young men fed adequate and low zinc intakes. *J. Nutr.* 115: 1345-1354.

Wang, K.; Zhou, B.; Kuo, Y.M.; Zenansky, J.; Gitscher, J. 2002a. A novel member of a zinc transporter family is defective in acrodermatitis enteropathica. *Am. J. Hum. Genet.* 7: 66-73.

Walsh, C.T.; Sandstead, H.H.; Prasad, A.S.; Newberne, P.M.; Fraker, P.J. 1994. Zinc: Health effects and research priorities for the 1990s. *Environ. Health Perspect.* 102 (suppl. 2): 5-46.

Wapnir, R.A.; Khani, D.E.; Bayne, M.A.; Lifshitz, F. 1983. Absorption of zinc by the rat ileum: effects of histidine and other low-molecular-weight ligands. *J. Nutr.* 113: 1346-1354.

Wastney, M.E.; House, W.A.; Barnes, R.M.; Subramanian, K.N.S. 2000. Kinetics of zinc metabolism: variation with diet, genetics and disease. *J. Nutr.* 130: 1355S-1359S.

Wegner, T.N.; Ray, D.E.; Lox, C.D.; Stott, G.H. 1973. Effect of stress on serum zinc and plasma corticoids in dairy cattle. *J. Dairy Sci.* 56: 748-752.

Weigand, E.; Kirchgessner, M. 1978a. Homeostatic adaptation of Zn absorption and endogenous Zn excretion over a wide range of dietary supply. In: Trace element in man and animals - 3. M. Kirchgessner, Ed. ATW Freising-Weihenstephan, Germany. p. 106-109.

Weigand, E.; Kirchgessner, M. 1978b. Homeostatic adjustments in zinc digestion to widely varying dietary zinc intake. *Nutr. Metab.* 22: 101-112.

Weigand, E.; Kirchgessner, M. 1980. Total true efficiency of zinc utilization determination and homeostatic dependence upon the zinc supply status in young rats. *J. Nutr.* 110: 469-480.

Whanger, P.D.; Oh, S-H.; Deagen, J.T. 1981. Ovine and bovine metallothioneins: accumulation and depletion of zinc in various tissues. *J. Nutr.* 111: 1196-1206.

Whittaker, P. 1998. Iron and zinc interactions in humans. *Am. J. Clin. Nutr.* 68 (suppl.): 442S-446S.

Wien, E.M.; Glahn, R.P.; Van Campen, D.R. 1994. Ferrous iron uptake by rat duodenal brush border membrane vesicles: Effects of dietary iron level and competing minerals (Zn^{+2} , Mn^{+2} , and Ca^{+2}). *J. Nutr. Biochem.* 5: 571-577.

Williams, P.J.; Taylor, T.G. 1985. A comparative study of phytate hydrolysis in the gastrointestinal tract of the golden hamster. *Br. J. Nutr.* 54: 429-435.

Wood, R.J.; Zheng, J.J. 1997. High dietary calcium intakes reduces zinc absorption and balance in humans. *Am. J. Clin. Nutr.* 65: 1803-1809.

Wright, C.L.; Spears, J.W.; Web, K.E., Jr. 2008. Uptake of zinc from zinc sulfate and zinc proteinate by ovine ruminal and omasal epithelia. *J. Anim. Sci.* 86: 1357-1363.

Yamaji S.; Tennant, J.; Tandy, S.; Williams, M.; Srail, S.K.S.; Sharp, P. 2001. Zinc regulates the function and expression of the iron transporters DMT1 and IREG1 in human intestinal Caco-2 cells. *FEBS Lett.* 507: 137-141.

Yang, Y.; Maret, W.; Vallee, B.L. 2001. Differential fluorescence labelling of cysteinyl clusters uncovers high tissue levels of thionein. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 98: 5556-5559.

Yanke, L.J.; Bae, H.D.; Selinger, L.B.; Cheng, K.-J. 1998. Phytase activity of anaerobical ruminal bacteria. *Microbiology* 144: 1565-1573.

Yi, Z.; Kornegay, E.T.; Denbow, D.M. 1996. Supplemental microbial phytase improves zinc utilization in broilers. *Poultry Sci.* 75: 540-546.

Zhou, J.R.; Canar, M.M.; Erdman, J.W., Jr. 1993. Bone zinc is poorly released in young, growing rats fed



marginally zinc-restricted diet. *J. Nutr.* 123: 1383-1388.

Zhou, J.R.; Erdman, J.W., Jr. 1995. Phytic acid in health and disease. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 35: 495-508.

Zhou, J.R.; Wong, M.S.; Burns, R.A.; Erdman, J.W. 1992. Phytic acid reduction in soy protein improves zinc bioavailability. *J. Nutr.* 122: 2466-2473.

Figura 1. Modelo de la absorción intestinal de Zn (adaptado de Cousins et al., 2006 y de Lichten y Cousins, 2009; ver indicaciones en el texto).

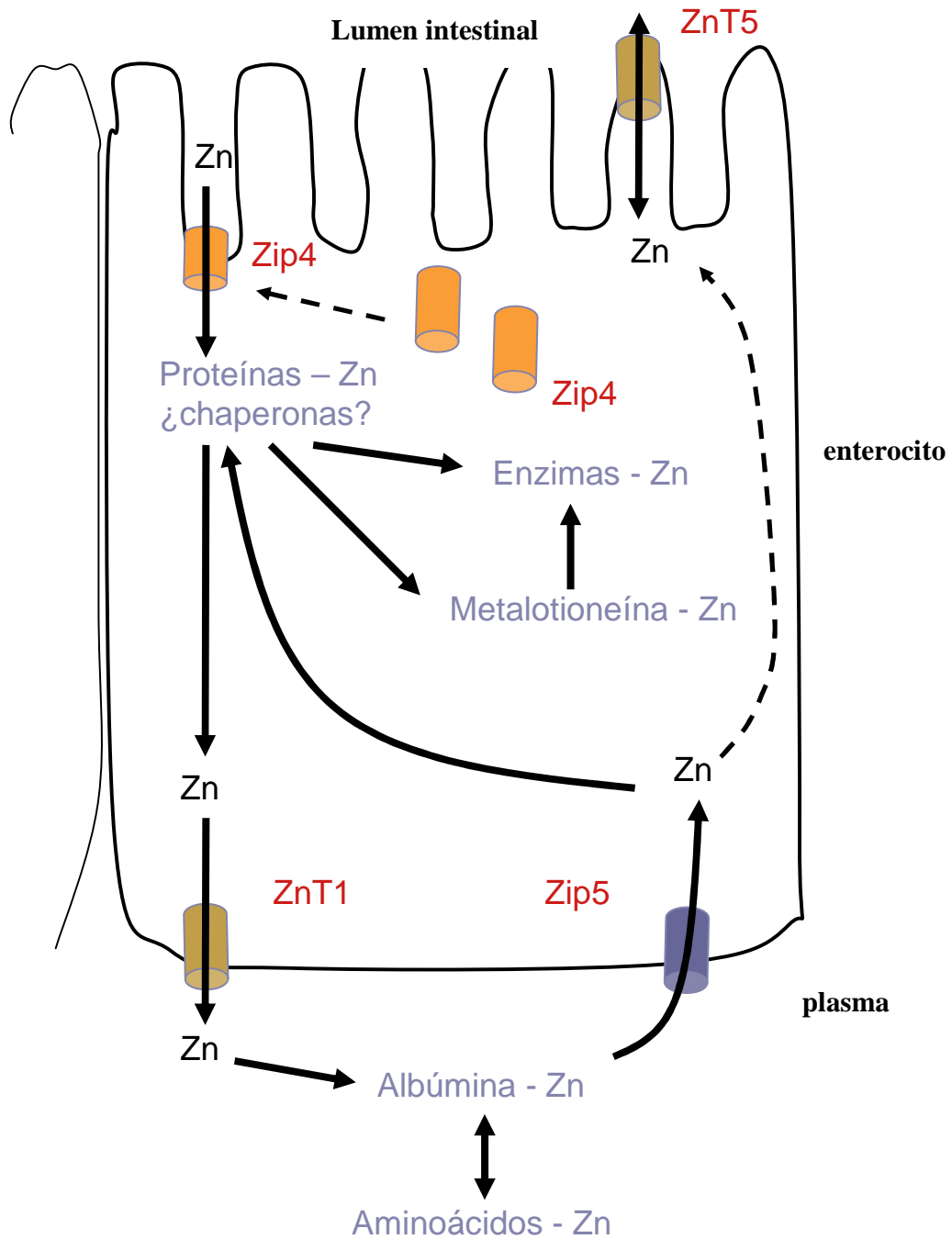


Figura 2. Representación esquemática de la regulación del gen de la metalotioneína y la función de la proteína (adaptado de Davis y Cousins, 2000).

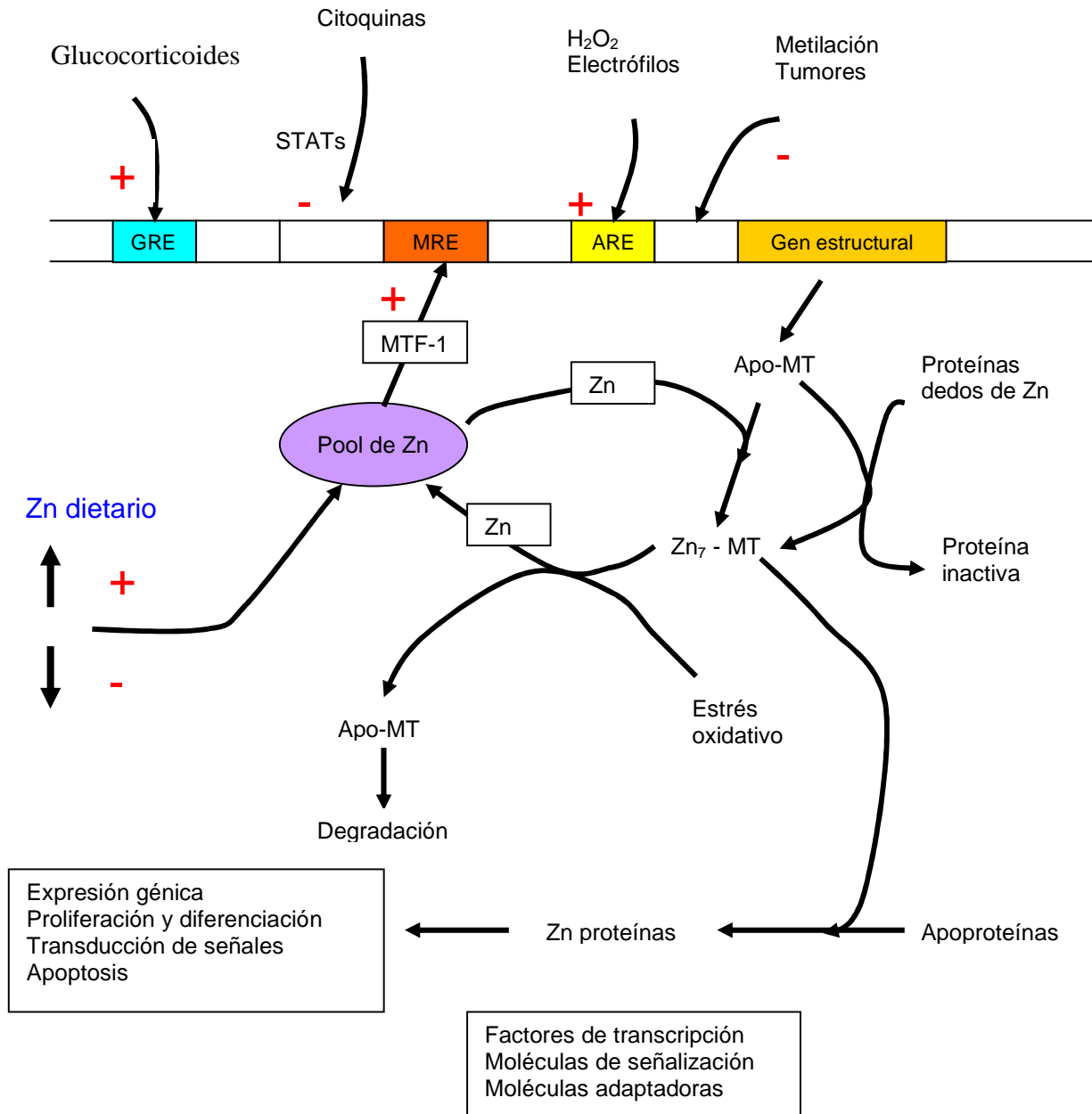


Figura 3. Cambios en los transportadores de Zn en intestino y páncreas exócrino en respuesta al Zn dietario (adaptado de Cousins et al., 2006; ver indicaciones en el texto).

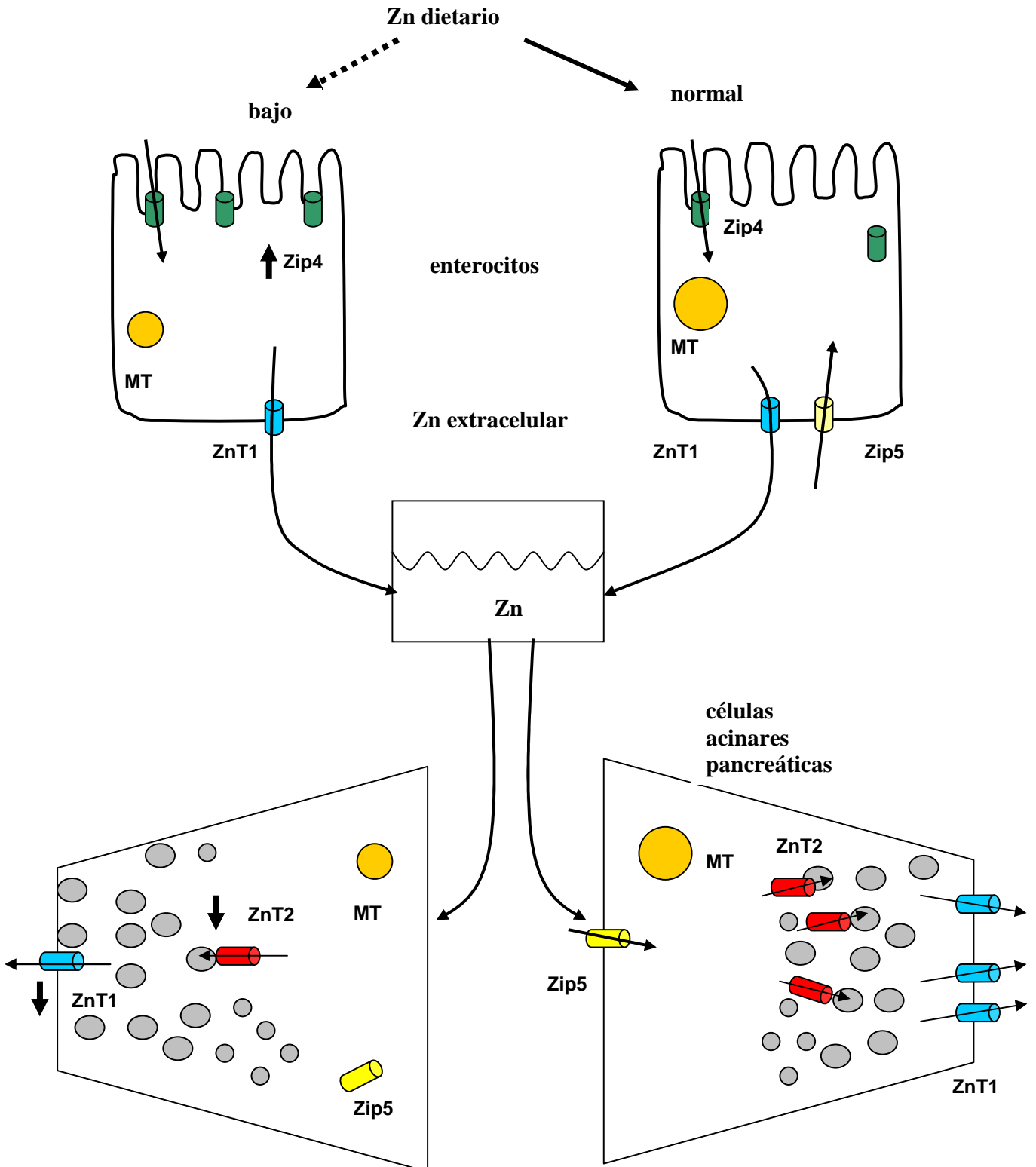
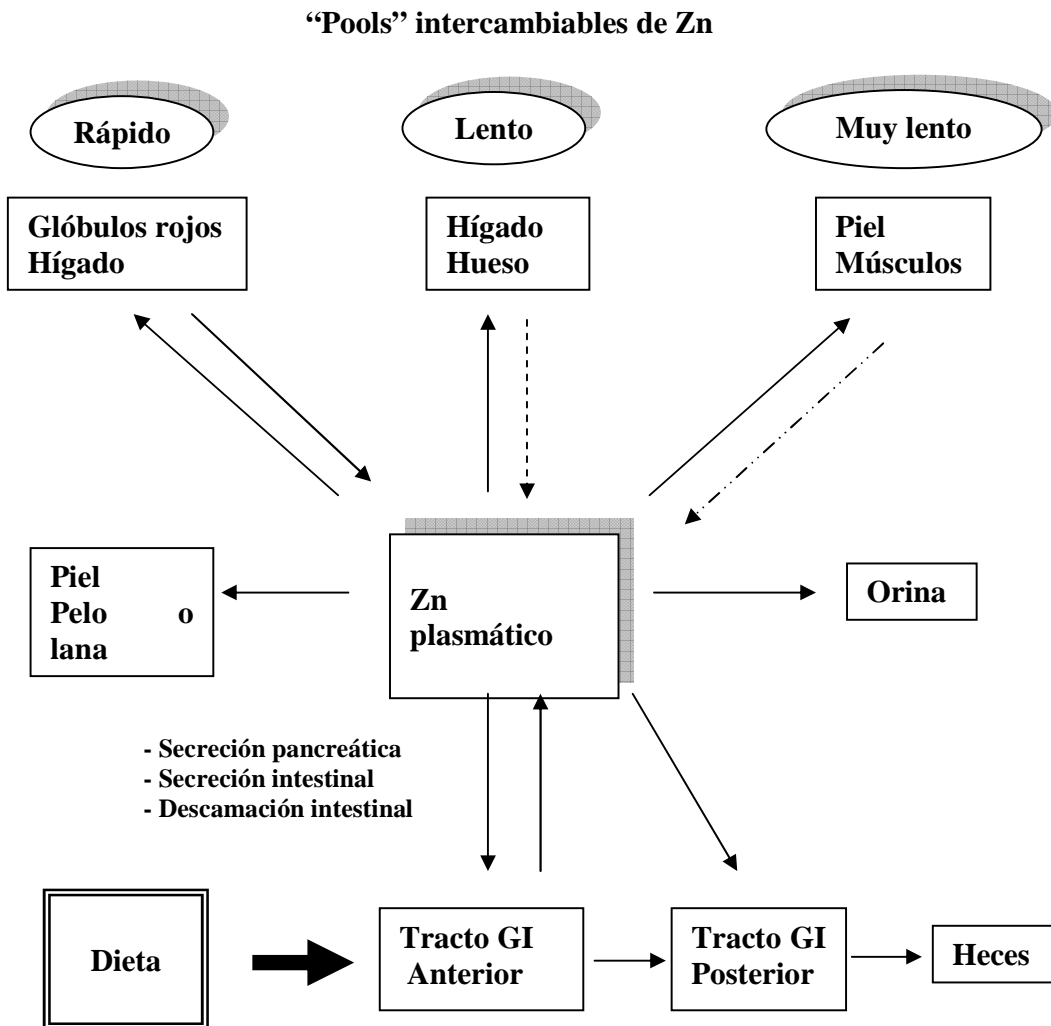


Figura 4. Modelo compartimental del metabolismo del Zn (de acuerdo a Cummings et al., 2009 y King et al., 2001).





Cuadro 1. Balance de Zn (primer período) en corderos alimentados con una dieta basal deficiente (10 mg de Zn/kg MS) y la misma dieta suplementada con 30 mg de Zn/kg MS (Pechin et al., 2006).

Item	Grupo D	Grupo S	P
Consumo de Zn (mg/d)	3,531 \pm 0,036 ^a	14,235 \pm 0,138	--
Excreción de Zn en heces (mg/d)	1,850 \pm 0,428	10,482 \pm 0,405	<0,001
Zn aparentemente digerido (mg/d)	1,681 \pm 0,419	3,754 \pm 0,504	<0,001
Digestibilidad aparente del Zn (%)	47,64 \pm 12,00	26,35 \pm 3,34	0,005
Excreción de Zn en orina (mg/d)	0,026 \pm 0,019	0,040 \pm 0,0245	0,348
Retención de Zn (mg/d)	1,655 \pm 0,411	3,714 \pm 0,518	<0,001
Retención de Zn (%)	46,91 \pm 11,79	26,07 \pm 3,44	0,005

^a promedio \pm DE.

Cuadro 2. Balance de Zn (primer período) en corderos alimentados con una dieta basal deficiente (10 mg de Zn/kg MS) y la misma dieta suplementada con 30 mg de Zn/kg MS (Pechin et al., datos no publicados).

Item	Grupo D	Grupo S	P
Consumo de Zn (mg/d)	2,424 \pm 0,025 ^a	9,730 \pm 0,071	< 0,001
Excreción de Zn en heces (mg/d)	0,584 \pm 0,134	6,690 \pm 1,011	<0,001
Zn aparentemente digerido (mg/d)	1,840 \pm 0,127	3,039 \pm 1,071	0,038
Digestibilidad Aparente del Zn (%)	75,92 \pm 5,45	31,18 \pm 10,84	<0,001
Excreción de Zn en orina (mg/d)	0,179 \pm 0,089	0,183 \pm 0,083	0,938
Retención de Zn (mg/d)	1,661 \pm 0,200	2,8560 \pm 1,040	0,036
Retención de Zn (%)	68,56 \pm 8,51	28,30 \pm 10,54	<0,001

^a promedio \pm DE.



Cuadro 3. Concentración tisular de Zn (ppm, base MS) en corderos alimentados con una dieta basal deficiente (10 mg de Zn/kg MS) y la misma dieta suplementada con 30 mg de Zn/kg MS (Pechin et al., 2008).

Órgano	Grupo D	Grupo S	P
Músculo semimembranoso	67,6 ± 6,95 ^a	74,4 ± 5,13	0,12
Músculo supraescapular	96,7 ± 23,1	91,4 ± 27,14	0,75
músculo longissimus dorsi	66,0 ± 7,48	64,2 ± 5,36	0,67
Riñón	84,0 ± 4,0	85,2 ± 13,2	0,85
Pulmón	72,6 ± 2,61	79,0 ± 16,78	0,42
Hígado	89,3 ± 8,53	102,2 ± 11,78	0,08
Testículo	69,2 ± 5,63	65,0 ± 7,25	0,33
Páncreas	71,4 ± 10,67	69,2 ± 14,88	0,79
Metacarpo	62,2 ± 12,4	91,34 ± 11,7	0,005
Metatarso	62,6 ± 16,8	90,54 ± 8,25	0,01
Lana	84,80 ± 11,48	104,20 ± 36,05	0,28

^a promedio ± DS.