

Praca poglądowa • Review Article

Rola cynku w procesach fizjologicznych i patologicznych organizmu

Role of zinc in physiological and pathological processes of the body

Beata Gapys, Anna Raszeja-Specht, Hanna Bielarczyk

Zakład Medycyny Laboratoryjnej, Katedra Biochemii Klinicznej Gdański Uniwersytet Medyczny w Gdańsku

Streszczenie

Cynk jest pierwiastkiem pełniącym w ludzkim organizmie różnorodne role, poczynając od warunkowania prawidłowego wzrostu i rozwoju, poprzez regulatorowy wpływ na czynność układu odpornościowego czy umożliwianie odbierania bodźców słuchowych i smakowych, kończąc zaś na modulacji procesów uczenia się i zapamiętywania. Jony tego metalu uczestniczą także w modyfikacji transkrypcji i naprawy DNA, indukcji lub hamowaniu apoptozy, aktywacji lub inhibicji enzymów oraz regulacji komórkowego przekazywania sygnałów, jak i zachowywaniu równowagi między procesami utleniania i redukcji. To wszystko daje mu status pierwiastka niezbędnego dla prawidłowego funkcjonowania organizmu. Jak się jednak okazuje poprzez tak szerokie spektrum oddziaływania cynk może się zachowywać jak miecz obosieczny w przypadku zachwiania jego równowagi, powodując rozpręczenie wielu procesów zachodzących w komórce, a co za tym idzie w organizmie. Jednym z przykładów takiego zjawiska może być prawdopodobna rola nadmiaru jonów cynku w indukcji odkładania się złogów amyloidu β w chorobie Alzheimer'a. Pomimo rosnącej wiedzy na temat roli cynku w organizmie i procesach komórkowych w dalszym ciągu istnieją kwestie godne wyjaśnienia, dotyczące np. molekularnych mechanizmów oddziaływania białek zawierających cynk w patologiach układu nerwowego (metalotioneiny), dotąd niezidentyfikowane fizjologiczne funkcje transporterów z rodzin Zip i ZnT czy ustalenie wpływu cynku na procesy zapalne. Przedstawiana praca zawiera wybrane zagadnienia dotyczące obecnej wiedzy na temat metabolizmu cynku i jego wpływu na procesy życiowe organizmu.

Summary

Zinc, an essential nutrient, is the second most abundant trace element in the body and plays variety of roles. Zn supports normal growth and development during pregnancy, childhood, and adolescence. It plays a role in immune system functioning, protein synthesis, wound healing, DNA synthesis and cell division. Zinc is required for proper sense of taste and smell. Zinc is part of a very large number of transcription factors. Zn is responsible for induction or moderation of apoptosis, activation or inhibition of enzymes as well as regulation of cellular signaling and maintaining of a balance between oxidation and reduction processes. It gives zinc the status of essential element in body homeostasis. However, in case of serious disequilibrium in its balance in the body, zinc may act as double-edged sword and can lead to a number of metabolic disorders. Therefore zinc homeostasis is strictly regulated by numerous proteins such as Zip, ZnT and MTs. Deficiency or excess of these proteins may lead to development of various pathological conditions. An illustrative example of such may be a putative role of zinc excess in β -amyloid formation and deposition in Alzheimer's disease. Despite growing body of evidence concerning the intracellular and extracellular functions of zinc, there are still some issues worthy of elucidation, regarding: molecular mechanisms of interaction of zinc-containing proteins in the nervous system pathologies (MTs), unidentified physiological functions of Zip and ZnT family members and their possible defect-associated pathologies as well as the mechanism of zinc influence on inflammatory processes. The presented work includes selected issues of current knowledge on the metabolism of zinc and its impact on life processes of the organism.

Słowa kluczowe: cynk, białka transportowe Zip, ZnT, fizjologiczna rola cynku, neurotoksyczność cynku

Key words: zinc, zinc transporters Zip, ZnT, physiological role of zinc, neurotoxicity of zinc

Cynk jako mikroelement

Mianem mikroelementów lub pierwiastków śladowych okre-

śla się pierwiastki, które w organizmach roślinnych i zwierzęcych występują w bardzo małych ilościach. W stosunku do

człowieka określenie to dotyczy składników, na które zapotrzebowanie wynosi mniej niż 100mg/dobę [27].

Zgodnie z tą definicją cynk jest mikroelementem, na który dzienne zapotrzebowanie waha się u człowieka, w zależności od wieku, w granicach: 3-5mg/d u niemowląt, 10mg/d u dzieci i 10-15mg/dobę u dorosłych. Mikroelement ten pobierany jest drogą pokarmową, z produktów takich jak mięso, jaja, nasiona słonecznika, dyni, kielki i otręby pszenne, czosnek, cebula, a także ryby czy ostrygi. Wchłanianie cynku odbywa się w dwunastnicy i jelicie cienkim, przyswajany jest w 20-40%, łatwiej wchłania się z pokarmów pochodzenia zwierzęcego. Za jego transport w głąb enterocyta odpowiedzialny jest transporter metali dwuwartościowych 1 (DCT1). DCT1 obecny w rąbku szczoteczkowym, jest zdolny do wiązania nie tylko dwuwartościowych jonów cynku, ale także innych pierwiastków takich jak żelazo, miedź, kadm, mangan, kobalt, nikiel czy ołów. Po przedostaniu się ze światła jelita do komórki, jony cynku wiążą się z metalotioneinami lub są magazynowane w pęcherzykach wydzielniczych. Zdolność tworzenia stabilnych kompleksów z białkami, kationy cynku zawdzięczają reakcjom z atomami azotu, grupami SH i karboksylowymi bocznymi łańcuchów aminokwasów, głównie cysteiny i histydyny. Osoczowa pula cynku to jony związane z albuminą i α_2 -makroglobuliną [29].

Całkowita zawartość tego pierwiastka w ludzkim organizmie w zależności od źródła plasuje się w granicach 1,5 – 4g [27]. Wysoką zawartość cynku odkryto w wielu tkankach, takich jak: mięśnie i kości, a także narządach, jak: skóra, mózg, wątroba, nerki, śledziona i trzustka. Jednakże, poszczególne z nich znacząco różnią się między sobą pod względem jego zawartości.

Fizjologiczna rola cynku w organizmie – funkcje

Badania nad rolą cynku w rozwoju organizmów żywych rozpoczął w roku 1869 Jules Raulin, uczeń Louis'a Pasteur'a, wykazując że ten pierwiastek jest niezbędny do zachowania funkcji życiowych grzyba z rodzaju *Aspergillus*. W 1926 r. po raz pierwszy określono zawartość cynku w ludzkich tkankach uznając go za składnik o biologicznej funkcji, a nie kontaminant. Następnie w roku 1934 jony tego metalu uznane zostały za niezbędne do zachowania funkcji życiowych również u szczurów. Intensywne badania doprowadziły do odkrycia pierwszego białka, w którym cynk występuje w roli kofaktora – anhidrazy węglanowej w 1939 r. oraz innych enzymów z nim związanych, jak karboksypeptydaza w latach 50-tych XX-go wieku. Jednak prawdziwym krokiem milowym w badaniach nad biologiczną rolą cynku okazało się odkrycie tzw. „palców cynkowych” w roku 1985. Wprowadziło to badania nad tym pierwiastkiem w zupełnie nową fazę, przyczyniając się znacznie do osiągnięcia dzisiejszego stanu wiedzy [22].

Palce cynkowe

Palce cynkowe najprościej określić można, jako motywy w sekwencji aminokwasowej białka, składające się z kilku reszt aminokwasów występujących w sąsiedztwie, koordy-

nujących jony cynku (II), co nadaje domenie białkowej określony kształt i orientację przestrzenną oraz stabilizuje trwałość, często warunkując jej funkcję w organizmie.

Można wyróżnić kilka rodzajów wyżej wspomnianych motywów, za klasyczny przyjmuje się motyw złożony z dwóch reszt cysteiny i dwóch reszt histydyny, koordynujących jon cynku, oddzielonych od siebie innymi niekoordynującymi aminokwasami, określanymi, jako „spacers”, oznaczanymi w zapisie sekwencji znakiem $X_{(1,2,3..)}$, które występują w różnej liczbie. W związku z tym sekwencja klasycznego motywu palca cynkowego przedstawia się następująco: $CX_1CX_2HX_3H$ (typ koordynacji C_2H_2). Określona kolejność aminokwasów koordynujących i niekoordynujących jony cynku warunkuje kształt formowanej przez nie struktury przestrzennej. W celu połączenia się z DNA lub inną biocząsteczką domena musi uzyskać hydrofobowy rdzeń oraz trójwymiarową formę złożoną z dwóch β -kartek na jej N-końcu oraz α -helisy na C-końcu, z pomocą, której dokonuje się wiązanie i rozpoznawanie określonej sekwencji kwasów nukleinowych. W trakcie wiązania domena białka uzyskuje konfigurację przypominającą „palce zaciskające się na paleczce” [22]. Najważniejszą rolę rodzina palców cynkowych C_2H_2 pełni w budowie czynników transkrypcyjnych, jądrowych receptorów hormonów sterydowych, kwasu retinowego, hormonów tarczycy czy witaminy D. Motyw ten po raz pierwszy zidentyfikowany został w czynniku transkrypcyjnym IIIA gatunku *Xenopus laevis*. Oprócz klasycznej sekwencji do tej samej rodziny zakwalifikować można motywy złożone z reszt histydyny i cysteiny w różnych konfiguracjach, tj.: C_4 (cztery łańcuchy cysteiny), C_3H (trzy łańcuchy cysteiny i jeden histydyny), czy DH_3 (jedna reszta asparagianinu i trzy histydyny) [19].

Istotny pod względem pełnionej funkcji jest również motyw „potrójnej szczeliny” (ang. *Treble Cleft Motif*). Składają się na niego struktury β -zakrętu na N-końcu i α -helisy na C-końcu oddzielone od siebie pętlą i β -zakrętem lub pojedynczą bądź podwójną α -helisą. Motyw ten jest wspólny dla bardzo wielu białek, niekoniecznie związanych ze sobą pod względem pełnionych funkcji czy konformacji elementów pomiędzy strukturami N- i C-końcowymi. Do rodzin białkowych zawierających motyw potrójnej szczeliny zaliczyć można: rodzinę kinaz białkowych bogatych w reszty cysteiny, uczestniczących w regulacji funkcji innych białek komórkowych i szlaków sygnałowych; rodzinę receptorów jądrowych, gdzie motyw ten jest składnikiem domeny wiążącej DNA np. w receptorach estrogenowych, a także niektóre endonukleazy, ligazy czy syntetazy [19].

Motyw wstążki cynkowej również odgrywa bardzo istotną rolę w procesach komórkowych. Jego struktura składająca się z dwóch β -spinek formujących podjednostki miejsca wiążącego cynk obecna jest w większości białek uczestniczących w procesie transkrypcji i translacji, jak np.: czynnik inicjacji transkrypcji (TFIIB), transkrypcyjny czynnik elongacji SII (TfIIIS), inne czynniki transkrypcyjne, polimerazy RNA, topoiizomerazy czy białka rybosomalne. Pośród wszystkich

motywów białkowych zdolnych do wiązania cynku na szczególną uwagę zasługuje grupa metalotionein (MT). W drugorzędowej strukturze tych białek charakterystyczne są pętle bogate w reszty cysteiny w liczbie od 70 do 80, co pozwala im na wiązanie jonów metali, w tym cynku. Podczas trójwymiarowej wizualizacji budowy takiego białka dostrzegliśmy łańcuchy aminokwasowe owinięte wokół skupiska jonów, koordynowanych przez reszty cysteiny. Dlatego właśnie za główną rolę metalotionein przyjmuje się wiązanie nadmiaru jonów metali w przestrzeni komórkowej i ochronę komórki przed wywołaną przez nie toksycznością, co ma swoje szczególne odzwierciedlenie w układzie nerwowym. Podsumowując, cynk poprzez stabilizację struktur palców cynkowych pełni w komórce bardzo istotne funkcje, odgrywając ważną rolę w regulacji replikacji i naprawy DNA, transkrypcji i translacji, proliferacji i dojrzewania komórek, apoptozy a także odpowiedzi na metale [19, 24].

Strukturalna i aktywacyjna funkcja cynku w enzymach

Jony cynku ze względu na swoje właściwości są składnikami wielu enzymów. Mogą pełnić w nich rolę zarówno stabilizatora struktury przestrzennej, jak i kofaktora, uczestnicząc w katalizie substratów. Białka katalityczne wymagające obecności jonów metali najprościej podzielić na: metaloenzymy – trwale wiążące jony metali, dla cynku będą to np. karboksypeptydaza A, dysmutaza ponadtlenkowa, anhidraza węglanowa czy dehydrogenaza alkoholowa oraz na enzymy aktywowane jonami metali, czyli takie, w których jon metalu nie wiąże się trwale, jest łatwo uwalniany, tworzy z białkiem kompleks enzym-Me²⁺ i służy, jako aktywator, powodując znaczne zwiększenie szybkości reakcji enzymatycznej. Do tej grupy enzymów zawierających cynk zaliczyć można: enolazę czy dehydropeptydazę. Do wykorzystania jonów cynku, jako budulca i aktywatora enzymów przyczyniają się jego specyficzne cechy. Pierwszą z nich jest jego tetraedralna struktura przestrzenna, umożliwiająca szybką wymianę ligandów przy cynku, kolejną jego kwasowość – umożliwiająca działanie, jako kwasu Lewis'a. Ponadto istotnym jest również fakt, iż jon ten w warunkach biologicznych nie wykazuje potencjału redoks oraz, że nawet w niskim pH nie podlega on hydrolizie z wytworzeniem hydroksokompleksów. Wszystkie te właściwości umożliwiają mu pełnienie jego złożonej funkcji w układach biologicznych. Szacuje się, że łącznie cynk jest składnikiem ponad 300 enzymów oraz jedynym metalem niezbędnym do działania we wszystkich sześciu klasach enzymów [35].

Pierwszym enzymem, w którym wykryto cynk w roli kofaktora była anhidraza węglanowa, odpowiedzialna za hydratację dwutlenku węgla do jonu wodorowęglanowego i wodorowego, hydratację aldehydów lub hydrolizę estrów. Występuje ona w ludzkim organizmie głównie w płucach i nerkach. W cząsteczce tej jon cynku skoordynowany jest z trzema imidazolowymi pierścieniami reszt histydyny i w zależności od pH cząsteczką wody lub jonem hydroksylowym. Wytwarzany w pH obojętnym, bezpośrednio związany z cynkiem

jon hydroksylowy jest wystarczająco nukleofilowy, by zaatakować cząsteczkę CO₂ łatwiej niż woda. Bliskość jonu Zn²⁺ pozwala na szybsze wprowadzenie substratów, ich przemianę i odłączenie produktów. Poprzez udział w tej reakcji cynk pośrednio, ale bardzo znacząco wpływa na gospodarkę kwasowo-zasadową organizmu, regulując ją zarówno w płucach na etapie wydalania dwutlenku węgla, jak i w kanalikach nerkowych warunkując odtwarzanie jonu wodorowęglanowego i wydalanie jonu wodorowego.

Nieco inaczej przebiega reakcja katalizowana przez karboksypeptydazę, enzym trawienny, w którym to jon cynku skoordynowany przez dwa imidazolowe pierścienie histydyny, dwukleszczową grupę karboksylową pochodzącą od glutamianu oraz cząsteczkę wody, ma za zadanie przyciągać do siebie reaktywne grupy (karboksylową i dwie aminowe) uczestniczące w reakcji rozerwania wiązania peptydowego. Dzięki temu karboksypeptydaza zdolna jest katalizować reakcję hydrolizy trój- i cztero-peptydów [27]. Nie jest to jedyny przykład enzymu, w którym cynk ułatwia rozrywanie wiązań peptydowych, metal ten, bowiem jest składnikiem katalitycznym również wielu enzymów z klasy endo- lub egzopeptydaz, niezbędnych uczestników metabolizmu białek w każdej komórce.

Na szczególną uwagę zasługuje również udział cynku w budowie dysmutazy ponadtlenkowej, enzymu odpowiadającego za neutralizację rodnika ponadtlenkowego, który katalizuje jego rozpad do cząsteczki tlenu i nadtlenu wodoru. Poprzez udział w tym procesie cynk pełni ważną rolę w zachowaniu równowagi potencjału redoks w komórkach eukariontów. Ponadto zidentyfikowano szereg innych mechanizmów, poprzez które jony cynku wpływają na status oksydacyjno-redukcyjny komórek. Za jeden z nich można uznać zdolność do inhibicji receptorów NMDA, która wpływając na poziomy wewnątrzkomórkowego wapnia reguluje czynność takich enzymów jak oksydaza NADPH czy syntaza tlenu azotu. Kolejnym pośrednim mechanizmem regulacji równowagi oksydoredukcyjnej jest hamowanie, zależnej od jonów żelaza czy miedzi, peroksydacji lipidów. Nieaktywny pod tym względem jon cynku konkuruje o miejsca wiązania na błonie komórkowej z jonami tych przejściowych metali, uniemożliwiając im generację wolnych rodników. Ponadto cynk uczestniczy w ochronie grup sulfhydrołowych białek poprzez ich wiązanie. Dodatkowo uwolniony przez rodniki z owych połączeń bierze udział w regulacji odpowiedzi na stres oksydacyjny za pomocą czynnika transkrypcyjnego Ntf2, jak również powoduje wzmożoną syntezę metalotionein, bogatych w tiolowe reszty cysteiny, działające jak zmiataacze wolnych rodników [24].

Znaczenie jonów cynku dla czynności trzustki

Jednym z organów, w którym obecność jonów cynku ogrywa olbrzymią rolę jest trzustka. Okazuje się, że jony tego metalu uczestniczą w syntezie, regulacji wydzielania i przekazywaniu sygnałów o obecności insuliny, jak również w wydzielaniu glukagonu oraz wydzielaniu i aktywacji trzustkowych

egzoenzymów trawiennych [3]. Za sekrecję tych ostatnich odpowiadają komórki egzokrynne trzustki. Udowodniono obecność cynku w ich pęcherzykach wydzielniczych, gdzie magazynowane, a później wydzielane za pomocą egzocytocy są proenzymy trawienne. Szczególną rolę w przenikaniu cynku do pęcherzyków komórek pęcherzykowych z cytoplazmy pełni transporter ZnT2 [13]. Zarówno niedobór jak i nadmiar cynku w organizmie powoduje obniżenie wydzielania enzymów trawiennych przez trzustkę. Egzokrynne wydzielanie cynku zmagazynowanego w pęcherzykach tego narządu jest też główną drogą eliminacji jego z organizmu. Kationy te wydzielane są wtedy do światła jelita cienkiego, skąd są wydalane lub częściowo wchłaniane [13].

Cynk pełni ważną rolę również w funkcjonowaniu trzustkowych wysp komórek β , w których jego stężenie oszacowano nawet na 20mM, gdzie jest zmagazynowany w pęcherzykach wydzielniczych w kompleksie z insuliną [8]. Badania przeprowadzone na szczurach dowiodły związku niedoborów cynku z obniżeniem wydzielania i aktywności insuliny, a co za tym idzie mniejszym wychwytem glukozy [11]. Podczas sekrecji insuliny cynk jest uwalniany wraz z nią do przestrzeni międzykomórkowej wysp trzustkowych, skąd może być wychwytywany zwrotnie i przez sąsiadujące komórki. Ważną rolę w regulacji wpływu jonów cynku do wnętrza insulinowych pęcherzyków wydzielniczych pełni kanał TRPM3. Ulega on endogennej ekspresji w komórkach β trzustki i jest wysoko przepuszczalny dla jonów cynku. Szybki napływ kationów tego metalu do pęcherzyka przez kanały TRPM3 i kanały wapniowe bramkowane napięciem następuje podczas aktywacji pozakomórkowego TRPM3. Jest to mechanizm uzupełniający wewnątrzkomórkową pulę cynku w wyspach β [36]. Wydzielanie insuliny w kompleksie z cynkiem do trzustkowego mikrokrażenia ekspozuje sąsiadujące komórki na wysokie stężenia tego pierwiastka. Nie pozostaje to bez znaczenia dla regulacji ich metabolizmu. Doświadczenia przeprowadzone na linii komórkowej α -TC6, wydzielającej glukagon wykazały regulatorowy związek ekspozycji na jony cynku z inhibicją wydzielania tego hormonu oraz liczną obecność specyficznych transporterów dla cynku na powierzchni komórek α , jak: Zip 1, 10 i 14 oraz ZnT4, 5 i 8 [14].

Cynk w modulacji produkcji cytokin

Modulacyjnego wpływu jonów cynku dowiedziono również na czynność układu immunologicznego. Jak wcześniej wspomniano niedobór tego metalu prowadzić może do upośledzenia odporności, co pozwala wnioskować o jego istotnej roli w regulacji odpowiedzi na czynniki patogenne. Fakt ten ma znaczenie w kontekście chorób przewlekłych o podłożu zapalnym, jak: choroby sercowo-naczyniowe, cukrzyca czy niektóre choroby neurodegeneracyjne. Dane literaturowe dotyczące wpływu zmiennych stężeń tego kationu na poziom poszczególnych cytokin nie są jednak spójne. Niektóre badania wykazują wzrost poziomu cytokin prozapalnych, takich jak IL-1 β , IL-6 i TNF α produkowanych przez obwodowe komórki jednojądrzaste w odpowiedzi na suplementację

cynkiem, inne sugerują supresję wytwarzania IL-1 β i TNF α w podobnych warunkach [6]. Wykazano również zależny od stężenia wpływ tego kationu na czynność układu immunologicznego. I tak 100 μ M stężenie cynku powodowało wzrost syntezy cytokin prozapalnych, a także indukcję białek proapoptotycznych: kaspazy 3, Fas i FasL, natomiast stężenia powyżej 100 μ M Zn powodowały obniżenie syntezy cytokin oraz antyapoptotycznych czynników NF κ B, Bcl2, Bcl-XL [6]. Cynk jest również obecny w strukturze antyapoptotycznego białka A20, odpowiadającego za regulację aktywacji czynnika NF κ B indukowanego przez IL-1 β i TNF α oraz obniżenie aktywności cytokin, działając na szlaki sygnałowe mediowane przez receptor dla TNF-u [26].

Szczególna rola w OUN

W mózgu cynk jest niezbędny do prawidłowego funkcjonowania i rozwoju. Szczególnie ważna rola tego kationu wynika z faktu, że w ośrodkowym układzie nerwowym metal ten, oprócz swoich podstawowych funkcji, moduluje przewodzenie sygnałów nerwowych w synapsach [18]. Ma to związek z jego sekwestracją w pęcherzykach synaptycznych neuronów glutaminergicznych określonych części mózgu. Neuronów zawierające kationy cynku w kompleksie z glutaminianem, zwane też glutazinergetycznymi, występują w wyższych ewolucyjnie obszarach mózgowia jak: kora mózgowa oraz struktury układu limbicznego, odpowiedzialne między innymi za zarządzanie emocjami, odbieranie i przetwarzanie wrażeń zmysłowych, czyli węchu, smaku, słuchu, widzenia czy odczuwania bólu, a także procesy uczenia się i formowania pamięci. W trakcie pobudzenia neuronów glutaminergicznych cynk razem z glutaminianem uwalniany jest do szczeliny synaptycznej, gdzie może oddziaływać na receptory na powierzchni neuronów postsynaptycznych, modulując zależne od glutaminianu przewodzenie sygnału nerwowego. I tak wykazano hamujące działanie cynku na receptory GABA i NMDA oraz aktywujące na receptory AMPA. Kationy cynku uwalniane podczas depolaryzacji neuronu presynaptycznego mają również zdolność aktywacji kanałów jonowych, takich jak: kanały Ca-AMPA/kainianowe (Ca-A/K) oraz kanały wapniowe bramkowane napięciem, które prowadzą do modulacji przekazywania sygnału. Ma to znaczenie np. w regulacji przewodzenia GABA-ergicznego. Z powodu obecności licznych kanałów Ca-A/K na powierzchni postsynaptycznych neuronów wydzielających ten przekaźnik jony cynku, poprzez ich aktywację, odpowiadają za zwiększenie wydzielania kwasu γ -aminomasłowego w hipokampie i wzmocnienie jego hamującego działania [17].

Podsumowując, cynk w ośrodkowym układzie nerwowym pośrednio może brać udział w modulacji plastyczności synaps, procesach zapamiętywania i uczenia się, a także regulacji pobudzenia i przewodzenia sygnałów.

Homeostaza jonów cynku – transportery i MT

Z powodu tak rozległej i istotnej funkcji cynku ważne jest, aby jego wewnątrzkomórkowe stężenie utrzymywane było

w stanie homeostazy, ponieważ zarówno jego obniżenie jak i nadmierny wzrost prowadzi do zaburzeń metabolizmu komórkowego i w konsekwencji do śmierci komórek. Utrzymanie względnie stałego stężenia cynku zarówno w przestrzeniach wewnątrz- jak i zewnątrzkomórkowych możliwe jest dzięki obecności jego importerów i eksporterów, regulujących przepływ jonów do środka i na zewnątrz komórki, a także dzięki wcześniej wspomnianym metalotioneinom (MT). Do najważniejszych transporterów cynku zalicza się białka z rodziny ZnT (SLC30 – Soluble Carrier 30) i Zip (SLC39). Ich działanie jest przeciwstawne – przenośniki ZnT powodują obniżenie cytozolowej puli cynku, poprzez jego transport poza komórkę i do organelli wewnątrzkomórkowych, natomiast białka Zip zwiększają zawartość tego pierwiastka w cytoplazmie komórki, powodując jego napływ z zewnątrz lub mobilizując jego pulę pęcherzykową.

Regulacja napływu cynku do cytoplazmy komórek – rodzina białek Zip (SLC39A)

Ludzki genom zawiera 14 genów kodujących białka Zip (Zrt and Irt-like protein), opisywanych symbolami od SLC39A1 do SLC39A14, każdy z nich koduje jeden z 14 transporterów, odpowiedzialnych za przenoszenie jonów cynku do cytoplazmy komórki z zewnątrz lub z organelli komórkowych. Transportery te nie ulegają jednak identycznej ekspresji we wszystkich komórkach organizmu, dlatego też dla niektórych organów można ustalić tkankowo specyficzny profil ekspresji przenośników. Ponadto posiadają one różne mechanizmy aktywacji, a niedobór każdego z nich wiąże się z różnymi implikacjami zdrowotnymi. Pod względem strukturalnym większość białek Zip składa się z 8 domen przezłonowych, podczas gdy ich końce C- i N- stykają się z przestrzenią pozakomórkową. Posiadają też w swojej strukturze pętlę bogatą w reszty histydyny, skierowaną w głąb cytoplazmy, pomiędzy domenami 3 i 4. Domeny 5 i 6 ze względu na swoją amfipatyckość uważa się za odpowiedzialne za utworzenie kanału pozwalającego na wpływ jonów [16].

Na podstawie struktury białkowej wyróżniono 4 podrodziny białek Zip: I (Zip9), II (Zip1, 2 i 3), LIV-1 (Zip4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 13 i 14) oraz gufA (Zip11) [16, 20]. Białka należące do rodzin I i II mają klasyczną strukturę składającą się z 8 domen i pętli. Cechą charakterystyczną najbardziej licznej podrodziny LIV-1 jest posiadanie przez transportery wchodzące w jej skład wysoce konserwowanego motywu przypominającego metaloproteazę (HEXPHEXGD) wbudowanego w pętlę histydynową, prawdopodobnie służącego do wiązania jonów cynku, a także dodatkowej pętli pozakomórkowej między domenami 2 i 3, oraz obecność dodatkowych reszt histydyny na pozabłonowym N-końcu białka, którego ewentualna proteoliza związana jest z regulacją wrażliwości transportera na cynk [33].

Mechanizmy kontroli wypływu cynku z cytoplazmy – rodzina białek ZnT (SLC30A)

Transportery rodziny ZnT są częścią większej rodziny

określanej, jako rodzina białek CDF (ang. *Cation Diffusion Facilitator*) zawierającej transportery o podobnej budowie różnego pochodzenia. Będą należeć tu przenośniki obecne w komórkach bakterii, grzybów, nicieni, owadów, roślin i ssaków. Odpowiadają one za wypływ jonów cynku z cytoplazmy komórki na zewnątrz lub do organelli komórkowych, czyli obniżają pulę cytoplazmatyczną tego pierwiastka. W ogólnej budowie tych białek wyróżnia się sześć przezłonowych domen, przy czym oba końce – N- i C- skierowane są do wnętrza cytoplazmy. Między domenami 4 i 5 obecna jest duża pętla aminokwasowa bogata w reszty histydyny i seryny, której przypisuje się funkcję wiązania cynku. Domeny 1, 2 i 5 są wysoce konserwowane i amfipatyczne, a ich prawidłowe ukształtowanie, podobnie jak końca C, który jest w tych białkach dłuższy i zawiera elementy docelowe dla komórkowych szlaków sygnałowych, ma kluczowe znaczenie dla działania całego transportera [20]. Na podstawie badań nad bakteryjnymi i drożdżowymi transporterami sugeruje się działanie białek ZnT na zasadzie, antyportu wymieniającego cynk z potasem lub wodorem [7].

Pod względem budowy białka ZnT podzielić można na 4 podrodziny: I – zawierającej transportery Znt5 i 7, II, do której należą ZnT2, 3, 4 i 8, III – z przynależącymi ZnT1 i 10 oraz IV, w obrębie, której znajdują się przenośniki ZnT6 i 8 [15]. Tylko białko ZnT5 ma odrębną budowę od pozostałych członków tej rodziny, mianowicie posiada dodatkowe domeny przezłonowe na N-końcu białka (łącznie posiada 12 lub 15 domen) [20].

Metalotioneiny

Jak wspomniano wcześniej stężenie cynku regulowane jest również za pomocą metalotionein (MT) – niskocząsteczkowych białek, bogatych w reszty cysteinowe, odkrytych ponad 50 lat temu. Metalotioneiny zidentyfikowano zarówno w środowisku zewnątrz- jak i wewnątrzkomórkowym. Wewnątrzkomórkowa pula tego bogatego w reszty cysteinowe białka jest rezerwuarem istotnych metali ciężkich, usuwa reaktywne formy tlenu i azotu oraz odgrywa istotną rolę w detoksyfikacji metali ciężkich oraz związków organicznych. W zewnątrzkomórkowym środowisku metalotioneina pełni rolę antyoksydanta, bierze udział w transporcie metali ciężkich między tkankami oraz uczestniczy w odpowiedzi komórki na stres. Badania przeprowadzone nad strukturą i funkcją metalotionein pozwoliły wyróżnić 4 ich typy. Wyróżniamy metalotioneiny typu I, II, III, i IV. Ekspresja genu metalotioneiny typu I i typu II zachodzi w różnych tkankach i narządach, natomiast ekspresja genu metalotioneiny typu III zachodzi wyłącznie w mózgu. Ekspresja metalotionein typu IV ogranicza się do nabłonka wielowarstwowego płaskiego skóry i górnych odcinków przewodu pokarmowego. Białka te cechują się wysokim powinowactwem do metali takich jak cynk i miedź. Pojedyncza cząsteczka metalotioneiny zdolna jest do wiązania siedmiu dwuwartościowych jonów cynku i do 12 jednowartościowych jonów miedzi. Są także zdolne do wiązania Cd, Fe, Hg czy Ni, Ag, Au. Indukcja MT zachod-

dzi w wyniku oddziaływania wielu różnych bodźców, takich jak: obecność metali, hormonów, cytokin, stresu oksydacyjnego czy czynników zapalnych. [5]

Jony cynku w patologii

Skutki niedoboru cynku

W związku z licznymi biologicznymi funkcjami cynku, obejmującymi swoim zakresem wiele procesów fizjologicznych organizmu, każde zachwianie jego wewnątrzustrojowej równowagi prowadzić będzie do mniej lub bardziej poważnych zaburzeń funkcji życiowych organizmu. Liczne badania dowodzą, że niedobór cynku prowadzi do objawów takich jak: zahamowanie wzrostu, niedobory immunologiczne, opóźnienie dojrzewania płciowego [25, 34], wtórna niedoczynność tarczycy, zaburzenia węchu i smaku czy upośledzenie funkcji poznawczych, a nawet autyzm. Deficyt cynku najbardziej niebezpieczny jest w czasie wzmożonego wzrostu, jak okres rozwoju płodowego i dzieciństwo, a także okres ciąży u kobiet. Niedobory cynku mogą występować również w takich grupach, jak: pacjenci żywieni parenteralnie pokarmem zawierającym niedostateczną ilość cynku, osoby nadużywające alkoholu, cierpiące na zespół złego wchłaniania, a także na genetycznie uwarunkowane zaburzenia metaboliczne, jak mutacje jelitowego transportera Zip4.

Doświadczenia przeprowadzane na szczurach wykazały teratogeny wpływ nieadekwatnej podaży cynku na rozwój płodu, ponadto u niedojrzałych osobników okresowo ekspozowanych na niedobór tego mikroelementu obserwowano zmiany w zachowaniu obejmujące: obniżoną aktywność i pobudliwość, letarg oraz osłabioną zdolność zapamiętywania i uczenia się. Co ciekawe, uszkodzenia funkcji poznawczych i pamięci roboczej utrzymują się u osobników dorosłych, które w czasie szybkiego rozwoju układu nerwowego narażone były na niedobór cynku. Sugeruje to, iż zaburzenie rozwoju neuronalnej sieci asocjacyjnej wynikać może z oszczędnego zużycia tego pierwiastka w warunkach jego niedoboru [32]. W spójności z tą hipotezą pozostają wyniki badań szacujących poziom cynku u dzieci z autyzmem, wykazujące najbardziej nasilony niedobór tego pierwiastka w grupie wiekowej od 0-3 lat, co wskazywałoby na szkodliwy wpływ tej anomalii na kształtowanie się funkcji poznawczych w okresie ich wzmożonego rozwoju. [39]. Badania mające na celu sprawdzenie zależności między deficytem jonów cynku a zaburzeniami zachowania u zwierząt dorosłych, prowadzone na małpach i szczurach, również wykazały zmniejszoną sprawność w testach behawioralnych u osobników na diecie ubogiej w cynk, zjawisko to jednak mijało po uzupełnieniu niedoborów i nie miało wpływu na zdolność korzystania z pamięci długotrwałej [31].

Skutki zatrucia cynkiem

Przypadki zatrucia cynkiem zdarzają się rzadko, głównie z uwagi na rozwinięte mechanizmy odpowiedzialne za utrzymanie komórkowej homeostazy tych kationów, takie jak

systemy białek wiążących i transporterów kontrolujących przepływy na zewnątrz i do wnętrza komórki. Jednakże zdaje się, że w wyniku narażenia zawodowego lub nieadekwatnej suplementacji dochodzi do wchłonięcia, różnymi drogami, dużo wyższej dawki niż dzienne zapotrzebowanie na ten metal. I tak opisano przypadki żołnierzy rozwijających ARDS (ang. *Acute Respiratory Distress Syndrome* – Zespół Ostrej Niewydolności Oddechowej) po ekspozycji na chlorek cynku zawarty w racach dymnych, a także incydenty tzw. MFF (ang. *Metal Fume Fever*) wśród pracowników przetwórstwa metalurgicznego. Udowodniono również immunosupresyjne działanie wysokich dawek cynku, co prowadzi do upośledzenia funkcji limfocytów T, a także leukopenii [38]. W szczególnie wrażliwym na działanie cynku ośrodkowym układzie nerwowym zaburzenia jego równowagi mogą być jednym z wielu czynników prowadzących do rozwoju chorób neurodegeneracyjnych [9].

Ponadto szeroko udokumentowany jest metaboliczny związek między miedzią i cynkiem. Dowiedziono, iż długotrwałe przyjmowanie o wiele wyższych niż dzienne zapotrzebowanie dawek cynku może prowadzić do zaburzeń wchłaniania miedzi, które w konsekwencji prowadzą do upośledzenia utylizacji żelaza i syntezy hemu, a co za tym idzie do anemii. Dodatkowo wiele innych efektów początkowo wiązanych z nadmiarem cynku w organizmie powodowane jest przez indukowany wysokimi dawkami tego metalu niedobór miedzi, natomiast niedobór cynku nasila toksyczność miedzi [25]. Z drugiej jednak strony nadmierna podaż miedzi w diecie lub zwiększone jej wiązanie do metalotionein powoduje zaburzenia w równowadze cynku zewnątrz- i wewnątrzkomórkowego. Dane te wskazują, że kationy te są metabolicznymi antagonistami i prawidłowe funkcjonowanie organizmu możliwe jest przy ich określonym stosunku w przestrzeni pozakomórkowej [2].

Cynk jako inhibitor enzymów

W latach sześćdziesiątych ubiegłego stulecia wykazano obecność w cząsteczce karboksypeptydazy drugiego miejsca wiążącego cynk, które trzydzieści lat później zidentyfikowano, jako miejsce odpowiedzialne za inhibicję tego enzymu. Od tego czasu dowiedziono istnienia specyficznych miejsc wiążących jony cynku odpowiedzialnych za hamowanie wielu enzymów, takich jak: enolaza, fruktozo-1,6-bisfosfataza, dehydrogenaza aldehydu 3-fosfoglicerynowego, dehydrogenaza aldehydowa, białkowa fosfataza tyrozynowa czy kaspaza 3. Biorąc pod uwagę istotną funkcję tych białek w komórce, można wnioskować o regulatorowym wpływie cynku na takie komórkowe procesy jak: glikoliza, detoksykacja, przekazywanie sygnałów czy apoptoza [21].

W badaniach z wykorzystaniem neuronalnych linii komórkowych wykazano, że ekspozycja komórek na cyto- i neurotoksyczne stężenia cynku prowadzi do zaburzeń metabolizmu energetycznego. Obserwowano w tych warunkach zahamowanie aktywności kompleksu dehydrogenazy pirogronianowej oraz kluczowych enzymów cyklu kwasów trój-

karboksylowych, takich jak dehydrogenaza alfa- ketoglutaranowa i akonitaza [30].

Neurotoksyczność cynku

Cynk jest niezbędnym pierwiastkiem śladowym do prawidłowego funkcjonowania ośrodkowego układu nerwowego. Jednakże z danych literaturowych wynika, że może on być silną i szybko działającą trucizną [23]. Ekspozycja komórek ośrodkowego układu nerwowego na wysokie stężenia tego metalu może prowadzić do zaburzeń wielu szlaków metabolicznych. Jednym z nich jest oddziaływanie z czynnikiem wzrostu nerwów (NGF). Czynnikiem ten odpowiada za dojrzewanie i protekcję neuronów cholinergicznym. W wyniku związania jonów cynku z aktywną formą czynnika – β -NGF, do którego dochodzić może przy zbyt wysokim stężeniu jonów tego metalu w przestrzeni międzykomórkowej, cynk nieodwracalnie blokuje jego wiązanie z receptorami TrkA. Przyczynia się to do zahamowania wzrostu i różnicowania neuronów, także do ich śmierci [37]. Ponadto uwolnienie wewnątrzkomórkowej puli cynku może indukować aktywację białek proapoptotycznych, przez co komórki układu nerwowego wchodzi na drogę prowadzącą do apoptozy. Programowana śmierć komórki może także zachodzić na skutek zahamowania metabolizmu energetycznego w komórkach narażonych na działanie wysokiego stężenia cynku uwolnionego z pęcherzyków synaptycznych w wyniku pobudzenia ekscytotoksycznego [30]. Dochodzi wówczas do zaburzeń łańcucha oddechowego i depolaryzacji błony mitochondrialnej, co w konsekwencji wywołuje wypływ enzymów z tych organelli do cytozolu, indukując apoptozę [9]. Dodatkowym czynnikiem neurotoksycznym w mózgu przeładowanym cynkiem jest wywołany przez niego stres oksydacyjny, spowodowany obniżeniem komórkowej puli zredukowanego glutationu [32]. Również niedobór tego pierwiastka w tkance nerwowej powoduje rozprężenie równowagi metabolicznej komórek. W tym przypadku do śmierci komórki dochodzi na skutek zaburzeń w ścieżkach sygnałowych związanych z proliferacją, regulowanych przez kinazy serynowe i tyrozynowe jak ERK i AKT, a także zależnych od czynników transkrypcyjnych takich jak: NF κ B czy NFAT ścieżek regulujących przeżycie komórek [1].

Udział jonów cynku w patogenezie choroby Alzheimer'a

Wszystkie wymienione wyżej mechanizmy neurotoksyczności mają istotny wpływ na procesy prowadzące do neurodegeneracji. Jedną z chorób neurodegeneracyjnych w patogenezie, której zaburzenia komórkowej gospodarki cynkiem mają szczególne znaczenie, jest choroba Alzheimer'a. Jest to choroba otępienna, dotykająca osoby starsze, najczęściej po 65 roku życia. Jej objawy wynikają z postępującego obumierania neuronów cholinergicznym przegrody mózgu i zaniku kory mózgowej. Prowadzi to do uszkodzenia wyższych funkcji korowych, upośledzenia procesów uczenia się i zapamiętywania, demencji i zaburzeń emocjonalnych w tym osobowości, gwałtownych zmian nastroju, zaniku orientacji

przestrzennej, pogłębiających się trudności z wykonywaniem prostych czynności ruchowych, a także spowolnienia mowy. Za histopatologiczne wyznaczniki przyjmuje się obecność płytek starczych, zbudowanych ze złogów β -amyloidu oraz obecność zwrodnień neurofibrilarnych, związanych z patologią białka tau, wewnątrz dotkniętych degeneracją neuronów [28]. Dokładne przyczyny powstawania tych zmian nie są do końca poznane, jednakże liczne badania dowodzą, że cynk może być jednym z czynników prowadzących do rozwoju choroby Alzheimer'a. Oprócz takich niekorzystnych efektów na komórki nerwowe jak zaburzenia równowagi redoks i indukcja stresu oksydacyjnego, zahamowanie wytwarzania energii czy aktywowanie szlaków sygnałowych prowadzących do apoptozy neuronów, cynk bierze udział również w formowaniu toksycznych złogów amyloidu- β , czego dowiedziono w badaniach na transgenicznym myszach [12]. Cynk, w fizjologicznym pH, może indukować przejście rozpuszczalnych monomerów amyloidu β w nierozpuszczalne, formujące włókna, oligomery, a jego brak w pęcherzykach synaptycznych powoduje spadek formacji płytek starczych u modelowych zwierząt. Ponadto jego hamujące działanie na enzymy cyklu Krebsa może przyczyniać się do wcześniejszej śmierci neuronów cholinergicznym, charakterystycznej w chorobie Alzheimer'a [4]. Przyczyną selektywnego obumierania unerwienia cholinergicznym może być zwiększone zapotrzebowanie komórek tego specyficznego rodzaju na acetylo-CoA, który jest w nich zużywany nie tylko w cyklu kwasów trójkarboksylowych, czyli do produkcji energii, ale również, jako substrat do produkcji acetylocholin – specyficznego dla nich przekaznika. Powoduje to, iż są one bardziej wrażliwe na czynniki toksyczne, takie jak: indukowane cynkiem niedobory energetyczne, stres oksydacyjny, uszkodzenie mitochondriów czy zjawisko ekscytotoksyczności. Hipotezę tą zdaje się potwierdzać ko-lokalizacja transporterów cynku i zmian neurodegeneracyjnych w dotkniętych chorobą rejonach mózgu [40].

Pismienictwo

1. Bitanihirwe BK, Cunningham MG. Zinc: the brain's dark horse. *Synapse* 2009; 63(11): 1029-1049.
2. Bjorklund G. The role of zinc and copper in autism spectrum disorders. *Acta neurobiol exp* 2013; 73: 225-236.
3. Bosco MD, Mohanasundaram DM, Drogemuller CJ, et al. Zinc and zinc transporter regulation in pancreatic islets and the potential role of zinc in islet transplantation. *Rev Diabet Stud* 2010; 7(4): 263-274.
4. Bubber P, Ke ZJ, Gibson GE. Tricarboxylic acid cycle enzymes following thiamine deficiency. *Neurochem Int* 2004; 45(7): 1021-1028.
5. Carpena E, Andreani G, Isani G. Metallothionein functions and structural characteristics. *J Trace Elem Med Biol* 2007; 21(S1): 35-39.
6. Chang KL, Hung TC, Hsieh BS, et al. Zinc at pharmacologic concentrations affects cytokine expression and induces apoptosis of human peripheral blood mononuclear cells. *Nutrition* 2006; 22(5): 465-474.
7. Chao Y, Fu D. Kinetic study of the antiport mechanism of an *Escherichia coli* zinc transporter, ZitB. *J Biol Chem* 2004; 279(13): 12043-12050.

8. Chimienti F, Devergnas S, Favier A, et al. Identification and cloning of a beta-cell-specific zinc transporter, ZnT-8, localized into insulin secretory granules. *Diabetes* 2004; 53(9): 2330-2337.
9. Craddock TJ, Tuszynski JA, Chopra D, et al. The zinc dyshomeostasis hypothesis of Alzheimer's disease. *PLoS One* 2012; 7(3):e33552.
10. Dineley KE, Votyakova TV, Reynolds IJ. Zinc inhibition of cellular energy production: implications for mitochondria and neurodegeneration. *J Neurochem* 2003; 85(3): 563-570.
11. Faure P, Roussel AM, Martinie M, et al. Insulin sensitivity in zinc-depleted rats: assessment with the euglycaemic hyperinsulinic clamp technique. *Diabete Metab* 1991; 17(3): 325-331.
12. Friedlich AL, Lee JY, van Groen T, et al. Neuronal zinc exchange with the blood vessel wall promotes cerebral amyloid angiopathy in an animal model of Alzheimer's disease. *J Neurosci* 2004; 24(13): 3453-3459.
13. Guo L, Lichten LA, Ryu M-S. STAT5-glucocorticoid receptor interaction and MTF-1 regulate the expression of ZnT2(Slc30a2) in pancreatic acinar cells. *PNAS* 2010; 107(7): 2818-2828
14. Gyulkhandanyan AV, Lu H, Lee SC, et al. Investigation of transport mechanisms and regulation of intracellular Zn²⁺ in pancreatic alpha-cells. *J Biol Chem* 2008; 283(15): 10184-10197.
15. Huang L, Tapaamorndech S. The SLC30 family of zinc transporters – A review of current understanding of their biological and pathological roles. *Mol Aspects Med* 2013; 34: 548-560.
16. Jeong J, Eide DJ. The SLC39 family of zinc transporters. *Mol Aspects Med* 2013; 34(2-3): 612-619.
17. Jia F, Pignataro L, Schofield CM, et al. An extrasynaptic GABA_A receptor mediates tonic inhibition in thalamic VB neurons. *J Neurophysiol* 2005; 94(6): 4491-501.
18. Kay AR, Tóth K. Is Zinc a Neuromodulator? *Sci Signal* 2009; 1(19): re3
19. Krishna SS, Majumdar I, Grishin NV. Structural classification of zinc fingers: survey and summary. *Nucleic Acids Res* 2003; 31(2): 532-550.
20. Liuzzi JP, Cousins RJ. Mammalian zinc transporters. *Annu Rev Nutr* 2004; 24: 151-172
21. Maret W, Jacob C, Vallee BL, et al. Inhibitory sites in enzymes: zinc removal and reactivation by thionein. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96(5): 1936-1940.
22. Maret W. Zinc biochemistry: from a single zinc enzyme to a key element of life. *Adv Nutr* 2013; 4(1): 82-91.
23. Mocchegiani E, Bertoni-Freddari C, Marcellini F, et al. Brain, aging and neurodegeneration: role of zinc ion availability. *Prog Neurobiol*. 2005; 75(6): 367-390.
24. Oteiza PI. Zinc and the modulation of redox homeostasis. *Free Radic Biol Med* 2012; 53(9): 1748-1759.
25. Plum LM, Lothar R, Hajo H. The Essential Toxin: Impact of Zinc on Human Health. *Int J Environ Res Public Health* 2010; 7: 1342-1365.
26. Prasad AS, Bao B, Beck FW, et al. Zinc-suppressed inflammatory cytokines by induction of A20-mediated inhibition of nuclear factor-κB. *Nutrition* 2011; 27(7-8): 816-823.
27. Puzanowska-Tarasiewicz H, Kuźmicka L, Tarasiewicz M. Funkcje biologiczne wybranych pierwiastków. III. Cynk – składnik i aktywator enzymów. *Pol Merk Lek* 2009; XXVII, 161, 419.
28. Querfurth HW, LaFerla FM. Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2010; 362(4): 329-344.
29. Reyes JG. Zinc transport in mammalian cells. *Am J Physiol* 1996; 270(2 Pt 1): C401-410.
30. Ronowska A, Dyś A, Jankowska-Kulawy A, et al. Short-term effects of zinc on acetylcholine metabolism and viability of SN56 cholinergic neuroblastoma cells. *Neurochem Int* 2010; 56(1): 143-151.
31. Takeda A, Minami A, Takefuta S, et al. Zinc homeostasis in the brain of adult rats fed zinc-deficient diet. *J Neurosci Res* 2001; 63(5): 447-452.
32. Takeda A. Movement of zinc and its functional significance in the brain. *Brain Res Rev* 2000; 34: 137-148
33. Taylor KM, Nicholson RI. The LZT proteins; the LIV-1 subfamily of zinc transporters. *Biochim Biophys Acta* 2003; 1611(1-2): 16-30.
34. Tian X, Diaz FJ. Zinc Depletion Causes Multiple Defects in Ovarian Function during the Perioovulatory Period in Mice. *Endocrinology* 2012; 153(2): 873-886
35. Vallee BL, Falchuk KH. The biochemical basis of zinc physiology. *Physiol Rev* 1993; 73: 79-118.
36. Wagner TF, Drews A, Loch S, et al. TRPM3 channels provide a regulated influx pathway for zinc in pancreatic beta cells. *Pflügers Arch* 2010; 460(4): 755-765.
37. Wang W, Post JI, Dow KE, et al. Zinc and copper inhibit nerve growth factor-mediated protection from oxidative stress-induced apoptosis. *Neurosci Lett* 1999; 8; 259(2): 115-8.
38. Wellinghausen N, Kirchner H, Rink L. The immunobiology of zinc. *Immunol Today* 1997; 18(11): 519-521.
39. Yasuda H, Yoshida K, Yasuda Y, et al. Infantile zinc deficiency: association with autism spectrum disorders. *Sci Rep* 2011; 1: 129.
40. Zhang L-H, Wang X, Stoltenberg M, et al. Abundant expression of zinc transporters in the amyloid plaques of Alzheimer's disease brain. *Brain Res Bull* 2008; 77: 55-60.

Adres do korespondencji:

mgr Beata Gapys
Zakład Medycyny Laboratoryjnej
Katedra Biochemii Klinicznej Gdański Uniwersytet Medyczny
80-211 Gdańsk, ul. Dębinki 7
Tel. +48 58 3492770
e-mail: beata_gapys@gumed.edu.pl

Zaakceptowano do publikacji: 31.03.2014