



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO

**TÍTULO: Una visión general del cobre, hierro y zinc
en sistemas biológicos**

Autor: Javier Fernández Montes

Fecha: 19/07/19

Tutor: Jesús Román Zaragoza

1. INTRODUCCIÓN.

Los seres vivos necesitan una serie de elementos químicos esenciales para subsistir. Estos elementos solo pueden ser adquiridos mediante la toma de alimentos, y en el caso de que se presente una deficiencia de estos, se producirá una alteración de las funciones, las cuales solo podrán ser restablecidas mediante la suplementación.

En concreto los elementos metálicos esenciales son el magnesio(Mg), sodio (Na), Calcio (Ca), potasio (K), hierro (Fe), cobalto (Co), cobre (Cu), manganeso (Mn), zinc (Zn), molibdeno (Mo), níquel (Ni), cromo (Cr), litio (Li) y vanadio (V)^{1,2}.

Entre ellos se pueden dividir en elementos cuantitativos, elementos traza y elementos sin conocimiento exacto de su función. La diferencia entre los dos primeros consiste en la cantidad diaria necesaria para mantener las funciones biológicas. En el caso de los elementos cuantitativos se necesitarán más de 100mg/día por cada elemento, y en el caso de los elementos traza serán cantidades menores de los 100mg/día³. También se diferenciarán en las consecuencias que produce su deficiencia, en el caso de los elementos cuantitativos una deficiencia puede ser fatal, en cambio, en el caso de los elementos traza, podrán ser sustituidos por otro metal, no siendo evidente su deficiencia².

Estos elementos cubren una serie de funciones, entre las que se encuentran formar parte de enzimas e interactuar con macromoléculas como proteínas, ADN, transportadores de membrana celulares, reguladores celulares, chaperonas, etc.

En concreto voy a tratar tres de estos elementos metálicos esenciales, los cuales son el cobre, el hierro y el zinc.

El cobre es el tercer metal de transición más abundante en el ser humano, aparece en metaloproteínas, sistemas y procesos relacionados con el oxígeno, como el transportador de oxígeno, hemocianina, oxidasas, oxigenasas, superóxido-dismutasa y en sistemas transportadores de electrones. Por lo tanto, algunas de sus funciones son facilitar la respiración celular, reducir la toxicidad de los radicales libres, sintetizar la melanina, el metabolismo del hierro, la biosíntesis del tejido conjuntivo, el metabolismo del dioxígeno, la dismutación del anión superóxido y la transferencia electrónica.^{4,5}

El hierro es el cuarto elemento más abundante de la superficie de la Tierra. Además, aparece en todos los seres vivos, formando parte de diversas enzimas y proteínas con gran variedad de funciones. Aparece en porfirinas del hierro, proteínas de hierro/azufre y en proteínas formadas por el complejo dinuclear Fe-O-Fe. Sus funciones son el transporte de electrones y de oxígeno, la catálisis de reacciones redox y no redox y la regulación de la expresión genética.^{6,7}

El zinc es el segundo elemento metálico más abundante en el cuerpo humano, un individuo adulto contiene unos 3g. Es esencial para todo tipo de seres vivos, ya que aparece en todo tipo de enzimas. Los principales sistemas enzimáticos en los que toma parte son los dedos de zinc, la fosfatasa alcalina, la carboxipeptidasa, la anhidrasa carbónica y la alcohol deshidrogenasa. Sus funciones son respectivamente la activación y regulación genética, la

hidrolisis de fosfatos monoesteres, la hidrolisis de proteínas, la oxidación de alcoholes, y, por último, la respiración celular.⁸

2. OBJETIVOS.

- Revisión bibliográfica de algunos de los elementos metálicos esenciales (Cu, Fe, Zn).
- Definir las funciones que llevan a cabo en los seres vivos.
- Efectos provocados por el déficit de éstos en los seres humanos.

3. METODOLOGÍA.

Revisión bibliográfica de los elementos metálicos esenciales citados en artículos científicos, bases de datos y libros especializados en la materia.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

4.1. COBRE

El cobre está presente en un gran número de seres vivos, ya sean plantas, bacterias, y animales, incluyendo al ser humano. En el cuerpo humano se encuentran unos 70-80 mg de cobre, distribuidos el 10% en el plasma y el 90% en los tejidos. Se puede encontrar en dos estados de oxidación principalmente, el Cu(I) y el Cu(II), aunque este último es el predominante. El funcionamiento de las enzimas consiste en el intercambio reversible entre los dos estados de oxidación mediante la captación o donación de electrones.

El Cu(I) es un ácido de Lewis blando, esto es debido a ser un sistema d^{10} , presentando la capacidad de formar complejos incoloros y diamagnéticos⁹. Al ser un ácido blando se une a bases blandas que presentan átomos dadores de azufre. Además, es inestable en disolución acuosa.¹⁰

El Cu(II) es un ácido de Lewis frontera, es decir, se trata de un sistema d^9 con un carácter débilmente ácido.⁹ Se caracteriza por no sufrir hidrolisis a pH fisiológico y por formar numerosos complejos de coordinación 4,5 y 6.¹⁰

Forma parte de una gran cantidad de enzimas. En cada enzima, la manera en la que aparece puede variar, por lo que hay que hacer una distinción. Se clasifica teniendo en cuenta las características espectroscópicas del centro de Cu(II), los ligandos que presente y sus funciones, obteniéndose los llamados centros de cobre.¹¹

Centro de cobre tipo 1: Presenta una absorción intensa en el espectro visible a $\lambda_{max}=600nm$, provocando una coloración azul intensa.¹⁰ El coeficiente de absorción molar será 100 veces mayor que el Cu(II) acuoso y 300 veces mayor que los complejos de Cu(II). El espectro EPR es poco común, presentando un estrecho desdoblamiento hiperfino, que indica que el electrón desapareado del Cu(II) sufre una fuerte deslocalización, provocando una disminución de la interacción de este con el espín nuclear del cobre.⁸

Centro de cobre tipo 2: Las características espectroscópicas y electrónicas de este centro se corresponden a las características normales del Cu(II).⁹ El espectro EPR es constante y con acoplamientos hiperfinos y las bandas de absorción son débiles en la zona visible, provocando que las proteínas que contengan este centro sean incoloras.⁷

Centro de cobre tipo 3: está formado por dos iones de cobre(II), unidos a través de un ligando, provocando un fuerte acoplamiento antiferromagnético, dando un sistema diamagnético. La $\lambda_{\text{max}}=330\text{nm}$ y por lo antes explicado no se puede detectar por espectroscopia EPR.¹²

1. Clasificación de las enzimas del cobre:

1.1. Proteínas azules del cobre

Las proteínas azules del cobre presentan al menos un centro de cobre de tipo uno, que le aporta el característico color azul. Aparecen tanto en proteínas de pequeño tamaño y como en proteínas complejas¹³. Se dividen en:

1.1.1. Proteínas azules de transferencia electrónica (BCP).

Son un grupo de proteínas que actúan en la respiración y fotosíntesis de las plantas y también está presente en bacterias. En las plantas se encargan de transportar un electrón entre los fotosistemas I y II, mientras que en las bacterias llevan a cabo el transporte de electrones con la finalidad de transformar el NO_3 en N_2 . Algunos ejemplos de estas enzimas son: plastocianinas, azurinas, pseudoazurinas, stellacianinas y umecianinas.⁶

1.1.2. Oxidasas azules.

Se encargan de la oxidación de un compuesto orgánico al reducir el oxígeno en agua. Ej: lacasas, ascorbato-oxidasa, ceruloplasmina (principal proteína de transporte del cobre). Son enzimas constituidas por cuatro centros de cobre, siendo uno o más centros de cobre tipo 1, más un centro de cobre tipo 2 y tipo 3. Tres de estos centros conforman una disposición triangular, mientras que el cuarto centro de cobre, que es un centro de cobre tipo 1, está separado del resto.⁸

Algún ejemplo de estas enzimas son la lacasa, la ascorbato-oxidasa y la **ceruloplasmina**. En concreto esta última se encarga del transporte del cobre en el ser humano, tanto en la entrega del cobre a las células, como de la excreción del cobre. Además, presenta otras funciones como ser antioxidante y tener actividad amino-oxidasa y ferro-oxidasa.¹¹

1.2. Proteínas no azules del cobre.

Son proteínas que carecen de centros de cobre de tipo 1, no presentando el característico color azul. Se conocen como proteínas no azules o cobre normal. Se dividen en:

1.2.1. Superóxido dismutasa de cobre y zinc (Cu-ZnSOD).

Es una cuproproteína con función protectora, al llevar a cabo la eliminación del anión superóxido O_2^- y del peróxido de hidrógeno al transfórmalo en oxígeno gas y agua. Son especies muy reactivas y tóxicas, ya que pueden provocar envejecimiento y cáncer. Estas proteínas son la eritrocupreina, cerebrocupreina y hepatocupreina, que tienen una función idéntica y estructura similar. Como su propio nombre indica estas enzimas se encontrarán sobre todo en el cerebro, en el hígado y en la corteza renal⁸. Su estructura consiste en un

átomo de cobre unido a cuatro residuos de histidina, más un átomo de zinc que estabiliza la estructura.^{7,11.}

1.2.2. Oxidasas no azules.

La función de estas enzimas consiste en la reducción del oxígeno, transformándolo en agua oxigenada. Ej: galactosa-oxidasa y amina-oxidadas, las cuales son enzimas de hongos.^{6.}

1.2.3. Hemocianina

Son proteínas de gran tamaño con múltiples subunidades que transportan el dioxígeno en artrópodos y moluscos. Tiene dos formas, hemocianina no oxigenada, que es incolora y diamagnética, y oxihemocianina, es de color azul, diamagnética y no da espectro de EPR, reflejando un acoplamiento antiferromagnético de dos átomos de Cu(II) en el sitio activo.^{8.}

1.2.4. Monooxigenasas.

Dopamina Beta-monooxigenasa que lleva a cabo un control de los niveles de neurotransmisores, es la encargada de catalizar la transformación de la dopamina en norepinefrina junto al ascorbato que actúa como reductor. Esta enzima se encuentra en el ganglio suprarrenal y en las neuronas noradrenérgicas^{8.} Aunque esté formada por dos centros de cobre tipo 2 no se considera como tipo 3 debido a que cada centro realiza una función diferenciada.^{11.}

Por otro lado, se encuentra en la **Tirosinasa**, enzima perteneciente a microorganismos, plantas y animales. Se encarga de la formación de la melanina y del pardeamiento enzimático de los alimentos. También se cree que está relacionada con el albinismo humano, por la posible existencia de mutaciones en la tirosinasa humana^{6.}

1.2.5. Citocromo c-oxidasa.

Es una enzima de membrana muy compleja, la cual no está completamente definida. Constituye la parte final de la cadena respiratoria, llevando a cabo el transporte de electrones, obteniendo finalmente ATP. Contiene en su estructura un Cu(B) en la subunidad 1 que se encarga de la fijación, activación y reducción del oxígeno y en la subunidad 2 un Cu(A) que se encarga del transporte de electrones. Además del átomo de cobre presenta un átomo de hierro, zinc y magnesio.^{14.}

1.2.6. Nitrito reductasa.

Lleva a cabo la desnitrificación, reduciendo el nitrato o nitrito, consiguiendo, tras una serie de reacciones, dinitrógeno. Es una enzima que aparece solo en bacterias, y es muy importante porque permite cerrar el ciclo terrestre del nitrógeno al devolver el nitrógeno fijado a la atmósfera. Hay dos tipos de nitrito reductasa, las hemo y las que contienen cobre. Este último contiene dos tipos de centro de cobre, uno de tipo 1 y otro de tipo 2.^{7.}

2. Metabolismo

La fuente esencial de cobre en los mamíferos es la dieta. En el caso de los humanos el aporte diario de una persona adulta debe ser entre 0,6-1.6 mg/día, mediante una dieta equilibrada. Este es absorbido en el estómago y el intestino delgado, facilitado por proteínas y aminoácidos, como la metalotioneína. Desde ahí, pasa a la sangre, donde se une a la ceruloplasmina, la albumina y la histidina, desde las cuales irá a los diferentes órganos. El cobre se transporta del plasma al interior de la célula gracias a un transportador de membrana

llamado CTR1. En el citoplasma el cobre se une a pequeñas proteínas como chaperonas específicas, que son: ATOX1, CCS y COX17, metalotioneina y glutatión. Dependiendo de a quien se una tendrá un destino u otro, por ejemplo, la COX17 transporta el cobre para que sea incorporado en la enzima COX, la CSS lo incorpora a la superóxido dismutasa y la ATOX1 al Aparato de Golgi.^{5,11.}

En orden creciente de concentración en los distintos órganos es: ovario, riñón, pulmón, cerebro e hígado, siendo este último el centro del metabolismo de este elemento. Genera cuproproteína, ceruloplasmina y otras enzimas y se encuentra en las células hepáticas, asociado a metalotioneina en la fracción granular y nuclear.⁶

La excreción de este elemento es por la vía biliar. La vía urinaria no se tendrá en cuenta, debido a que la cantidad que excreta es despreciable.^{8.}

3. Déficit.

La deficiencia del cobre es poco frecuente. Los recién nacidos son los más afectados, sobre todo cuando presentan ciertos factores como bajo peso al nacer, no alimentación con leche materna, ingesta de productos con gran contenido en carbohidratos refinados o presentar una mutación en el gen ATP7A, provocándole el Síndrome de Menkes.¹¹

Las principales consecuencias de esta deficiencia son las anomalía y fracturas óseas por falta de la biomineralización. Esto se debe a los bajos niveles de amina-oxidasas y lisil-oxidasas, enzimas que contienen cobre y que están involucradas en el entrelazamiento de las fibras del colágeno. También pueden aparecer daños cerebrales, debidos a un descenso de la actividad del citocromo c oxidasa. Y anemia, promovida por la menor actividad de la ceruloplasmina, no movilizándose el hierro. También se reducirán las células de Purkinje al disminuir la actividad de la superóxido dismutasa; se verá afectada además la Tirosinasa, provocando hipopigmentación de la piel y pelo; se reducirá la actividad de la ascorbato oxidasa, induciendo cambios esqueléticos; y también afectará a la dopamina beta-hidroxilasa, disminuyéndose sus niveles, provocando una disminución de la concentración de las catecolaminas.^{15,16.}

4. Enfermedades asociadas a la deficiencia.

Síndrome de Menkes.

Es un desorden genético multisistémico letal del metabolismo del cobre, con una evolución severa y una alta mortalidad en la infancia temprana. El gen responsable es el ATP7A, que se encuentra en el brazo largo del cromosoma X, cerca del centrómero. Su función es el transporte del cobre a las diferentes enzimas y la exportación del cobre de las células, esto se debe a que codifica un transportador de cobre ATPasa. Se han descrito alrededor de 160 mutaciones en este gen.

Hay varios tipos de Síndrome de Menkes. El Clásico se caracteriza por provocar la muerte antes del tercer año de vida, debido a la neurodegeneración progresiva y a la disfunción del tejido conectivo que produce. Generalmente no se observa ningún signo del síndrome hasta una vez nacido el bebé. El primer signo suele ser pelo escaso, sin brillo y enredado a la edad de un mes. Otros signos son fracturas espontáneas, cefalohematomas, hipotermia, hipoglicemia, dificultad en la alimentación, ictericia y piel pálida. Normalmente el desarrollo psicomotor es normal, pero llega un momento en que este desarrollo se estanca e incluso se

pierde gradualmente, olvidando alguna de las habilidades aprendidas. Esto último se suele hacer evidente entre el quinto y sexto mes de vida.

El otro tipo de Síndrome de Menkes es el síndrome del cuerno occipital (OHS). La principal diferencia con el Clásico es la observación radiográfica del cuerno occipital. Al igual que en el síndrome clásico, el embarazo suele ser normal. Una vez nacido el bebé, la piel puede parecer arrugada y con los días puede aparecer ictericia, hipotermia, dificultad para alimentarlo e hipotonía. En cambio, los primeros signos que se detectan suelen ser infecciones del tracto urinario o diarrea. El diagnóstico suele darse entre los cinco y los diez años. La detección de la mutación en el gen ATP7A y el bajo nivel de cobre y ceruloplasmina en plasma confirman ambas patologías.^{5,14.}

El tratamiento oral con sales de cobre no presenta mejora clínica al no modificar los niveles del cobre sérico ni de la ceruloplasmina. Se está investigando un tratamiento intravenoso con cloruro de cobre y L-Histidina de cobre, con el cual se cree que, si se empieza prematuramente, antes del segundo mes de vida, puede ser satisfactorio para la mitad de pacientes^{11.}

4.2. HIERRO

El hierro se encuentra en todos los seres vivos, sin importar el reino al que pertenezcan. Esto se debe a que fue muy asequible durante la época de la Tierra primitiva. Se encontraba en forma de Fe(II), estado de oxidación que permite la formación de sales solubles en agua, produciendo que sea el cuarto elemento más abundante de la superficie terrestre, representando el 5% del peso de ésta. Por esta razón es esencial para el desarrollo de la vida, por ejemplo, en las zonas donde no hay casi hierro o directamente está ausente, el desarrollo de vida es mínimo o nulo. Por lo tanto, aparecerá en gran cantidad de sistemas enzimáticos y tendrá una gran variedad de funciones. Estos sistemas enzimáticos se clasificarán en función de los ligandos que presenten, se dividen en: porfirinas del hierro, proteínas de hierro/azufre y el complejo dinuclear Fe-O-Fe.^{7.}

1. Porfirinas del hierro.

Estos complejos metálicos son compuestos macrocíclicos que se forman por la unión de cuatro anillos pirrol mediante puentes metilén. La estructura resultante es plana y rígida, conocida como anillo de porfirina. Está formado por once enlaces dobles conjugados, lo que le aporta gran deslocalización electrónica.

La identificación de estos compuestos se realiza mediante su espectro de absorción. Este es muy característico al presentar una fuerte absorción en el espectro visible, haciendo que sean compuestos coloreados. Se debe a que las transiciones $\pi-\pi^*$ son de baja energía.

Dependiendo de los ligandos que sustituyan los hidrógenos de los anillos pirrólicos o de los puentes metilén, tendremos diferentes derivados.⁶

2. Grupo Hemo.

Este grupo está formado por hemoglobina, mioglobina, citocromos, catalasas, peroxidasas y haloperoxidasas.

2.1. Hemoglobina y mioglobina.

Son las proteínas más abundantes dentro del grupo Hemo. En ambas el hierro se encuentra asociado a una protoporfirina, en concreto la protoporfirina IX, junto a una molécula de histidina, formando el centro activo de la enzima. Por lo tanto, están relacionadas en estructura y función. Esta función es el transporte de oxígeno, aunque cada una lo hace de una forma diferente.

La **mioglobina** es un monómero, formado por la globina, que es una cadena polipeptídica, que se encuentra unida al grupo hemo. Se encuentra en las células del músculo estriado, en concreto en el corazón y músculo esquelético. Su función principal es el transporte de oxígeno desde la periferia de las células al interior de las mitocondrias. También se encarga, en menor manera, del almacén intracelular de oxígeno.¹³

La **hemoglobina** está constituida por una estructura cuaternaria, formada por cuatro subunidades de globina unidas a un grupo hemo cada una. Se encuentra en los glóbulos rojos, tiene tres funciones, la primera es el transporte de oxígeno desde los pulmones a todos los tejidos del organismo, la segunda consiste en el transporte de CO₂ a los pulmones para que sea excretado. Y por último presenta función tampón. Esto se debe a la capacidad de fijar y expulsar la molécula de oxígeno, cuando se oxigena libera protones disminuyendo el pH, mientras que cuando se desoxigena capta los protones aumentando el pH.⁹

2.2. Citocromos.

Se conocen unos 50 citocromos diferentes, de los cuales, el citocromo P450 y citocromo c son los más conocidos. Son moléculas pequeñas, difíciles de clasificar, se diferencian mediante criterios espectroscópicos, en concreto observando la posición de la banda α del espectro porfirínico.

Los citocromos forman parte de las cadenas de transferencia de electrones mediante la oxidación-reducción del hierro. También se encargan de la fijación del nitrógeno y algunas reacciones relacionadas con la fotosíntesis.

El **Citocromo P450** toma su nombre al presentar una banda de absorción a 450nm, tras ser reducido por una molécula de CO. Su función es la eliminación de sustancias tóxicas como pesticidas, drogas o precursores de esteroides. Esta función la lleva a cabo mediante la activación del oxígeno molecular, uno de los oxígenos es introducido en el enlace C-H del sustrato y el otro es reducido a agua. Este hecho provoca que se aumente la solubilidad en agua de la sustancia a eliminar, permitiendo su excreción.⁶

El **Citocromo c** es el mejor ejemplo de este grupo de moléculas. Presenta un complejo del hierro similar a la hemoglobina, las diferencias radican en la unión de dos grupos tioéter en el anillo porfirínico y que la sexta posición de coordinación del hierro está ocupada permanentemente por la unión de una molécula de metionina. Esta estructura favorece su función, es decir, el transporte de electrones en la cadena respiratoria.⁸

2.3. Catalasas y peroxidasas.

En el organismo se producen una serie de reacciones que transforman el oxígeno en iones superóxido o agua oxigenada. Estas especies son muy tóxicas para los seres vivos. Los sistemas enzimáticos encargados de eliminar estas especies son las catalasas y peroxidasas. Debido a esto, el grupo hemo presenta un átomo de Fe(III), por lo que es incapaz de unirse al oxígeno, permitiendo solo la unión del agua oxigenada.

La **catalasa** está formada por cuatro subunidades, cada una con un grupo hemo. Se encarga de la dismutación del agua oxigenada, transformándola en dos moléculas de agua y oxígeno. La característica más destacable de esta enzima es su gran eficacia, al poder realizar un millón de ciclos cada segundo.

La **peroxidasa** está formada por una única subunidad. Se encarga de catalizar reacciones de oxidación por medio del agua oxigenada. Los sustratos son componentes orgánicos, entre los cuales se encuentran ácidos grasos, fenoles y aminas.¹²

2.4. Haloperoxidasas.

Es un grupo formado por peroxidasas. Se clasifican en función al rango de iones haluro que pueden utilizar, dividiéndose en **cloroperoxidasas**, que usan el Cl⁻, Br⁻ y el I⁻; **bromoperoxidasas**, que usan Br⁻ y I⁻, y por último **iodoperoxidasas**, las cuales solo usan I⁻. Su función consiste en la homogenización de sustratos orgánicos mediante el uso de agua oxigenada⁶.

3. Proteínas de hierro/azufre

Las proteínas de Fe-S se encuentran ampliamente distribuidas en la naturaleza. Se encuentran en todo tipo de bacterias, hongos, algas, plantas y mamíferos. Sus funciones consisten desde el metabolismo de algunos elementos, como el nitrógeno, azufre oxígeno, carbono e hidrogeno, a la fijación de nitrógeno, a la oxidación del NADH en las mitocondrias, hasta el transporte electrónico de membrana, siendo esta última su principal función. Esto se debe a la estructura de estas proteínas. En su centro activo hay un átomo de hierro que se puede encontrar en forma de Fe(II) o Fe(III), ambos son de alto spin. Este átomo se encuentra coordinado tetraédricamente con cuatro átomos de azufre. Este azufre se puede encontrar de dos formas, la primera consiste en residuos cisteína (orgánico) y la segunda presenta azufre S₂ (lábil), que genera SH₂. Aun teniendo una estructura similar todas estas enzimas, los potenciales redox varían mucho, pudiéndose encontrar desde -600mV hasta 350mV, permitiendo la variabilidad de funciones.¹⁴

Las dos proteínas de este grupo más estudiadas son la rubredoxina y las ferredoxinas.

La **rubredoxina** es la proteína más sencilla de este tipo, al estar formada por un solo átomo de hierro y cuatro azufres de cisteína. Están presentes solo en bacterias como *Clostridium pasteurianum*. Su función es la transferencia de electrones.

Las **ferredoxinas** son un amplio grupo de proteínas. Se encuentran en animales, hongos y plantas. Se dividen principalmente en tres tipos, el primero son las ferredoxinas **2-2**. El centro activo contiene dos átomos de hierro y dos átomos de azufre lábil. Este tipo se encuentra sobre todo en vegetales, actuando en la fotosíntesis. Aun así, hay algún ejemplo animal, como la adrenoxina, que se encarga de la hidroxilación de esteroides. El segundo tipo son las

ferredoxinas **3-4**, las cuales tienen tres átomos de hierro que se unen a cuatro átomos de azufre lábil. Y por último están las ferredoxinas **4-4**, conocida como “clúster cubano”. Está formado por cuatro átomos de hierro y cuatro azufres lábiles. Además, se encuentra unido a un grupo cisteína, a través de la cual se une a una cadena proteica. En este grupo se encuentra una enzima inusual, la aconitasa, que se encarga en transformar, de forma reversible, el citrato en isocitrato.⁶

4. Complejo dinuclear Fe-O-Fe.

Son un grupo de enzimas altamente distribuidas por la naturaleza. Tienen diversas funciones, como el transporte de electrones, la activación y transporte del oxígeno, la capacidad de insertar oxígeno en enlaces C-H e hidrolizar esteres fosfóricos. Las enzimas que forman este grupo son: las hemeritinas, las fosfatasas ácidas púrpuras, la ribonucleótido reductasa y la metanomonoxigenasa.⁷

Las **hemeritinas** aparecen en organismos marinos primitivos. La función que desempeñan consiste en el transporte de oxígeno.¹⁰

Las **fosfatasas ácidas púrpuras** aparecen en gran variedad de organismos, desde animales y plantas hasta microorganismos. Son glicoproteínas que tienen actividad óptima en pH ácidos y poseen una coloración violácea, de ahí su nombre. Presenta dos conformaciones: la activa, la cual tendrá dos átomos de hierro en el centro activo, un Fe(II) y un Fe(III); y la inactiva, la cual presenta dos iones de Fe(III). Estos iones se encuentran unidos por un grupo carboxilato. Su función consiste en la hidrólisis de esteres de ácido fosfórico. En el ser humano, por ejemplo, esta enzima es el primer marcador en el diagnóstico del cáncer de páncreas metastásico¹⁷.

La **ribonucleótido reductasa** ha sido aislada en animales y bacterias. Su función consiste en la reducción de ribonucleótidos en desoxirribonucleótidos durante la biosíntesis del DNA.

La **metanomonoxigenasa** aparece en bacterias metanotróficas. Estas bacterias solo se pueden alimentar de metano, siendo su única fuente de energía y carbono. Esta enzima se encarga de oxidar el metano transformándolo en metanol.⁹

5. Metabolismo del hierro.

El ser humano adulto contiene entre cuatro y cinco gramos de hierro. Se reparte de tal forma que en la hemoglobina se encuentra el 50%, en la ferritina el 25%, en la mioglobina el 4% y el resto estará en el conjunto de enzimas que contienen hierro.¹⁸

La única forma de introducir el hierro en el organismo es mediante la ingesta de alimentos. Un detalle a tener en cuenta es que el hierro de origen animal, que será hierro hemo, se absorbe mucho mejor que el vegetal. Aun siendo el metal de transición más abundante en el cuerpo humano, la cantidad de ingesta diaria es muy pequeña, en torno a 0,5-1,5 mg. Esto se debe a que no se excreta casi, a causa de que es reciclado de manera constante, haciendo que no sea necesario un aporte abundante diario. Este hierro es absorbido a través de las células de la mucosa intestinal y se almacena en las células, en forma de ferritina.⁷

La **ferritina** es una proteína de almacenamiento del hierro. Debe de almacenar el hierro de forma que se encuentre químicamente estable y fácilmente disponible para el organismo. En el ser humano esta ferritina se encuentra sobre todo en el hígado, medula ósea, páncreas y bazo. Está formada por 24 subunidades, cada una de las cuales se compone de 175 aminoácidos. Estas subunidades forman una esfera hueca. El hierro penetra mediante los canales hidrofílicos. Esto lo hace en forma de Fe(II), y en el interior el oxígeno lo oxida a Fe(III). Para liberar este hierro habrá que volverlo a reducir a Fe(II), lo cual se consigue mediante unos reductores en presencia de agentes quelantes.¹⁰

Una vez liberado, el hierro se incorpora a la **transferrina**. Su función principal es el transporte del hierro para que sea incorporado a diversos procesos metabólicos. Además, posee una segunda función, la cual es muy importante, proteger al organismo frente a infecciones. Esto se debe a la gran afinidad que tiene por el hierro, haciéndolo imposible de captar por los microorganismos, impidiendo su desarrollo. Su estructura consiste en una única cadena polipeptídica que se pliega en dos regiones. Cada una es capaz de fijar un átomo de hierro. Para que esto ocurra debe estar presente un ion carbonato por cada átomo de hierro. Este átomo se incorporará en forma de Fe(II) y será oxidado a Fe(III) a través de la ceruloplasmina. Para su liberación no hará falta reducir el átomo de hierro, bastará con la acidificación del medio, liberándose en forma de Fe(III).

La excreción se produce al descamarse las células de la mucosa intestinal, eliminándose la ferritina que contienen en forma de heces.^{14,17}

6. Deficiencia.

La deficiencia del hierro se conoce como anemia. Es el trastorno nutricional más común del mundo, afectando no solo a los países en desarrollo, sino también a los países desarrollados. Se estima que hay en torno a los dos mil millones de personas anémicas en el mundo. Se puede producir por varias razones, entre las que se encuentran la deficiencia en la dieta, una pérdida ocasional, o una alteración genética. Esto ocurre por ejemplo al seguir una dieta vegetariana. Estas dietas se caracterizan por ser ricas en folatos, que son moléculas que inhiben la absorción del hierro. También se puede producir si la dieta es rica en productos lácteos que sean bajos en hierro o por deficiencias en otros nutrientes importantes como vitamina B12 o A. Las pérdidas ocasionales se producen sobre todo por hemorragias. Además, también puede exacerbarse por enfermedades infecciosas como el VIH, la malaria, etc. Otra razón es presentar deficiencias genéticas como la talasemia, que afecta a los glóbulos rojos, o por una mutación en la hemoglobina, llamándose HbS.^{19,20}

La población más susceptible de sufrir anemia son las mujeres. Esto se debe a la menstruación y a que durante el embarazo la madre aporta hierro al feto.⁵ Además, la anemia es un factor de riesgo de la osteoporosis, siendo las mujeres las más afectadas por esta enfermedad.¹⁶

La anemia se combate con el uso de hematínicos, que son complejos de hierro con azúcares que presentan una buena absorción. Por ejemplo, el Fe(III) -fructosa o el gluconato ferroso.⁵ Además, se recomienda una dieta rica en carne y pescado, que contienen gran cantidad de hierro. También existen alimentos enriquecidos con sales ferrosas y férricas.¹⁸

Aun así, una deficiencia leve, debida a una dieta rica en lácteos, puede favorecer a ciertas poblaciones. Se han dado casos de tribus africanas que son resistentes a microorganismos patógenos. Esto se debe a que los microorganismos no pueden tomar el hierro para multiplicarse, impidiendo el desarrollo de la infección.⁷

7. Enfermedades asociadas a la deficiencia.

Las enfermedades asociadas a la deficiencia del hierro se conocen como hemoglobinopatías. Se dividen en dos grupos, las cualitativas, que comprenden la Hb S, Hb C y la Hb E, y se producen cuando se cambia un aminoácido de la estructura de la globina. Y las cuantitativas, que son mutaciones que resultan en un defecto en la síntesis de la alfa o beta globinas de la Hb A. Dependiendo cuál de las dos este afectada habrá beta-talasemia y alfa-talasemia.²¹

7.1. α -Talasemia.

Presenta dos formas principales, α^+ -talasemia y α^0 -talasemia. Esta diferenciación se debe a si uno o ambos de los genes de la alfa globina están reducidos en actividad o eliminados por una mutación. La primera tiene diferentes formas dependiendo de las mutaciones puntuales. Podrá pasar desapercibida si es heterocigótica, o producirá anemia hipocrómica si es homocigótica.

El conjunto heterocigótico de α^+ -talasemia y α^0 -talasemia resulta en la eliminación de los dos genes de la alfa globina. Estas mutaciones provocan la formación de una cadena beta más larga de lo normal, agrupándose en tetrámeros, que se denomina hemoglobina H. Son muy inestables por lo que precipitan en los glóbulos rojos, causando la hemoglobinopatía H. Se caracteriza por producir hemolisis y anemia.

El estado homocigótico de la α^0 -talasemia provoca la formación de tetrámeros de cadenas gamma. Se conoce como hemoglobina de Bart. Esta enfermedad provoca la hidropesía fetal que se caracteriza por la muerte del feto en el útero o del bebé nada más nacer.²²

7.2. B-Talasemia.

Se clasifican en tres tipos, mayor, intermedia y menor. Esta clasificación se hace en función de la gravedad de la anemia, el desequilibrio que haya entre beta globinas y alfa globinas y por último según los síntomas clínicos que presente.

La beta-talasemia menor suele provocar una anemia microcítica asintomática o incluso pueden tratarse de mutaciones silenciosas sin repercusión. La mayor suele presentar anemia grave en la infancia, que resulta en la necesidad de recibir transfusiones de por vida. Y la intermedia provoca anemia leve a moderada en un periodo más tardío de la vida, pudiendo necesitar transfusiones. La menor es heterocigótica, mientras que la intermedia y la mayor pueden ser hetero u homocigóticas.²²

El diagnostico de ambas se lleva a cabo mediante una evaluación de los genes de la alfa y beta globina y del estudio de los glóbulos rojos combinándolo con una electroforesis de la hemoglobina.

El tratamiento de estas enfermedades consiste en transfusiones sanguíneas. Aun así, no todas necesitan transfusiones diarias, pero si mensuales. Se dividirán en talasemias dependientes de transfusiones, y los talasemias no dependientes de transfusiones. Estas transfusiones contienen eritrocitos, suprimiendo la eritropoyesis ineficaz. A su vez se suelen realizar esplenectomías, llevado a cabo junto las transfusiones o como alternativa. Está comprobado que mejora la calidad de vida de los pacientes.²¹

8. Exceso de hierro.

El cuerpo humano presenta un problema a la hora de eliminar el exceso de hierro, este problema se debe a que no presenta ningún mecanismo para la eliminación del exceso de hierro. El principal afectado es el hígado, ya que es el órgano encargado de la homeostasis del hierro.²³

Los excesos de hierro se producen por varias causas, entre las que encontramos la sobrecarga de hierro debido al tratamiento de anemias y hemocromatosis hereditaria.²⁴ Estos hechos producen el aumento de la formación de radicales libres, produciendo daño en el ADN, en los lípidos y a las células. Estos daños sobre todo afectan al hígado, al corazón, al páncreas y al cerebro.²⁵

La hemocromatosis se produce debido a un aumento de los sitios de almacenamiento del hierro. Puede provocar principalmente cirrosis hepática, diabetes e hiperpigmentación cutánea.

El tratamiento consiste en el uso de quelantes por vía intravenosa que impiden la absorción de hierro, permitiendo su excreción. Además, se recomienda consumir ciertos alimentos que inhiben la absorción del hierro, como el té, el café y el vino tinto.¹⁸

4.3. ZINC

El zinc es un elemento muy difícil de detectar, por lo que se tuvieron diversas dificultades a la hora de definir sus funciones en el ser humano. Esto se debe a que presenta una configuración d^{10} , haciendo que sea incoloro y diamagnético. En la actualidad se conocen más de 300 sistemas enzimáticos que contienen zinc, siendo el metal con más metaloenzimas conocidas. Por este hecho se llegó a la conclusión de que este ion metálico es esencial para todas las formas de vida conocidas.

Es el único metal que participa en todos los tipos de enzimas conocidos. Participa en la conversión catabólica, apareciendo en polimerasas, ligasas, sintasas y transferasas. También participa en la degradación de ácidos nucleicos, lípidos y proteínas por medio de las hidrolasas. Además, presenta función estructural en muchas metalobiomoléculas como en la enzima alcohol deshidrogenasa y la aspartato transcarbamilasa.⁶

Por todo esto es evidente que el zinc reúne unas características únicas, que permiten una unión rápida del sustrato, la activación y disociación, favoreciendo una elevada actividad catalítica. Estas características son:

- Tiene un único estado de oxidación estable, Zn(II), no pudiendo participar en procesos redox.

- Actúa como ácido de Lewis. Debido al punto anterior este ion será preferido por los sistemas enzimáticos debido a la incapacidad de que se generen radicales libres. Además, es el ácido de Lewis más efectivo, seguido del cobre y del níquel.
- Debido a su configuración electrónica, d^{10} , tiene un efecto polarizante isotrópico, no teniendo preferencia por un número de coordinación determinado. Podrá presentar números de coordinación de cuatro, cinco y seis. Este hecho influye positivamente en la cinética de los procesos enzimáticos y facilita mucho su reactividad.
- Cuando presenta índices de coordinación de cuatro o cinco el agua puede entrar en la esfera de coordinación. De este modo el sustrato de la enzima se unirá al zinc sustituyendo a la molécula de agua o aumentando el índice de coordinación. Esto permite al zinc actuar como ácido de Lewis activando al sustrato a través de la polarización de uno de sus enlaces.
- A menor número de coordinación su fuerza ácida es mayor.⁷

Las principales enzimas en las que participa el zinc son la anhidrasa carbónica, la carboxipeptidasa, la fosfatasa alcalina, la alcohol deshidrogenasa y los dedos de zinc.²⁶

1. Anhidrasa carbónica.

Fue la primera metaloenzima del zinc descubierta. Está formada por una única cadena polipeptídica con 259 restos de aminoácidos y contiene un único ion zinc por molécula. La enzima presenta una esfera de coordinación tetraédrica, está formada por el ion zinc unido a tres residuos histidina y por una cuarta posición ocupada por una molécula de agua. Cataliza un reacción simple, pero de gran importancia para los seres vivos, como animales, plantas y bacterias. Esta reacción es la hidratación reversible del CO_2 en anión hidrogenocarbonato. Tomará parte en la fotosíntesis de las plantas durante la fijación, en la respiración celular, en la calcificación y en los procesos de regulación del pH.

Se han detectado en el ser humano siete isoenzimas. Esto se debe al proceso evolutivo de la enzima en diferentes tejidos y células. Se diferencian mediante números romanos, desde el I al VII. Estructuralmente son similares, pero presentan diferencias en sus propiedades catalíticas y en la unión de inhibidores. La más estudiada es la isoforma II. La encontramos en los glóbulos rojos y en varios tejidos. La reacción que catalizan es pH dependiente, en el caso de la isoforma II, a pH fisiológico, es capaz de acelerar la velocidad de hidrólisis en un factor de 10^7 .⁹

2. Carboxipeptidasa.

La carboxipeptidasa es una enzima hidrolasa. La más estudiada es la carboxipeptidasa A. Está formada por una única cadena polipeptídica compuesta por 307 restos de aminoácidos, además de un único átomo de zinc. La esfera de coordinación es tetraédrica y está fuertemente distorsionada. Presenta dos nitrógenos provenientes de residuos de histidina, un oxígeno proveniente de un residuo de ácido glutámico y un último oxígeno proveniente de una molécula de agua.

Se encuentra en el páncreas de mamíferos y peces además de en humanos. Su función consiste en facilitar la digestión de proteínas, lo cual ocurre en el duodeno de manera extracelular mediante la catálisis de la hidrólisis del enlace peptídico c-terminal de los

sustratos. Presenta mayor afinidad cuanto más hidrofóbico y voluminoso sea el aminoácido c-terminal, como la fenilalanina.^{12.}

Otra carboxipeptidasa conocida es la carboxipeptidasa G2. Es una proteína dimérica, en la que cada monómero presenta dos dominios, uno con el centro activo y otro encargado de la dimerización. Contiene dos átomos de zinc por centro activo que forman un puente con un aspartato y una molécula de agua. Además, se unen a un residuo de histidina y otro de glutamato, obteniéndose una esfera de coordinación tetraédrica. Esta proteína se encarga de la ruptura del folato, actuando sobre el c-terminal que pertenecerá a un glutamato. Los tumores usan el folato para desarrollarse, por lo que se pueden obtener fármacos con esta enzima para disminuir los niveles de folato inhibiendo el crecimiento de éstos.^{8.}

3. Fosfatasa alcalina.

Es una enzima perteneciente al grupo de las fosfatasas. Se pueden clasificar según presenten o no un ion metálico y según el pH en función de si son ácidas, como las del hierro, o alcalinas.

Las fosfatasas alcalinas están formadas por dímeros idénticos en el que cada cual contiene dos iones de zinc y uno de magnesio. Su actividad máxima se consigue en torno a pH 9-10. Su función consiste en la hidrólisis de fosfato monoésteres, aunque también podrá actuar como fosfotransferasa si está presente un aceptor de fosfato.^{6.}

Están presentes en mamíferos, apareciendo en forma de glucoproteínas que presentan diferentes isoformas en función del tejido en el que se encuentren, pudiendo ser el intestino, riñón, placenta y tejido óseo. Es muy difícil de estudiar debido a que se encuentra unida a la membrana plasmática de los diferentes tejidos. La forma de estudiarla fue mediante la bacteria *E. coli*, la cual, al ser soluble, presenta mayor facilidad. Lo bueno es que tanto la enzima de *E. coli*, como las enzimas de los mamíferos son muy similares tanto en estructura como en mecanismo de acción. Además, se podrá utilizar para la detección de diferentes enfermedades en el ser humano, mediante la medición de los niveles de fosfatasa alcalina en plasma.^{7.}

4. Alcohol deshidrogenasa.

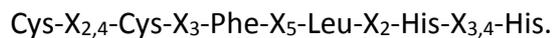
La alcohol deshidrogenasa pertenece al grupo de enzimas oxido-reductasa. Se encarga de la oxidación de alcoholes primarios y secundarios transformándolos en los correspondientes aldehídos y cetonas. Está formada por un dímero constituido por dos subunidades idénticas entre sí. Cada una de ellas contiene dos átomos de zinc, uno es catalítico y el otro es estructural. Además, presenta un sitio de unión para el cosustrato. La esfera de coordinación es tetraédrica, el zinc se encuentra unido al nitrógeno de una histidina, al azufre de dos cisteínas y la cuarta posición se encuentra ocupada por una molécula de agua.^{10.}

Esta enzima se ha estudiado mucho debido a que forma parte del metabolismo del alcohol en el hígado. Además, metaboliza otros alcoholes naturales y otros muy tóxicos como el metanol. Está demostrado que enfermedades como la cirrosis hepática están provocadas por alteraciones en el metabolismo del zinc. Se creía que era una enzima simple, pero a día de hoy se sabe que hay un gran número de isoenzimas, las cuales se agrupan en tres grupos. La clase I, que se encarga de metabolizar etanol y alcoholes superiores, suponen en torno al 80% de las enzimas del hígado humano. La clase II, solo metaboliza etanol, pero con una actividad

entre 20-40 veces menor que la primera clase. Y, por último, la clase III, que presenta una baja actividad frente al etanol.^{6.}

5. Dedos de zinc.

Los dedos de zinc son unas proteínas que tienen la capacidad de reconocer unas secuencias determinadas de DNA, alrededor de 50 pares de bases, y que además son necesarias para la activación y regulación de la transcripción genética. Están constituidas por 30 aminoácidos, de los cuales alguno está coordinado a un ion de zinc. La función del zinc es estructural, se encarga de controlar el plegamiento y la conformación de la proteína. Presenta conformación tetraédrica, al estar unido a restos de cisteína e histidina y alguna vez a glutamato y aspartato. La secuencia de aminoácidos típica es:



Los aminoácidos unidos al zinc forman una estructura similar a un dedo, de ahí su nombre. Estos se unen a través de hélices cortas, generando un efecto cooperativo. Una vez formadas estas unidades los dedos de zinc estarán listos para interactuar con el DNA.^{12.}

6. Metabolismo del zinc.

El zinc se excreta casi en su totalidad por heces, por lo que se tiene que aportar mediante alimentos diariamente^{9.} Es absorbido en su gran mayoría en el intestino delgado. En este proceso interviene un transportador de zinc específico llamado Zip4 facilitando la absorción al interior de los enterocitos. Después, el zinc es transferido al plasma gracias a unos transportadores específicos conocidos como ZnT, quedando retenido en la albúmina sérica. Seguido a esto, es incorporado a los diferentes tejidos. Los órganos que acumulan el zinc son el hígado, el riñón, el páncreas y huesos, siendo el hígado el órgano central de su metabolismo. Este órgano posee la metalotioneína, la cual almacena y transporta el zinc. Aunque el zinc se excreta sobre todo por vía fecal, hay un pequeño porcentaje que lo hace por vía urinaria y biliar.^{26.}

La homeostasis de zinc está controlada por 14 transportadores que incrementan el zinc citoplasmático, son los conocidos como Zip (1-14). También nos encontramos 10 transportadores que disminuirán el zinc citoplasmático, los conocidos como ZnT (1-10). Algunos se encuentran en la superficie de la membrana plasmática, otros dentro de la mitocondria, del aparato de Golgi o del aparato retículo endoplasmático. Todos juntos regulan la homeostasis del zinc, tanto a nivel tisular, nivel celular y nivel intracelular.

Es un elemento muy importante para el desarrollo y crecimiento del ser humano. Se encuentra involucrado en la química y fisiología del sistema nervioso y del cerebro, además de ser esencial para los procesos de reconstitución de tejidos.^{27.}

7. Deficiencia zinc.

Se necesita una toma diaria de entre 15 a 20mg, de los cuales solo la mitad será absorbida. La deficiencia del zinc es una de las deficiencias de micronutrientes más extendidas en el mundo, pero no se reparte por igual. La comida de los países desarrollados contiene suficiente zinc para alcanzar las cantidades diarias recomendadas. El problema se encuentra en los países en

desarrollo, donde sus dietas son basadas en vegetales, como el trigo, que tienen gran proporción de fitatos y fosfatos orgánicos, que quelatan el ion de zinc impidiendo su absorción. Se cree que hay dos mil millones de personas en riesgo de tener deficiencia de zinc y un tercio de la población vive en zonas con gran riesgo de sufrirla. También hay casos en los que los niveles de zinc disminuyen por procesos inflamatorios o de infección. Esto se debe a que se aumenta el uso del zinc y la pérdida de él.^{19,28.}

Los grupos con mayor riesgo de sufrir una deficiencia son: los niños, los cuales necesitan mayor cantidad de zinc que las niñas en la etapa de crecimiento. También, aquellos niños que hayan tenido bajo peso al nacer y los alimentados mediante amamantamiento.^{29.}

Esta deficiencia provoca una gran carga de enfermedades. Entre las consecuencias que produce encontramos, disminución del crecimiento en orden para mantener la funcionalidad de los tejidos, dermatitis, deterioro de la inmunidad, la atrofia testicular, lesiones en la piel, bajo apetito, pérdida de pelo corporal, riesgo de osteoporosis.^{16.}

Las tres enzimas más afectadas son la fosfatasa alcalina, la carboxipeptidasa y la timidina quinasa. La forma más sencilla de detectar la deficiencia del zinc es mediante la medición de la concentración de zinc en plasma. También se podrá detectar midiendo la concentración de zinc en los eritrocitos y en el pelo. O mediante la medición de la actividad de las enzimas ya nombradas.

La forma de revertir esta deficiencia consiste en suplementos dietéticos, como el $ZnSO_4$. También se busca añadir a los productos alimenticios típicos los minerales y vitaminas que suelen estar en deficiencia. La toma de cantidades adecuadas de zinc disminuye las probabilidades de sufrir infecciones, diarreas y neumonía. También es necesario para un adecuado crecimiento y desarrollo. Y además disminuye la morbilidad y mortalidad infantil.^{28,29.}

8. Enfermedades asociadas a la deficiencia del zinc.

La enfermedad más característica causada por la deficiencia del zinc es la acrodermatitis enteropática. Es una enfermedad genética causada por la mutación del gen SLC39A4, que codifica el transportador Zip4. Esto resulta en la incapacidad del organismo para absorber el zinc a nivel del intestino delgado. Es una enfermedad rara, debido a que solo aparece en 1 niño por cada 500000. Y no tiene ningún factor de predisposición relacionado con la raza o el sexo.

Las manifestaciones clínicas de esta enfermedad son muy variadas, esto se debe a la gran diversidad de funciones que lleva a cabo el zinc en el cuerpo humano. Cursa con placas rosas escamosas eccematosas que pueden derivar a placas vesiculares, pustulares, bulbosas o descamativas. Se expanden por la extremidades, por la zona anogenital y por la zona perioral del rostro. A su vez presentan quelitis angular, que consiste en una lesión inflamatoria de la comisura labial. Es una manifestación típica de la etapa temprana de la enfermedad, suele estar seguida por la paroniquia, que es una infección de la piel que se encuentra alrededor de las uñas.^{29,30}

Si no se trata a los pacientes las lesiones de la piel estas van evolucionando en erosiones, pudiéndose producir alopecia generalizada y diarrea. Esto puede desencadenar un retraso en el crecimiento, retraso mental, poca capacidad de curación de heridas, anemia, fotofobia, anorexia, hipogonadismo en chicos, retraso de la pubertad e hipogeusia. Finalmente, las heridas pueden ser infectadas por la bacteria *Candida albicans*.

El diagnóstico consiste en observar los síntomas antes descritos, además de medir los niveles de zinc en plasma, eritrocitos y pelo. También se puede medir la actividad de las enzimas de las que forma parte.²⁶

El tratamiento consiste en la suplementación de zinc, se comienza con la toma diaria de 3mg/kg de zinc elemental.³⁰ Algunos pacientes quizá puedan necesitar más cantidad para normalizar sus defectos genéticos, por eso, se monitoriza el tratamiento cada 3-6 meses mediante la medición de los niveles de zinc en plasma y la actividad de las enzimas relacionadas. La mejora de los síntomas es rápida, suele apreciarse en días o como mucho semanas, incluso antes de que los niveles de zinc se normalicen. Aun así, hay que tener mucho cuidado, el zinc puede tener efectos adversos como náuseas, vómitos, irritación gástrica y hemorragias gástricas. Además, la sobredosis de zinc puede provocar fallo multiorgánico.²⁶

5. CONCLUSIÓN

EL cobre, el hierro y el zinc presentan un papel esencial en el ser humano y en la gran mayoría de los organismos existentes. Forman parte de una gran cantidad de proteínas y enzimas, llevando a cabo funciones importantísimas para estos.

Por lo tanto, un desequilibrio en el metabolismo de estos puede desencadenar consecuencias fatales. Las deficiencias que se produzcan por una alimentación pobre se podrán solventar mediante suplementación de dicho elemento. En cambio, las relacionadas con factores genéticos son muy difíciles de tratar, únicamente se posee el tratamiento sintomático, pero no la cura, obligando a llevar un estricto control de la enfermedad para facilitar la vida del paciente.

6. BIBLIOGRAFÍA.

1. Wolfgang Maret. The metals in the Biological Periodic System of the Elements: Concepts and Conjectures. MDPI. 2016;17(66):1-7.
2. Preeti Tomar Bhattacharya, Satya Ranjan Misra, Mohsina Hussain. Nutritional Aspects of Essential Trace Elements in Oral Health and Disease: An Extensive Review. Scientifica. Vol. 2016, Article ID 5464373, 1-12.
3. Prashanth L, Kattapagari KK, Chitturi RT, Baddam VR, Prasad LK. A review on role of essential trace elements in health and disease. J NTR Univ Health Sci 2015;4:75-85.
4. Liudmila Feoktistova Victorava, Yulia Clark Feoktistova. El metabolismo del cobre. Sus consecuencias para la salud humana. Medisur. 2018;16(4):579-587

5. Zeynep Tümer, and Lisbeth B. Møller. Menke disease. *EJHG*. 2010;18:511–518.
6. Enrique J. Baran. *Química Bioinorgánica*. Madrid. McGraw-Hill; 1995.
7. Juan Faus, Enrique García-España, José Moratal. *Introducción a la Química bioinorgánica*. Madrid. SINTESIS; 2003
8. Catherine E. Housecroft, Alan G. Sharpe. *QUIMICA INORGANICA*. 2nd ed. Madrid: Pearson; 2006.
9. J. Sergio Casas, Virtudes Moreno, Angeles Sánchez, José L. Sánchez, José Sordo. *Química Bioinorgánica*. Madrid. SINTESIS; 2002.
10. Antonio Doadrio. *Química Bioinorgánica*. Madrid. COPYRECORD; 1984.
11. Miroslava Pavelková, Jakub Vysloužil, Kateřina Kubová, David Vetchý. Biological role of copper as an essential trace element in the human organism. *Čes. slov. Farm* 2018; 67,143–153.
12. Wolfgang Kaim, Brigitte Schwederski. *Bioinorgani Chemistry: Inorganic Elements in the Chemistry of Life An Introduction and Guide*. Chichester. WILEY; 1999.
13. Stephen J. Lippard, Jeremy M, Berg. *Principles of Bioinorganic Chemistry*. Mill Valley. University Science Books; 1994.
14. Jing Liu, Saumen Chakraborty, Parisa Hosseinzadeh, Yang Yu, Shiliang Tian, Igor Petrik, Ambika Bhagi, and Yi Lu. *Metalloproteins Containing Cytichrome, Iron-Sulfur, or Redox Centers*. *ACS* 2014;114:4366–4469.
15. P. Fister, J. Rakuš, Z. Renner Primec, B. Gnidovec Stražičar. Menkes kinky hair disease (Menkes syndrome). A case report. *APA* 2006;15(3):126-130.
16. Jianmao Zheng, Xueli Mao, Junqi Ling, Qun He, Jingjing Quan. Low Serum Levels of Zinc, Copper, and Iron as Risk Factors for Osteoporosis: a Meta-analysis. *Springer* 2014;160:15–23
17. Araujo CL, Vihko PT. Structure of Acid Phosphatases. *Methods Mol Biol* 2013;1053:155-166.
18. L. Toxqui, A. De Piero, V. Courtois, S. Bastida, F. J. Sánchez-Muniz, M.ª P. Vaquero. Deficiencia y sobrecarga de hierro; implicaciones en el estado oxidativo y la salud cardiovascular. *Nutr Hosp*. 2010;25(3):350-365.
19. Stephen J. Lippard. *Metals in Medicine*. Mill Valley, CA: University Science Books; 1994. p. 505-583.
20. Robert R. Crichton. *Biological Inorganic Chemistry*. 2nd Edition. Amsterdam: Elsevier; 2012. p. 415-432.

21. Elliott Vichinsky. Non-transfusion-dependent thalassemia and thalassemia intermedia: epidemiology, complications, and management. *Current Medical Research and Opinion* 2016;32(1):191-204.
22. Ali T Taher, David J Weatherall, Maria Domenica Cappellini. Thalassaemia. *The Lancet* 2013;391:155-167.
23. Gautam Rishi, V. Nathan Subramaniam. The liver in regulation of iron homeostasis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2017;313:157–165.
24. Som Dev, Jodie L. Babitt. Overview of Iron Metabolism in Health and Disease. *Hemodial Int.* 2017;21(1):1-23.
25. Marianne Wessling-Resnick. Excess iron: considerations related to development and early growth. *Am J Clin Nutr* 2017;106(1):1600-1604.
26. Emanuel Maverakis, Maxwell A. Fung, Peter J. Lynch, Michelle Draznin, Daniel J. Michael, Beth Ruben, and Nasim Fazel. Acrodermatitis enteropathica and an overview of zinc metabolism. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:116-24.
27. Martina Maywald, Inga Wessels and Lothar Rink. Zinc Signals and Immunity. *J. Mol. Sci.* 2017;18(2222):1-34.
28. Dogus Vuralli, Leyla Tumer, Alev Hasanoglu. Zinc deficiency in the pediatric age group is common but underevaluated. *World J Pediatr* 2017;13(4):360-366.
29. Sumit Sahni, Dong-Hun Bae, Patric J. Jansson, Des R. Richardson. The mechanistic role of chemically diverse metal ions in the induction of autophagy. *Elsevier* 2017;119:118-127.
30. Taiho Kambe, Kazuhisa Fukue, Riko Ishida and Shido Miyazaki. Overview of Inherited Zinc Deficiency in Infants and Children. *J Nutr Sci Vitaminol* 2015;61:44-46.