

ÇİNKONUN YAŞAMSAL FONKSİYONLARI VE ÇİNKO METABOLİZMASI İLE İLİŞKİLİ GENLER

Tuğba Belgemen* ❖ Nejat Akar*

ÖZET

Çinko, organizma için esansiyel bir mineraldir. Hücrelerin yapısal ve fonksiyonel bütünlüğü için kritik rol oynar. Gen ekspresyonu ve büyümede fonksiyonları vardır. UV radyasyondan korur, yara iyileşmesini kolaylaştırır, immün ve nöropsikiyatrik fonksiyonlara katkıda bulunur, kanser ve kardiyovasküler hastalık riskini azaltır. Bu derlemede şu ana kadar saptanmış çinko metabolizmasında sorumlu olduğu düşünülen insan genleri ve çinkonun organizma için yaşamsal fonksiyonları ana hatlarıyla ortaya konmuştur.

Anahtar Kelimeler: Çinko, Akrodermatitis Enteropatika, Metallothioneinler, İnsan, Gen

SUMMARY

The Genes Involved In Zinc Metabolism

Zinc is an essential mineral for the organism, is critical for the functional and structural integrity of cells. It has functions in gene expression and growth, protects against UV radiation, enhances wound healing, contributes to immune and neuropsychiatric functions and decreases the relative risk of cancer and cardiovascular disease. In this review the human genes involved in the zinc metabolism and the vital functions of zinc for the organism have been summarized.

Key Words: Zinc, Acrodermatitis Enteropathica, Metallothioneins, Human, Gene

Canlılarda hücrelerin proliferasyon, replikasyon ve farklılaşması için aminoasitler, glukoz, yağ asitleri ve vitaminler yanında minerallere de ihtiyaç vardır. Çinko, organizma için esansiyel bir mineraldir. Optimal sağlık için her gün belirli bir miktar alınması gereken biyolojik bir eser elementtir (1). Tüm organlar, dokular ve vücut sıvılarında yer alır. Önemli proteinlerin yapısına girer. Enzimlerin aktif bölgelerine bağlanır, katalitik bölgelerinde anahtar rol oynar. İntraselüler bir düzenleyici olup, moleküler etkileşimlerde proteinler için yapısal destek sağlar. Biyolojik membranların ve iyon kanallarının stabilitesini ve bütünlüğünü korur. Nükleik asit veya diğer gen düzenleyici proteinlerde yapısal element olarak rol oynar. Redoks aktivitesinin olmaması nedeniyle bağlandığı proteini dayanıklı hale getirir. Karbonhidrat, protein, lipid, nükleik asit, hem sentezi, gen ekspresyonu, üreme ve embriyogenezde de görevleri vardır (1,2).

Besinlerle alınan çinkonun %15-30'u duodenumdan emilir, %70'i dışkı ile atılır. İdrar ve ter yoluyla da bir miktar kayıp vardır. Metabolizmasında başlıca rol oynayan organ karaciğerdir (3).

Çinko eksikliği, büyümenin hızlı olduğu dönemler, hamilelik, pretermlik ve yaşlılık gibi fizyolojik nedenlerle olabildiği gibi karaciğer hastalıkları, malabsorbsiyon sendromları ve uzun süre parenteral beslenme gibi patolojik nedenlerle de olabilir (3).

Diyetle alım azlığı, luminal (intestinal), mukozal ve sistemik faktörler çinko eksikliğinin ekzojen nedenleridir (1).

Bazı besinler, vitaminler ve mineraller çinko emilimini etkileyerek çinko eksikliği veya fazlalığına neden olabilirler. Fitatlar, fosfatlar, lifli besinler, kalsiyum, oksalat, bakır, kadmiyum, inorganik demir, kalay ve toprak çinko emilimini azaltırken; proteinler, şarap, metiyonin, D vitamini

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD

ni, B6 vitamini ve D-penisilamin emilimini artırır (3).

Çinko eksikliğinde, büyüme-gelişme geriliği, hipogonadizm, hepatosplenomegali, parakeratoz, alopesi, yara iyileşmesinde gecikme, konjenital anomaliler, intrauterin büyüme geriliği, enfeksiyonlara duyarlılıkta artma, bozulmuş nörofizyolojik performans ve koku-tat duygusu bozukluğu gibi klinik bulgular ortaya çıkar (3).

Akrodermatitis enteropatika

İnsanda çinko metabolizmasında primer bir defekt sonucu ortaya çıkan tek kalıtsal hastalıktır, oldukça nadir görülür. Otozomal resesif geçiş paterni gösterir. Tüm vücut çinko depolarının boşaldığı ağır bir çinko eksikliği vardır. Tüm organ sistemleri etkilenebilir. Semptomlar nonspesifiktir ve sıklıkla farkedilmez. İştahsızlık, ağır çinko eksikliğinin en erken semptomlarından. İştahsızlığı, koku ve tat duygusu bozukluğu, kişilik değişiklikleri ve kognitif fonksiyonlarda azalma izler. Simetrik akral ve sirkumorifisyal dermatit, ishal, jeneralize alopesi, gelişme geriliği, hipogonadizm, emosyonel değişiklikler, irritabilite, tremor, depresyon, blefarit, konjunktivit, fotofobi ve/veya korneal opasiteler gibi göz bulguları, immün fonksiyonlarda azalma, enfeksiyonlara duyarlılık artışı ve ölüm ortaya çıkan klinik bulgularıdır. Çinkonun intestinal emiliminde azalmanın bu genetik hastalıktan sorumlu olduğu, çinko spesifik membran taşıyıcılarında intrensek intestinal defekt sonucu duodenum ve jejenumdaki ince barsak mukozasında aktif çinko transportunda bir defekt ortaya çıktığı düşünülmektedir (2,4).

Son yıllarda çinko metabolizmasında sorumlu olduğu düşünülen bazı insan genleri saptanmıştır. Bu genler metallothioneinler, ZNT4 (SLC30A4), ZIP gen ailesi ve Zinc finger proteindir (1,5-9). Amacımız çinko ile ilişkili bu genleri tanıtmak ve çinkonun organizmanın yapıtaşında ve bazı hastalıkların patogenezindeki önemini bir kez daha vurgulamaktır. Bu genleri tanımak, klinisyenleri çinko ve çinko ile ilişkili genlerden klinikte nasıl faydalanılabileceklerine dair düşünmeye sevkedecek ve yeni araştırmalara ışık tutacaktır.

1) Metallothioneinler (MT'ler) : Sisteinden zengin, düşük molekül ağırlıklı, metal bağlayıcı proteinlerdir. Kadmiyum, civa, çinko gibi ağır met-

aller, oksidatif stres, IL-1, interferon, iyonize radyasyon, hormonlar (glukokortikoidler), organik çözücüler (etanol, hekzan) ve antikanser ajanlar gibi uyarılarla ekspresyonları artar (5,6). Radyasyon, lipid peroksidasyonu, antikanser ajanların neden olduğu oksidatif stres ve hiperoksi durumları gibi değişik formlardaki oksidatif hasara karşı dokuları korurlar.

MT-1, MT-2, MT-3 ve MT-4 olmak üzere dört metallothionein vardır:

MT-I ve MT-II hemen hemen her dokuda eksprese olurlar (6). Potansiyel homeostatik mekanizmalarının kataliz, depolama, detoksifikasyon ve immün sistemin regülasyonu olduğu düşünülmektedir (5).

MT-III nöron proliferasyonunu inhibe eden ve sadece beyinde eksprese olan bir izoformdur. Ancak nonspesifik olarak tüm hücrelerin proliferasyonunu inhibe ettiği düşünülmektedir. MT-IV çok katlı yassı epitelin diferansiyasyonunu indükleyen bir proteindir. Spesifik olarak dil ve deri gibi epitelyal hücrelerde eksprese olur (6).

Metallothioneinlere bağlı haldeki çinko; kadmiyum, bakır ve civa gibi ağır metallerle bağlı toksisiteyi azaltır. İntraselüler metal homeostazı sağlar, oksidatif stresten korur, apoptozisi önler. Çinko konsantrasyonu metallothionein indüksiyonu ile artar (5).

2) Zinc finger protein: Zinc finger protein, transkripsiyonda görevli olan TF-III A (transkripsiyon faktör IIIA)'da çinkonun yerleştiği bölgedir. DNA çift heliksinin büyük oluşuna yerleşir ve DNA bazları ile temasa geçer. Nükleik asitler ve diğer regülatör proteinlerde yapısal olarak görev alır. Transisyon metalleri ile gen regülasyonu arasında köprü görevi yapar. Nükleik asit polimeraz ve süperoksit dismutazın yapısında yer alır. DNA'da özgün bağlanma bölgesine bağlanarak gen regülasyonunda görev alır (1).

Gfi-1B zinc finger protein: Eritroid seriye özgü gen ekspresyonunu modüle ederek eritroid hücre büyümesinde önemli bir düzenleyici olarak görev yapar. Eritropoez sırasında transkripsiyonu düzenler. İmmatür eritroblastların proliferasyonunu destekler. Hematopoetik kök hücre ve megakaryositer seri gelişiminde potansiyel rol alıp normal eritropoezi sağlar (10).

3) SLC30A4=ZNT4: Çinkonun hücrenel transportunda görevli olan bu proteinin geni 15q15-q21'de lokalizedir. Akrodermatitis enteropatikalı 10 ailede insan SLC30A4 geninin mutasyonel analizi gerçekleştirilmiştir. Bu geni taşıyan bireylerin akrodermatitis enteropatikaya aday bireyler olabileceği öngörülmüştür (7).

4) hZIP4 (human ZIP4) = SLC39A4: Ortadoğu'lu çocuklarda akrodermatitis enteropatikaya aday bölge olduğu düşünülen 8q24 üzerindeki 3,5-CM bölgesinde SLC39A4 geni tespit edilmiştir. Bu gen histidinden zengin, çinko alım proteini olarak görev yapan, transmembran protein ailesinin üyesi olan ve hZIP4 olarak adlandırılan bir proteini kodlamaktadır. Bu genin fare enterositlerinin apikal membranında eksprese olduğu gösterilmiştir. hZIP4, çinkonun intestinal emiliminden sorumlu bir proteindir. Akrodermatitis enteropatikalı 8 ailede insan SLC39A4 geninde mutasyon gösterilmiş ve bu hastalığın patogenezinde rol oynadığı düşünülmüştür (4,8).

Çinko hücrelerin içine veya dışına bir seri taşıyıcı protein aracılığıyla hareket ettirilir. Bu taşıyıcı proteinler ortamdan çinkoyu temin ederler, hücreleri çinko toksisitesinden korurlar ve metabolik işlevler için yeterli miktarda çinko elde edilmesini sağlarlar. Bilinen iki çinko taşıyıcı protein vardır:

1. ZIP ailesi: Çinkoyu hücre içine alma görevleri vardır. İnsanda 12 adet ZIP kodlayan gen gösterilmiştir.

2. ZnT4 ailesi: Çinkoyu hücre dışına serbest bırakma veya internal olarak sekestrasyonda görevlidirler (9).

Çinko eksikliğinde ortaya çıkan klinik durumlar ve genlerle ilişkisi:

A. DNA SENTEZİ: DNA sentezi için hücre siklusunun G1 II. fazında çinkoya gereksinim vardır. DNA sentezinde rolü olan bazı enzimlerin sentezi için çinko gerekmektedir. DNA sentezi için majör enzim olan DNA polimerazın aktivitesi için çinko esansiyeldir. Çinko eksikliği gösteren rat embriyolarında DNA polimeraz aktivitesi kontrollere göre düşük bulunmuştur. Diğer bir enzim, Timidin kinaz ise DNA sentez yolunda bir DNA prekürsörü olarak görev yapar. Çinko eksikliği gösteren ratlarda timidin kinaz aktivitesinin

azaldığı ve ancak çinko verildikten sonra düzeldiği görülmüştür (1). Diyete bağlı çinko eksikliğinin DNA sentezini bozarak gelişme geriliğine neden olduğu çok iyi bilinmektedir. Defektif DNA sentezinin, maternal çinko eksikliğinde görülen konjenital malformasyonlardan sorumlu olabileceği düşünülmektedir (1).

B. RNA SENTEZİ: RNA polimeraz, intrinsek çinko varlığında RNA içindeki dört ribonükleozidin de polimerizasyon reaksiyonunu katalize eder. Çinko eksikliği hücrelerin total RNA içeriğini değiştirmez fakat mRNA sentezinin kompozisyonunu değiştirir (1).

C. APOPTOZİS: Bir dokunun büyüklüğü hücre çoğalması ve ölümü arasındaki dengeye bağlıdır. Birçok hücre kendi ölümünü programlanmış hücre ölümü veya apoptozis denilen genetik bir işlemle kontrol eder. Çinko fazlalığının apoptozisi inhibe ettiği, çinko eksikliğinin ise uyardığı gözlenmiştir (11).

Çinkonun apoptozisten koruma mekanizmaları;

1) Programlanmış hücre ölümünde önemli bir mekanizma olan oksidatif stresten korur.

2) Demir veya diğer toksik metallerin sisteine bağlanmasını ve protein veya DNA bağlayan elementleri okside etmelerini önler. Böylece nükleer faktörleri oksidasyondan korur.

Okside olarak inaktive olan P53 tümör süpresör geninin oksidasyonunu engeller. Apoptozisin geç fazında görevli olup DNA'nın nükleozomlara bölünmesinden sorumlu olan Ca-Mg bağımlı endonükleazı inhibe eder (11).

D. ÇINKO VE ANTIOKSİDAN SİSTEMİK ETKİLER: Çinkonun serbest radikal oluşumu ve oksidatif stresten koruyucu rolü vardır. Oksidatif hasarın neden olduğu kütanöz ve romatolojik inflamatuvar hastalıklar, alkolizm, karaciğer sirozu ve kardiyovasküler hastalıkların patogenezinde rol oynar. Çinko antioksidan etkilerini 2 mekanizma ile sağlar:

1. Redoks stabil olan çinko, kritik selüler ve ekstraselüler bölgelerde demir ve bakır gibi redoks reaktif olan metallerin yerine geçer.

2. Serbest radikallerden koruyan, sülfidridlerden zengin proteinler olan metallothioneinlerin sentezini indükler.

Çinko antioksidan etkili bir enzim olan süperoksit dismutazın ve dokuları serbest radikallerin zararlı etkilerinden koruyan metallothioneinlerin yapısında yer alır (2).

E. ENFEKSİYONLARA DUYARLILIK ARTIŞI:

Antijen uyarısına humoral yanıtta azalma, timus, lenf bezleri ve dalak hipoplazisi çinko eksikliğinde ortaya çıkan immün sistem defektleridir (3). Çinko eksikliğinde lenfopeni, T lenfosit ve doğal öldürücü hücre aktivitesinde, IL-2 ve TNF-alfa üretiminde ve serum timulin aktivitesinde azalma tespit edilmiştir (1).

F. NÖROANATOMİK GELİŞİMSEL ANOMALİLER: Nestin, nöral kök hücreler ve genç nöronlarda yer alan ara filamentöz bir proteindir. Maternal çinko eksikliğinin, fetal fare beyinlerindeki nestin düzeylerini azaltarak nöroanatomik ve davranışsal anomalilere neden olduğu gösterilmiştir (12). Çinko eksikliği olan farelerde oksidatif strese rağmen beyin MT-I ve MT-III mRNA ekspresyonunun artmadığı görülmüştür (13).

G. KONJENİTAL MALFORMASYONLAR:

Çinko, normal fetal büyüme ve gelişim için esansiyeldir. İkiyüzden fazla enzim, protein, hormon ve nöropeptidin yapısında yer alır. Transkripsiyonu artırır, hücre bölünmesi, büyüme ve farklılaşma için gereklidir (14). Ağır çinko eksikliği embriyotoksik ve teratojendir, fatal anormal fetal gelişime neden olur. Yapılan fare deneylerinde gebe farelerde MT-I ve MT-II gen ekspresyonunun reproduktif başarıyı artırdığı gösterilmiştir (15).

Nöral tüp defektleri Türkiye’de her 1000 canlı doğumdan 4-5’inde ortaya çıkmakta, çocukluk çağı morbiditesi ile fetal ve infant mortalitesini artırmaktadır (16). Bir çok nöral tüp defektinin sebebi bilinmemekle birlikte, düşük maternal sosyoekonomik düzey, yetersiz folat ve metiyonin alımı, artmış beden kitle indeksi ve yetersiz çinko alımı gibi maternal nütrisyonel faktörler suçlanmaktadır. Kısa bir süre için bile olsa yetersiz maternal çinko alımı, dolaşımdaki çinko düzeylerinde azalmaya ve gelişen fetüste nöral tüp gelişimi aşamasında bu eser elementin kullanılmasının azalmasına neden olmaktadır. Hem hayvanlarda hem de insanlarda yetersiz çinko alımı nöral tüp defekti ile ilişkili bulunmuştur. Laboratuvar hayvanlarında 1-2 gün ciddi düzeyde azalmış çinko alımının, erken ges-

tasyon döneminde nöral tüp defekti gelişimine neden olduğu gösterilmiştir. İnsanlarda, çinko metabolizmasının oldukça nadir görülen bir genetik bozukluğu olan akrodermatitis enteropatikalı kadınlarda nöral tüp defekti riski oldukça artmıştır. Ekolojik nedenlerle kronik çinko alım eksikliği olan Mısır ve Orta Doğu’da nöral tüp defekti prevalansının arttığı bilinmektedir (14).

H. BÜYÜME VE GELİŞME GERİLİĞİ: DNA sentezinde rol oynayan çinko normal büyüme ve gelişme için esansiyeldir (1). Bilindiği üzere iştahsızlık çinko eksikliğinde ilk ortaya çıkan semptomlardandır. Glukopruvik uyarı, besin alımını ve karbonhidrat seçimini artırır. Fare deneylerinde çinkodan fakir diyetin üçüncü gününde iştahsızlık gelişmiş ve 2-Deoksi-D-glukoz uyarısı sonrası besin alımının artmadığı gözlenmiştir. Bu duruma çinko eksikliği sırasında kan glukoz konsantrasyonunu algılama yeteneğinde azalmanın sebep olduğu öngörülmektedir (15).

Organizma için anabolizan bir hormon olan insülinin en önemli yapıtaşlarından birini çinko oluşturur (5).

I. ÇİNKO VE ANEMİ: Çinko hem sentezinde görevli olan alfa-aminolevülinik asit dehidrataz enzim aktivitesinde katalitik rol oynar (1). Daha öncede bahsedilen Gfi-1B zinc finger protein normal eritropoez için gerekli bir proteindir (10).

J. ÇİNKO VE ISHAL: Üroguanilin natriüretik bir peptid hormondur. Kistik fibrozis transmembran iletim regülatörünü aktive eden, barsaklardaki sıvı dengesini değiştiren ve sekretuar ishale neden olan guanilat siklaz C için endojen bir liganddır. Çinko eksikliği olan farelerin incebarsaklarında preproüroguanilin mRNA’nın 2,5 kat artmış olduğu tespit edilmiştir. E.Coli’nin ısıya dirençli enterotoksini de aynı guanilat siklaz C’yi bağlayarak sekretuar ishale neden olur. Bu da çinko eksikliğinin barsaktaki üroguanilin seviyesini artırarak ishale neden olduğunu veya mevcut olan ishali artırdığını düşündürmektedir (17).

K. ÇİNKO VE GÖRME BOZUKLUKLARI: Çinko retinol bağlayıcı protein transkript düzeylerinde artışa ve plazma retinol düzeyinde azalmaya neden olur. Konjunktivit, blefarit, korneal ödem, keratomalazi çinko eksikliğinde görülen oküler anomalilerdir.

Metallotiyoneinler, gözde esas olarak retinal pigment epitel hücrelerinde ve retinanın fotoreseptör tabakasında lokalize olmakta ve antioksidan olarak görev yapmaktadırlar. Retinal pigment epitel hücre sitoplazmalarında düşük çinko düzeyi ile yaşla ilişkili maküler dejeneresans arasında korelasyon saptanmıştır. İnsan donörlerden elde edilen hücrelerde yaş ilerledikçe metallotiyonein ve katalaz düzeylerinde azalma olduğu gösterilmiştir (18).

L. ÇINKO VE KOKU-TAT DUYUSU BOZUKLUKLARI: Çinko eksikliği koku ve tat duyusu bozukluğuna neden olur, fakat bu fenomenin altında yatan moleküler mekanizmalar hakkında çok az bilgi vardır. Diyetteki çinko eksikliğinin fare olfaktör epitelini destekleyici hücrelerinde antioksidan bir enzim olan Glutatyon S-transferaz ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir (19).

Ayrıca MT-IV çok katlı yassı epitelin diferansiyasyonunu indükleyen bir genidir. Dil epitelyal hücrelerinde spesifik olarak eksprese olur (6).

M. ÇINKO VE DERİ: Deri ve ekleri çinkodan zengindir. Yaklaşık olarak tüm vücut çinkosunun %20'si deride yer alır. Çinko deride epidermis tabakasında dermise göre 5-6 kat daha fazla bulunur (2). Büllöz püstüler dermatit, alopesi, parakeratoz ve yara iyileşmesinde gecikme çinko eksikliğinde gözlenen deri bulgularıdır (1). Antioksidanlar deri sağlığında kritik bir rol oynarlar. E ve C vitamininin derideki antioksidan etkileri iyi bilinmektedir. Çinkonun derideki antioksidan etkileri ile ilgili çalışmalar yeni gündeme gelmiştir. Divalan çinko iyonları şeklindeki topikal çinko preparatlarının iyi bir fotoprotektif antioksidan etki sağladığı bildirilmiştir. Çinko UV radyasyondan korur, yara iyileşmesini hızlandırır (2).

Daha önce de bahsedilen MT-IV, deri epitelyal hücrelerinde spesifik olarak eksprese olan bir metallotiyoneindir (6).

N. ÇINKO VE KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR: Çinko, endotelial bütünlüğün sağlanmasında kritik ve koruyucu bir elementtir. Endotel hücre fonksiyonunda oksidatif strese yanıt olarak ortaya çıkan olayları inhibe ettiği ve kısmen anti-

aterojenik etki gösterdiği düşünülmektedir. Çinko eksikliği olan fare epitelyal hücrelerinde oksidatif strese duyarlı transkripsiyon faktörü kapp B'nin oldukça arttığı gözlenmiştir (20). Bazı çalışmalarda çinkodan fakir diyet ve düşük serum çinko düzeyleri ile koroner arter hastalığı ve diyabet prevalansı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (2).

O. ÇINKO VE TÜMÖR: Ektodermal orjinli tümörlerde MT ekspresyonu kötü prognoza işaret eder. İnsan oral yassı hücreli karsinomunda MT'nin normalden fazla eksprese olduğu ve kötü prognozla ilişkili olduğu görülmüştür (21).

İnsan prostat bezi glandüler epitelyal hücreleri, vücutta çinkoyu en iyi depolama fonksiyonu olan hücrelerdir. Bu depolanma prolaktin ve testosteron tarafından regüle edilir. Yapılan genetik çalışmalar prostat kanseri malign hücrelerinin hızlı çinko alımını, plazma membranlarında taşıdıkları bir ZIP taşıyıcı protein ailesi tarafından sağladıklarını göstermiştir (22).

Çinko antionkogenik ve apoptotik bir gen olan P53'ün okside olarak inaktive olmasını engeller (10). MT-I ve II tek başlarına veya diğer faktörlerle birlikte bir büyüme inhibitörü olarak görev yaparlar. Eksprese olamamaları halinde tümör gelişimi hızlanacaktır (23).

İnsan mesane kanserinde yüksek grade, yüksek evre ve nonpapiller gelişim gösteren tümörlerde MT ekspresyonunun belirgin olarak artmış olduğu saptanmış ve prognostik bir değişken olarak kullanılabileceği düşünülmüştür (24).

Tüm canlılar için esansiyel olduğu yüz yılı aşkın bir süreden beri bilinen çinkonun insan sağlığı bakımından önemini anlaşılması ancak son yıllarda olmuştur (1). Ancak hiç şüphesiz ki çinko metabolizmasına yönelik yeni araştırmalar ve yeni genlerin keşfi ufukumuzu daha da genişletecek ve çinkonun klinikteki önemini bir kez daha ortaya koyacaktır.

Kaynaklar

1. Arcasoy A. Çinko ve çinko eksikliği. Ankara Tala-semi Derneği Yayınları 2002; 2. Baskı,1-23.
2. Rostan EF, DeBuys HV, Madey DL, et al. Evidence supporting zinc as an important antioxidant for skin. *Int J of Dermatol* 2002; 4: 606-11.
3. Saner G. Mikroelementler (Çinko). Neyzi O, Ertuğrul T, Pediatri 2002; 1. Cilt, 3. Baskı, İstanbul, 174-75.
4. Kury S, Dreno B, Bezieau S, et al. Identification of SLC39A4, a gene involved in acrodermatitis enteropathica. *Nat Genet* 2002; 31: 239-40.
5. Onosaka S, Tetsuchikawahara N, Min K. Paradigm Shift in Zinc: Metal Pathology. *Tohoku J Exp Med* 2002; 196: 1-7.
6. Sato M, Kondoh M. Recent Studies on Metallothionein: Protection Against Toxicity of Heavy Metals and Oxygen Free Radicals. *Tohoku J Exp Med* 2002; 96: 9-22.
7. Kury S, Devilder M-C, Herve A-L, et al. Expression pattern, genomic structure and evaluation of the human SLC30A4 gene as a candidate for acrodermatitis enteropathica. *Hum Genet* 2001; 109: 178-85.
8. Wang K, Zhou B, Kuo YM, et al. A novel member of a zinc transporter family is defective in acrodermatitis enteropathica. *Am J Hum Genet* 2002; 71: 66-73.
9. Harris ED. Cellular transporters for zinc. *Nutr Rev* 2002; 60: 121-24.
10. Osawa M, Yamaguchi T, Nakamura Y, et al. Erythroid expansion mediated by the Gfi-1B zinc finger protein:role in normal hematopoiesis. *Blood* 2002; 100: 2769-77.
11. Favier A. Is zinc a cellular mediator in the regulation of apoptosis? In: Ph.Collery, P.Brätter,V.Negretti de Brälter, L.Khassanova, J.C.Etienne, John Libbey eds. *Metal Ions in Biology and Medicine*, Vol 5, Paris:Eurotext 1998; 164-167.
12. Wang FD. Maternal zinc deficiency impairs brain nestin expression in prenatal and post-natal mice. *Cells Res* 2001; 11: 135-41.
13. Giralt M, Molinero A,Carrasco J, et al. Effect of dietary zinc deficiency on brain methalothionein-I and III mRNA levels during stress and inflammation. *Neurochem Int* 2000; 36: 555-62.
14. Velie EM, Block GS, Gary MS, et al. Maternal Supplemental and Dietary Zinc Intake and the Occurrence of Neural Tube Defects in California. *Am J Epidemiol* 1999; 150: 605-16.
15. Cole AC. Zinc deficient rats are insensitive to glucoprivation caused by 2-deoxy-D-glucose. *Nutr Neurosci* 2002; 5: 59-64.
16. Akar N, Çavdar AO, Arcasoy A. High incidence of neural tube defects in Bursa, Turkey. *Paediatric Perinatal Epidemiology* 1988; 2: 89-92.
17. Blanchard RK. Regulation of intestinal gene expression by dietary zinc:induction of uroguanylin in mRNA by zinc deficiency. *J Nutr* May 2000; 130(5S): 1393-98.
18. Tate DJ, Miceli Jr MV, Newsome DA. Expression of metallothionein isoforms in human chorioretinal complex. *Curr Eye Res* 2002; 24: 12-25.
19. Kudo H. Dietary zinc deficiency decreases glutathione S-transferase expression in the rat olfactory epithelium. *J Nutr* 2000; 130: 38-44.
20. Hennig B. Antioxidant-like properties of zinc in activated endothelial cells. *J Am Coll Nutr* 1999; 18: 152-58.
21. Cardoso SV, Barbosa HM, Candellori IM, et al. Prognostic impact of metallothionein on oral squamous cell carcinoma. *Virchows Arch* 2002; 441: 174-78.
22. Costello LC, Liu Y, Zou J, et al. Evidence for a zinc uptake transporter in human prostate cancer cells which is regulated by prolactin and testosterone. *J Biol Chem* 1999; 274: 17499-504.
23. Jacob ST, Majumder S, Ghoshal K. Suppression of metallothionein-I/II expression and its probable molecular mechanisms. *Environ Health Perspect* 2002; 110 (5S): 827-30.
24. Saga Y, Hashimoto H, Yachiku S, et al. Immunohistochemical expression of metallothionein in human bladder cancer:correlation with histopathological parameters and patient survival. *J Urol* 2002; 168: 2227-31.