

锌离子、锌转运蛋白——细胞信号通路的新调控因子

赵又佼^{1,2} 赵龙^{1,2*} 苏颖^{1,3*}

(¹中国海洋大学海洋生物多样性与进化研究所, 青岛 266003; ²中国海洋大学水产学院, 青岛 266003;

³中国海洋大学海洋生命学院, 青岛 266003)

摘要 锌(Zn)是人体内含量第二的必需微量金属元素, 锌过量或缺失与多种发育缺陷和疾病发生高度相关。细胞内外锌离子转运及稳态维持主要依靠锌转运蛋白来实现。依据锌离子转运方向, 锌转运蛋白分为ZIP和ZnT两个家族。锌离子和锌转运蛋白不仅能够作为重要的结构/催化因子调节相关蛋白(特别是酶)的活性, 还可以作为信使广泛地参与多种细胞信号转导途径。而与其他功能相比, 锌离子和锌转运蛋白作为信号调节因子的研究起步较晚, 但近年来进展很快。该文聚焦于ZIP和ZnT家族成员, 简要介绍其蛋白结构、分布位置、及转运机制等研究成果, 重点总结近年来有关锌转运蛋白直接或间接地(通过调节胞内锌离子)调控细胞信号通路的分子机制的研究进展。

关键词 锌离子; 锌转运蛋白; 细胞信号通路

Zinc and Zinc Transporters — Novel Regulators of Cellular Signaling Pathways

ZHAO Youjiao^{1,2}, ZHAO Long^{1,2*}, SU Ying^{1,3*}

(¹Institute of Evolution & Marine Biodiversity, Ocean University of China, Qingdao 266003, China; ²Fisheries College, Ocean University of China, Qingdao 266003, China; ³College of Marine Life Sciences, Ocean University of China, Qingdao 266003, China)

Abstract Zn (zinc) is the second abundant essential trace mineral in human bodies. Both zinc deficiency and excessive zinc absorption are highly associated with a variety of developmental defects and diseases. Zinc levels must be adjusted properly to maintain the cellular processes and biological response necessary for life. Zinc transporters control zinc influx and efflux between extracellular and intracellular compartments, thus, maintaining the zinc homeostasis. Zinc transporters are classified into two families: ZIP and ZnT, which direct the zinc influx and efflux, respectively. In recent years, there is growing evidence that zinc ions and transporters act as signaling regulators to participate in multiple cellular signaling transduction cascades. Here, focusing on the ZIP and ZnT family members, their distribution, structures and delivery manners for zinc ions are described, as well as the recent research progress of molecular mechanisms by which zinc ions and zinc transporters regulate several important cellular signaling pathways.

Keywords zinc ion; zinc transporter; cellular signaling pathway

锌(Zn)是人体内含量第二的必需微量金属元素, 在发育、生理、疾病等多种生物学过程中发挥着重

要作用。成年人体内锌以二价离子(Zn^{2+})形式存在, 总含量为2~3 g。其中60%的锌储存于骨骼肌, 30%

收稿日期: 2020-04-10 接受日期: 2020-05-27

国家自然科学基金(批准号: 31701274、31970475和31970506)资助的课题

*通讯作者。Tel: 0532-82031916, E-mail: suying@ouc.edu.cn; E-mail: zhaolong@ouc.edu.cn

Received: April 10, 2020 Accepted: May 27, 2020

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.31701274, 31970475, 31970506)

*Corresponding authors. Tel: +86-532-82031916, E-mail: suying@ouc.edu.cn; E-mail: zhaolong@ouc.edu.cn

URL: <http://www.cjcb.org/arts.asp?id=5341>

位于骨骼, 5%在肝和皮肤中, 其余2%~3%在其他组织器官中^[1]。体内锌过量或缺失与多种发育缺陷和疾病高度相关, 包括个体生长阻滞、生殖障碍、免疫防御功能失调、神经退行性认知功能受损等^[2-3]。最新研究显示, 锌离子还可以作为营养指标, 动物个体利用锌离子感应蛋白(zinc sensor)感应锌离子浓度来指导进食, 进而控制发育进程^[4]。从细胞水平上, 锌离子的分布位置也并不均匀。在细胞质、细胞核、细胞膜或细胞器膜中, 锌离子的分布比例分别是50%、30%~40%和10%^[5]。细胞内外锌离子转运及浓度维持主要依靠锌转运蛋白(zinc transporter)来实现^[2]。近年来有关锌离子和锌转运蛋白在细胞内含量、分布位置、转运机制、致病机理等的研究得到持续关注, 相关研究进展极大增加了我们对细胞内锌稳态调控的细胞机制的理解。

锌参与生命活动的功能可以被归结为三类: (1)作为蛋白[例如锌指类(zinc finger)蛋白]的结构成员; (2)作为酶(例如氧化还原酶、水解酶、异构酶等)的催化因子; (3)作为信号调节因子(signaling mediator)。人类基因组的生物信息学分析表明, 体内大约10%的蛋白可以与锌离子相互结合来维持结构和行使功能, 超过200种酶需要锌来执行其生理学功能^[6]。作为信号调节因子, 锌离子和锌转运蛋白的功能及机制研究起步较晚, 但进展很快。一方面, 细胞外的锌离子自身可以作为信号分子与细胞膜上的受体GPR39(G protein-coupled receptor 39)结合, 激活下游信号通路^[7]。另一方面, 细胞内的锌离子和锌转运蛋白可以作为重要的结构/功能因子, 通过调节相关蛋白(特别是酶)的活性, 而更为广泛地参与多种细胞信号通路的传导。本文将针对后一种调节方式, 聚焦于锌转运蛋白家族成员, 概述其直接或间接地(通过调节胞内锌离子)参与调控细胞信号通路的分子机制的研究进展。

1 锌转运蛋白: ZIP和ZnT

锌对人体细胞内的稳态维持具有重要的生理意义, 是保证个体正常有序发育和维持机体健康的基础。尽管有研究发现, 一些渗透性通道蛋白(例如钙离子通道等)可协助锌离子跨膜运输, 瞬时受体电位离子通道TRP(transient receptor potential channel)也参与了锌的跨膜转运^[6,8], 然而维持体内锌离子的稳态还是主要依靠锌转运蛋白来实现。

1.1 锌转运蛋白的分类与分布

锌转运蛋白分为ZIP(Zrt/Irt-related protein)和ZnT(zinc transporter)两大类, 二者共同作用以维持细胞内的锌稳态(图1)。ZIP可使细胞外锌离子进入细胞内或将细胞器内的锌离子释放到胞质中; ZnT作用与ZIP相反, 可将胞质中锌离子释放到细胞外基质或聚集至细胞器中。相对于胞质而言, ZIP是锌转入蛋白, ZnT是锌转出蛋白。在哺乳动物中, ZIP有14个成员, 分为4个亚家族, 由溶质转运蛋白(solute carrier family, SLC)39家族基因*SLC39A1~SLC39A14*编码; ZnT有10个成员, 分属于4个亚家族, 由溶质转运蛋白30家族基因*SLC30A1~SLC30A10*编码^[9-10]。在其他物种中, ZIP或ZnT的数量与哺乳动物有些许差异, 例如果蝇基因组仅编码10个ZIP和7个ZnT蛋白^[11]。

对应锌离子在体内的广泛分布, ZIP和ZnT蛋白家族成员在组织器官的分布或是细胞内的定位呈现出特异性和多样性(表1和表2)^[1,12-13]。例如, ZIP4是小肠中表达的吸收饮食中锌离子的主要转运蛋白, ZnT3主要位于神经元中的突触小泡(synaptic vesicles), ZnT8特异性定位在胰腺β细胞的胰岛素小体(insulin granules), 促进“胰岛素-锌”晶体的形成。在细胞水平, 大部分的ZIP蛋白分布于细胞膜上, 多个ZIP蛋白(例如ZIP1、ZIP3、ZIP8)在锌充足的状态下被内吞到细胞内部, 在缺锌状态下则移动到细胞膜上, 通过这种动态模式来维持锌离子稳态^[14]。与ZIP不同, ZnT成员中只有ZnT1是主要定位于细胞膜上的, 其他成员蛋白分布于各种细胞器或细胞核内。

锌转运蛋白的异常表达, 会打破体内锌离子的稳态平衡, 进而导致许多疾病发生。例如, 缺失ZnT5、ZnT7、ZIP13或ZIP14会造成生长发育迟缓, 缺失ZnT1或ZIP4则直接导致胚胎致死, ZnT8缺失会显著升高II型糖尿病的致病风险, ZIP13缺失引起Ehlers-Danlos综合征(与胶原蛋白合成和修饰相关的结缔组织异常), ZIP4缺失会导致肠病性肢端皮炎(acrodermatitis enteropathica, AE, 一种由小肠吸收锌能力缺陷导致的缺锌而引起的人类遗传病)。此外, 多个ZIP和ZnT还与肿瘤、免疫缺陷和神经退行性疾病密切相关^[3,15-17]。

1.2 ZIP蛋白结构

目前对ZIP蛋白结构的认知主要是基于哺乳动物ZIP4和细菌ZIP蛋白晶体结构的研究^[18-19]。生物信息学分析表明, ZIP可能是通过二聚体形式发挥作

用的^[20]。ZIP蛋白单体的跨膜区由8个α螺旋组成(图2A), 其C-和N-端均在细胞膜外侧或亚细胞器内腔中。跨膜段(transmembrane domain, TMD)2、4、5、7形成内层结构, TMD1、3、6、8环绕在外^[19-20]。晶体结构分析显示, 作为核心的TMD4和5上存在两个锌离子结合位点M1和M2, 形成1个双核(binuclear)

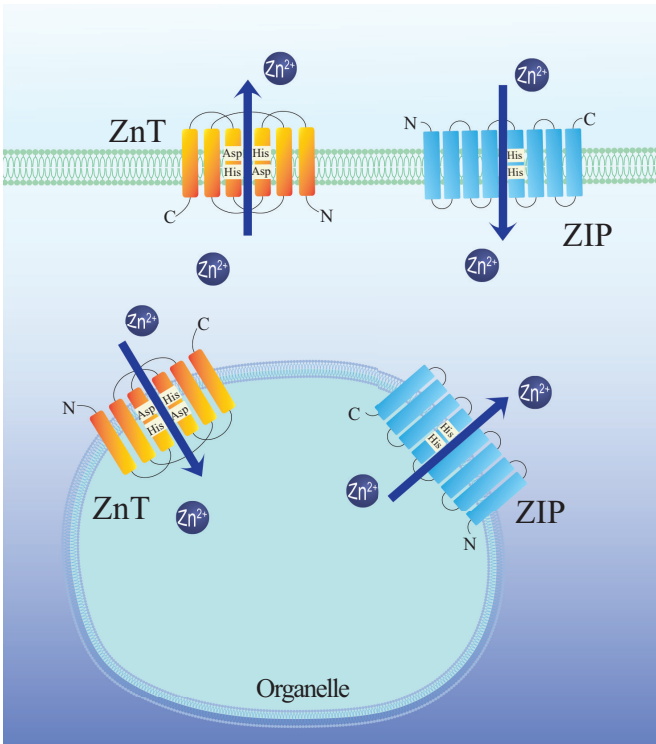


图1 锌转运蛋白示意图

Fig.1 Diagram of zinc transporter proteins

表1 ZIP家族蛋白的分类和分布

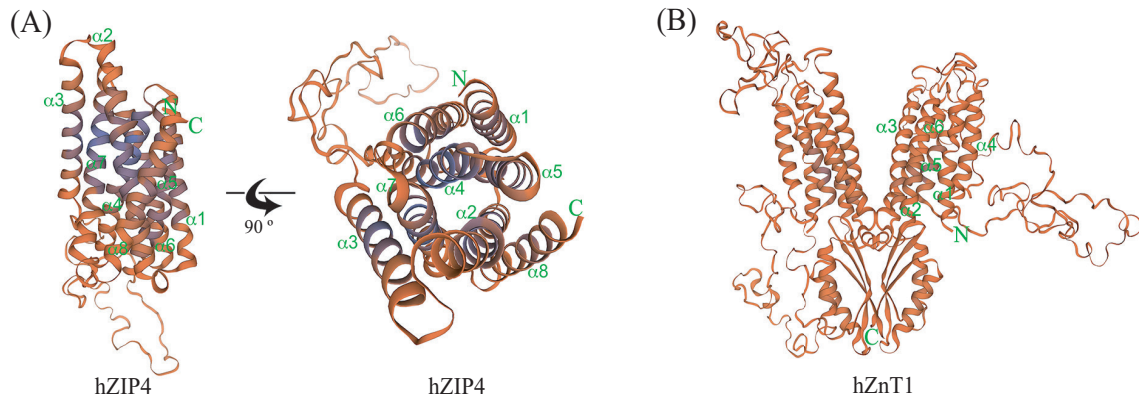
Table 1 Classification and cellular distribution of ZIP proteins

ZIP	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Subfamily	II	II	II	LIV-1	LIV-1	LIV-1	LIV-1	LIV-1	I	LIV-1	gufA	LIV-1	LIV-1	LIV-1
Cell membrane	+	+	+	+	+	+		+	+	+		+		+
ER or Golgi							+		+		+		+	
Lysosome or endosome								+						+

表2 ZnT家族蛋白的分类和分布

Table 2 Classification and cellular distribution of ZnT proteins

ZnT	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Subfamily	III	II	II	II	I	IV	I	II	IV	III
Cell membrane	+									
ER or Golgi				+	+	+	+		+	+
Lysosome/endosome		+		+						+
Nuclear									+	
Insulin granules in pancreatic β cells								+		
Synaptic vesicles in neurons			+							



A: 人ZIP4蛋白跨膜区的结构模型的侧面观(左)和顶面观(右)。ZIP蛋白跨膜区由8个 α 螺旋($\alpha 1 \sim \alpha 8$)组成, 其中 $\alpha 2$ 、4、5、7形成内层结构, $\alpha 1$ 、3、6、8环绕在外。箭头指示该蛋白结构模型的90度旋转方向。B: 人ZnT1蛋白二聚体的结构模型。ZnT蛋白跨膜域由6个 α 螺旋($\alpha 1 \sim \alpha 6$)组成, 其C-端含有2个 α 螺旋和3个 β 折叠片层。ZnT蛋白通过C-端结合形成“Y形”二聚体。蛋白结构图根据蛋白序列(hZIP4: NP_060237.3, hZnT1: NP_067017.2)由Swiss-Model(<https://swissmodel.expasy.org>)生成。

A: the side view (left) and top view (right) of human ZIP4 protein TMD structure model. Eight TMDs are labeled as $\alpha 1 \sim \alpha 8$. Among them, $\alpha 2$, 4, 5, 7 form the inner structure, $\alpha 1$, 3, 6, 8 form the outer structure. The arrow indicates the direction of rotation. B: the side view of human ZnT1 homodimer. Six TMDs are labeled as $\alpha 1 \sim \alpha 6$. A Y-shape dimer is formed through the carboxyl terminal regions. The protein structure models are generated by Swiss-Model website (<https://swissmodel.expasy.org>) using the sequence of hZIP4 (NP_060237.3) and hZnT1 (NP_067017.2).

图2 锌转运蛋白结构模型

Fig.2 Structure models of zinc transporter proteins

金属中心的结构。这两个金属中心对锌离子的结合能力和结合速率并不相同, 其中M1可能在锌离子运输过程中起主导作用, 而M2可能主要起调节功能^[19]。除了跨膜区, 大多数哺乳动物ZIP蛋白, 特别是属于LIV-1家族的9个蛋白, 具有1个很大的ECD(extracellular domain)。对ZIP4的结构和功能研究表明, 该ECD对于ZIP转运锌离子的功能非常重要: 锌浓度正常状态下, 缺失了ECD的ZIP4转运锌离子的能力会大幅下降^[18]; 缺锌状态下, ZIP4的ECD会被水解, 缺失了ECD的ZIP4会变得对锌很敏感, 低浓度的锌离子能够被其有效地转运, 以此保证锌离子下游响应基因的正常转录^[21]。关于ZIP6蛋白的功能研究也发现, N-端的剪切能帮助其定位于细胞膜及转运锌离子^[22]。此外, LIV-1家族成员的TMD5上含有1个保守的金属蛋白酶(metalloprotease)模体HEXPHEXGD, 其中第1个His残基对于锌的结合和特异性识别可能具有重要意义。ZIP8和ZIP14在转运锌离子之外也可运输镉、锰等离子, 这可能与这2个蛋白上的His残基被Glu取代有关^[14,23-24]。已有研究表明, 多个ZIP蛋白进行 Zn^{2+} 与 HCO_3^- 同向转运^[14,23,25-26], 然而从结构学角度, ZIP转运锌离子的具体分子机理尚不明确。

1.3 ZnT蛋白结构

与哺乳动物ZnT直系同源的细菌Yiip蛋白是目前唯一得到3D结构的ZnT家族蛋白^[27-30], 因此, 目前

有关ZnT的结构组成和转运机制的研究基本都是以此结构为基础的。ZnT的拓扑结构是6次跨膜蛋白, 其跨膜域由6个 α 螺旋组成, 其中TMD1、2、4和5形成一个运输锌离子的核心通道。ZnT蛋白的C-和N-端均在细胞内侧, 其C-端含有2个 α 螺旋和3个 β 折叠片层, 含有锌离子结合位点。ZnT蛋白通过C-端结合形成“Y形”同源或异源二聚体^[31](图2B), 锌离子在C-端的结合能够稳定二聚体结构。ZnT的TMD2和5上含有对锌结合必不可少的HD-HD(His-Asp-His-Asp)模体, 形成锌的膜内四面体结合位点^[32], 其中TMD2上的His残基对于特异性转运锌离子十分关键。Yiip蛋白能够运输锌和镉, 3D结构显示, Yiip蛋白跨膜区结合锌离子的关键碱基是DD-HD模体, 而哺乳动物ZnT中His残基取代了Asp残基形成HD-HD模体, 因此失去了转运镉的能力^[33]。在ZnT6中, HD-HD模体中的2个H被L(Leu)和F(Phe)取代, 导致ZnT6自身并不能转运锌离子, 需要与ZnT5形成异源二聚体才能运输锌离子^[34-35]。ZnT10蛋白的TMD2上的His残基被Asn残基所替代, 形成ND-HD模体, 使得ZnT10除转运锌之外更倾向于转运锰^[36]。3D结构和生物信息学分析显示, 目前存在两种模型阐释ZnT转运锌离子的分子机制^[13]: 一种模型是ZnT蛋白的C-端结合胞质中的锌离子后, 通过自身蛋白构象的改变来将锌离子运出^[30]; 另一种是ZnT蛋白进行细胞内外

的 $\text{Zn}^{2+}/\text{H}^{+}$ 交换转运, 依靠细胞外质子提供驱动力从胞质中输出锌离子^[37]。

2 锌离子、锌转运蛋白与细胞信号通路

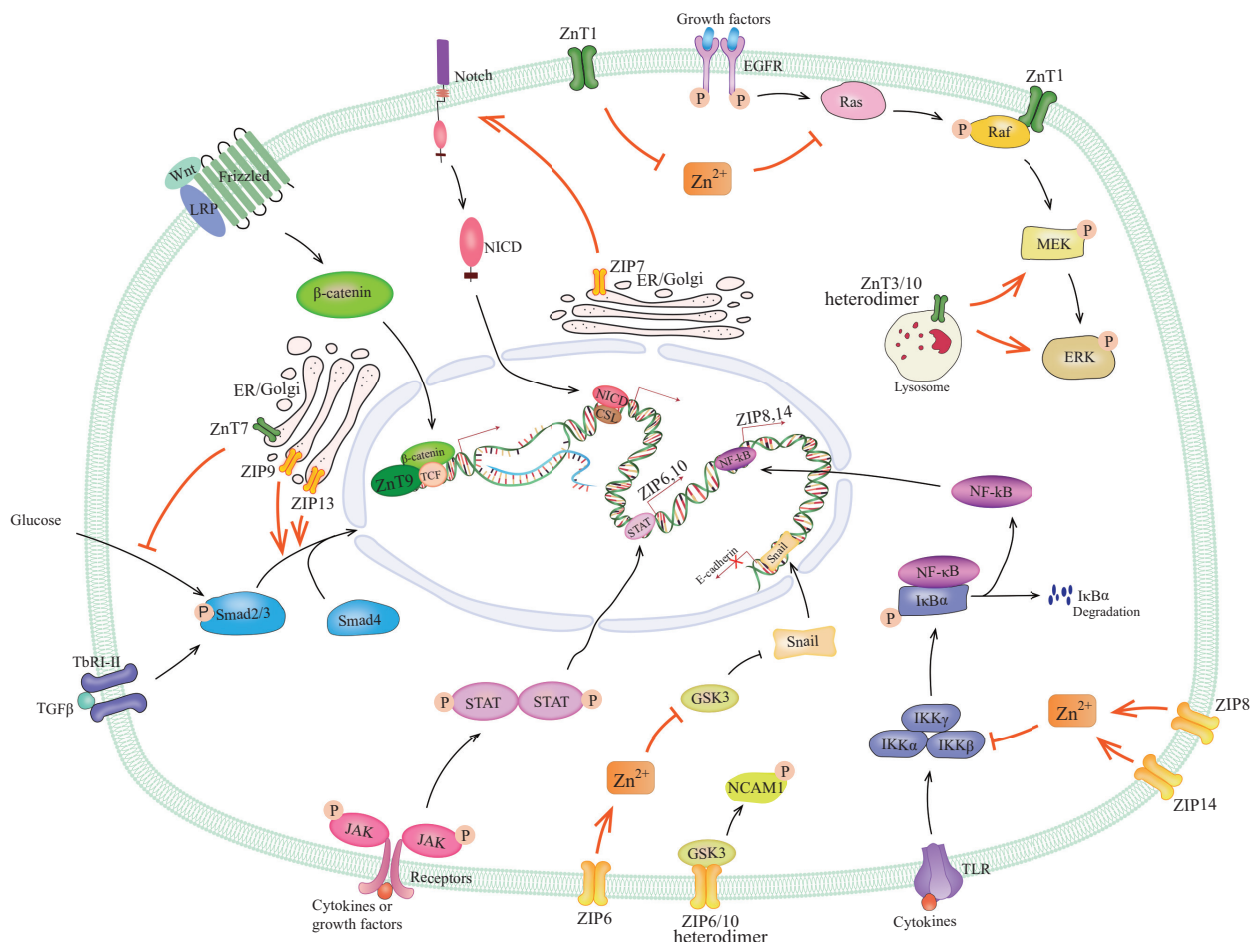
近年来的研究表明, 锌离子不仅能够参与蛋白折叠、改变蛋白构象、催化蛋白活性等, 还可以作为信使来调节细胞信号转导^[38]。在分子层面, 细胞中存在一系列与生长、免疫、凋亡等相关的信号通路。它们将胞外刺激信号传递至胞内, 通过一系列酶促级联反应, 产生了包括改变细胞内酶活性、调控下游基因的转录表达等综合性细胞应答事件, 以确保个体生长发育正常有序地进行。最近的研究表明, 作为负责锌离子转运和锌稳态维持的ZIP和ZnT蛋白, 参与许多重要的细胞信号转导活动, 其异常表达会造成相关信号通路的活性异常及多种机体疾病发生。下面我们围绕Wnt、Notch等几个主要的细胞

信号转导途径, 对其中锌离子及锌转运蛋白的功能及机制研究进行概述(图3)。

2.1 Wnt信号通路

Wnt信号通路高度保守, 广泛地存在于从线虫到人类的多细胞真核生物中, 参与胚胎发育、体轴分化、器官形成、肿瘤发生等生命活动。Wnt蛋白与其受体Frizzled结合, 后者磷酸化激活Dishevelled蛋白。活化的Dishevelled抑制下游Axin/GSK3 β /APC的蛋白复合物, 使 β -catenin的降解受阻。积累在胞质中的 β -catenin入核与TCF/LEF(T-cell-specific transcription factor/lymphoid enhancer-binding factor)转录因子家族相互作用, 启动下游基因的转录^[39]。

研究发现, ZnT9上包含类锌指结构域(zinc-finger-like motif)的N-端可与 β -catenin的C-端相互作用。在ZnT9过表达时, β -catenin的转录活性也随之增强, 而敲降ZnT9能够抑制TCF/LEF介导的基因转录。



红色箭头标注锌离子和锌转运蛋白的调控作用; 黑色箭头指示细胞信号转导通路。

Red arrows indicate the regulatory functions of zinc ions and zinc transporters; black arrows indicate the cellular signal transduction pathways.

图3 锌离子、锌转运蛋白与细胞信号转导

Fig.3 Zinc ions, zinc transporters and cellular signaling transductions

与其他ZnTs蛋白明显不同, ZnT9蛋白含有核定位信号(nuclear localization signal)和类出核信号(nuclear-export-like signal), 能够在细胞核内聚集^[40]。因此, ZnT9极有可能是作为 β -catenin的转录协同激活因子(transcriptional coactivator)参与Wnt信号通路相关基因的转录调控过程。与此一致的是, 在结直肠癌样品转录组研究中发现, ZnT9与GSK3A(glycogen synthase kinase 3A)、GSK3B以及响应 β -catenin的MYC的转录水平存在线性正相关^[38]。值得说明的是, 作为ZnT家族成员, 在过去很长一段时间, ZnT9被认为并不是真正的锌转运蛋白, 然而最近的研究证实了ZnT9的确能够转运锌离子。但是, ZnT9调控Wnt信号的机制可能与其锌转运能力并不相关, 因为能够影响锌转运的ZnT9突变并不影响Wnt信号活性^[41]。实际上, 不限于Wnt信号通路, ZnT9也能够作为协同激活因子调控多个信号通路。例如, ZnT9可与蛋白p160共同作用激活核受体(nuclear receptor, NR)调控的靶基因表达^[42]; ZnT9还可以直接结合芳香烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AHR), 促进AHR响应基因的表达^[43]。但是ZnT9行使转录协同激活因子功能的具体机制目前还不清楚。

2.2 Notch信号通路

进化上高度保守的Notch信号通路是在相邻细胞间通讯, 调节从海胆到人类的发育和分化。该信号区别于其他信号通路最显著的特点是其受体蛋白Notch承担了整个信号转导途径的绝对核心作用。由Notch基因编码的细胞表面受体蛋白是由胞外区、跨膜区和胞内区组成的单次跨膜蛋白。当其配体DSL(Delta/Serrate/LAG-2)蛋白与Notch胞外区结合后, 其胞内片段经 γ -分泌酶剪切释放NICD(Notch intracellular domain)入核, 与核内的CSL[CBF1/RBPjk/Su(H)/LAG-1]转录因子结合, 形成转录激活复合体, 启动相关基因的表达^[44]。

Notch受体蛋白在多种人类癌症中充当致癌因子, 其中最明显的是急性淋巴细胞白血病(T-cell acute lymphoblastic leukemia, T-ALL)。针对Notch信号的小分子药物筛选发现, ZIP7抑制剂能够下调T-ALL细胞表面Notch1蛋白水平, 抑制Notch靶基因Deltex1和Notch3的表达, 诱导内质网应激反应(ER stress)和随后的细胞凋亡。通过对内质网内的锌离子浓度的检测发现, 该小分子药物通过抑制ZIP7而增加内质网中的锌离子水平, 诱导其中的Notch蛋白非正常折

叠、加工和转运, 进而抑制Notch信号活性^[45]。果蝇的Catsup蛋白与哺乳动物的ZIP7直系同源。Catsup基因缺失增强了Notch蛋白在内质网及高尔基体中的积累, 导致Notch靶基因cut的表达减少, 削弱了Notch信号通路的活性。但是值得注意的是, 除了Notch蛋白, 在Catsup功能缺失的细胞中还发现了其他蛋白, 例如EGFR(epidermal growth factor receptor), 在内质网和高尔基体中的富集。与ZIP7抑制剂的研究一致, Catsup基因缺失引起的内质网内蛋白的非正常聚集, 也会引起内质网应激反应和进一步的细胞凋亡^[46]。上述研究结果说明, ZIP7对于Notch信号通路的影响在不同物种间, 至少在果蝇和哺乳动物细胞系中是保守的。鉴于锌离子参与了众多蛋白质合成中的折叠和翻译后修饰过程, 推测ZIP7应该是通过改变锌离子浓度而影响ER内的蛋白正确折叠加工和分泌转运。

2.3 TGF β /Smad信号通路

转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF β)信号通路可调控细胞增殖、分化、迁移, 在胚胎发生、器官形成、创伤修复中发挥重要作用。TGF β 超家族包含多个成员, 例如TGF β 1~TGF β 3、Activins、BMP(bone morphogenetic protein)等。当配体与细胞膜上的II型受体(TGF β receptor II, T β RII)结合后, 后者招募并磷酸化I型受体。活化的受体进一步召集并磷酸化调节型Smad(R-Smad, 例如Smad2、Smad3)。随后, 磷酸化的R-Smad与Co-Smad(Smad4)结合形成异源二聚体后入核, 与转录启动子及转录辅助因子结合, 启动靶基因的表达。此外抑制型Smad(I-Smad, 例如Smad7、Smad9)可与激活的I型受体结合, 起到抑制信号转导的作用^[47]。

锌是骨组织生长发育的必需元素, 能够促进骨代谢和成骨分化^[48-49]。除此之外, 锌在表皮细胞中也相对富集。因此在缺锌条件下, 经常观测到骨骼生长缓慢和皮肤脆性增加的表型。ZIP13高表达于骨骼和眼睛中, 定位于细胞的核周质, 特别是在高尔基体中, 负责将高尔基体内的锌离子转运至胞质中。与缺锌表型一致, ZIP13敲除小鼠生长缓慢, 表现出骨形成缺陷、软骨组织发育异常以及皮肤和眼睛的胶原纤维层变薄的表型。已知, TGF β 超家族中的BMP信号通路是调控骨骼发育的关键信号。在ZIP13敲除小鼠中的研究发现, BMP信号通路的转录因子Smad的入核被抑制, 其靶基因表达异常, 说

明ZIP13通过促进Smad蛋白的核转运进而正向调控BMP信号通路活性^[50-51]。在辐射诱导的皮肤纤维化研究中, 锌转入蛋白ZIP9被发现能够促进Smad2蛋白入核, 激活TGF β /Smad信号靶基因的表达^[52]。但是, 目前并不清楚ZIPs影响Smad入核的具体分子机理。

TGF β 通路可以被高糖处理激活^[53-54]。在高葡萄糖刺激下, 细胞中TGF β 1的表达量升高, Smad2/3的磷酸化水平增强。而此条件下, 敲降ZnT7会进一步增强TGF β 1的表达和Smad2/3磷酸化水平, 过表达ZnT7则会降低高葡萄糖刺激所产生的上述变化, 说明ZnT7在高糖条件下能够抑制TGF β 信号的异常高活性。而在正常情况下, ZnT7过表达或是敲降并不会改变Smad2/3的磷酸化水平。特别是高渗葡萄糖能够抑制ZnT7的表达, 这会使得高糖对TGF β 通路的激活作用被进一步放大。不管是ZIP9/13促进Smad入核, 还是ZnT7抑制Smad磷酸化, 都暗示着胞质中锌离子可能有益于TGF β /Smad信号转导。

2.4 EGFR-Ras-ERK信号通路

EGFR属于膜受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase, RTK)家族, 与表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、转化生长因子 α (TGF α)、肝素结合EGF样生长因子(heparin binding-epidermal growth factor, HB-EGF)等配体结合后, 通过二聚化引发胞内域的激酶活性形成并进行自磷酸化, 招募其他受体底物蛋白并激活一系列下游信号, 例如调控分裂增殖的Ras/MAPK(mitogen activated protein kinase)通路^[55]、与癌症相关的PI3K/AKT(phosphoinositide-3-kinase/protein kinase B)通路^[56]等, 因此EGFR信号通路具有多重生物学功能^[57]。

多个ZnTs被发现参与EGFR-Ras-Raf-MEK(MAPK/ERK kinase)-ERK(extracellular signal regulated kinase)通路内不同步骤的信号转导。线虫和爪蟾中的研究发现, 锌离子能够抑制Ras信号活性。线虫中ZnT1的同源蛋白CDF-1(cation diffusion facilitator family member-1)通过促进锌离子向细胞外转运降低胞内锌离子浓度, 从而正向调节Ras信号。大鼠ZnT1同样能够在线虫和爪蟾中促进Ras信号活性, 说明ZnT1调节Ras信号的功能在不同物种间是保守的^[58]。进一步机制分析表明, ZnT1与Raf-1激酶的N-端结合, 促进Raf-1的酶活性, 进而激活Ras-ERK信号^[59-60]。除此之外, ZnT3与ZnT10共同表达会增强ERK1/2和MEK的磷酸化, 但并不影响上游的激酶Raf和EGFR磷酸化^[61-62]。

ZnT3可与ZnT10形成异源二聚体, 利用突变体阻断二聚体形成, 相应的锌离子转运、ERK1/2和MEK的磷酸化都被抑制^[61], 说明此二聚体是上述反应必需的, 但是其中的分子机制目前并不清楚。总体来说, ZnTs促进EGFR-Ras-ERK通路中多个步骤的磷酸化反应, 极有可能是通过减少胞内锌离子而实现的。

EGFR信号能够影响肿瘤细胞的增殖和迁移。肿瘤微环境中ZIP6的表达会被例如EGF、IGF-1(insulin-like growth factor)等生长因子所激活。在前列腺肿瘤细胞系中, 过表达ZIP6后会引起EGFR磷酸化和ERK磷酸化, 其下游信号进而诱导这些细胞的迁移和入侵行为。针对其上游因子的研究显示, 过表达ZIP6会增加游离的HB-EGF与EGFR的结合, 激活下游ERK信号通路^[63]。在乳腺癌肿瘤细胞系中, 锌离子促进EGFR、ERK1/2和AKT的磷酸化, ZIP7敲除能够阻止锌诱导的EGFR和AKT的磷酸化, 而CK2(casein kinase 2)介导的ZIP7磷酸化会提升其转运锌离子进胞质的能力, 促进EGFR磷酸化^[64-65]。研究发现, ZIP6与多种肿瘤发生有关, 而ZIP7主要与乳腺肿瘤密切相关^[10]。因此, 尽管都是通过EGFR信号影响肿瘤细胞的增殖和迁移, 不同的ZIPs可能对于肿瘤细胞系具有不同的偏好性。

2.5 JAK/STAT信号通路

Janus激酶/信号转导与转录激活子(Janus tyrosine kinase/signal transducer and activator of transcription, JAK/STAT)是众多细胞因子信号转导的共同途径, 参与细胞增殖分化、免疫调节、炎症等过程。该通路的激活会导致包括炎症性疾病、淋巴瘤、白血病以及实体肿瘤等疾病。白介素2/7(IL-2/7)、生长激素(growth hormone, GH)、干扰素(interferon, IFN)等配体与膜表面受体结合引起受体二聚化, 这使得与受体偶联的JAK蛋白相互作用, 发生自身酪氨酸磷酸化而活化。活化后的JAK将膜受体磷酸化形成STAT蛋白停靠位点, STAT与受体结合后被JAK磷酸化, 导致STAT从膜受体脱离并以二聚体形式入核启动转录^[66]。最近的研究显示, 锌离子能够影响STAT蛋白的磷酸化水平, 但是具体机制并不清楚^[67]。

已知, STAT信号对于上皮细胞-间充质转化(epithelial to mesenchymal transition, EMT)过程非常重要。EMT发生于原肠胚期, 是动物胚胎发育过程中的关键事件之一, 同时也会发生于伤口愈合和肿瘤扩散过程中。在斑马鱼原肠胚期EMT过程中, ZIP6

被鉴定为STAT3的下游靶基因,促进锌指蛋白转录因子Snail的入核^[68]。ZIP6和STAT的关系在其他物种中也得到了确认。ZIP6运输锌离子进入细胞,会抑制GSK3 β 的活性,失活的GSK3 β 不能磷酸化Snail,使得Snail留在核内抑制细胞交联基因*E-cadherin*的转录,促进细胞迁移。该分子机制可以解释临床研究发现的ZIP6与乳腺肿瘤细胞扩散密切相关的结果,体外细胞实验也证明了过表达ZIP6的肿瘤细胞的迁移能力的确明显增强^[22]。ZIP6还能够通过促进HB-EGF与EGFR的结合而影响肿瘤细胞的迁移和入侵(见上文)。这些研究从不同的角度阐释了ZIP6影响肿瘤细胞的机制,说明ZIP6在肿瘤细胞中的作用机制并不是单一的。在ZIP家族蛋白中,ZIP10和ZIP6亲缘关系最近。与ZIP6类似,ZIP10的表达也受到JAK/STAT信号调控^[69]。但与上述ZIP6的研究不同,在EMT过程中,ZIP10与ZIP6形成异源二聚体,作为支架结构与GSK3 β 形成激酶复合体,磷酸化靶蛋白NCAM1(neural cell adhesion molecule 1),进而影响EMT过程^[70]。综合以上研究,在EMT过程中,JAK/STAT信号调控基因ZIP6/10的表达,ZIP6/10蛋白通过调节锌离子浓度间接影响GSK3 β 活性,或是作为结构因子直接改变GSK3 β 活性,最终影响细胞的运动和迁移能力。

2.6 NF- κ B信号通路

机体的固有免疫系统(innate immune)通过启动炎症反应来抵御病原体的入侵。从信号通路的角度看,机体感染后,TLR(Toll-like receptor)通路在免疫细胞中被激活。经过一系列分子传递,TLR信号启动激酶IKK(I κ B kinase)。IKK可磷酸化I κ B(inhibitor of kappa B)蛋白,导致后者泛素化并被蛋白酶体降解,原本与I κ B形成复合体的NF- κ B(nuclear factor-kappa B)被释放并转移到细胞核内,作为转录因子启动下游基因表达^[71]。除了病原体入侵,其他外界刺激信号例如细胞因子、辐射、重金属等都可以激活TLR-IKK-NF- κ B信号通路。但是持续放大的炎症反应可以引起“炎症风暴”,会对机体产生致命性损害。因此,为防御感染而启动的NF- κ B信号必须被精确调控以达到恰当的免疫平衡。例如,被NF- κ B激活的I κ B蛋白,通过与NF- κ B形成复合体被抑制入核,形成一个负反馈调控机制,以保证必要时及时下调甚至阻断TLR响应^[72]。

微量元素锌能够促进宿主防御能力^[73]。临床研

究表明,缺锌会导致免疫力下降,增加感染的几率,而补充锌能够增强免疫功能,降低感染几率。而在固有免疫启动的情况下,锌又能够抑制NF- κ B信号活性^[74-75],以维持合适的NF- κ B信号活性水平。在转运锌的ZIP和ZnT蛋白家族中,多个成员已被发现能够参与NF- κ B信号通路的转导和调控。

在ZIP家族中,ZIP8和ZIP14亲缘关系最近,组成了一个有别于其他12个蛋白的独特分支^[76]。体内和体外实验都显示,免疫刺激下ZIP8蛋白的表达量会显著增加,细胞内锌离子浓度也相应的增加。ZIP8基因转录起始位点的上游序列被鉴定出了关键的 κ B因子结合区域,实验也证实了ZIP8基因的转录受到了NF- κ B信号的直接调控。不仅如此,ZIP8蛋白还会抑制NF- κ B信号通路活性,敲降ZIP8表达会引起IKK β 底物I κ B α 的磷酸化水平上升。结构分析显示,锌离子可直接结合在IKK β 激酶活性域上,抑制IKK β 激酶活性及其相关的激酶复合体的形成。综合以上结果,ZIP8基因不仅是NF- κ B信号通路的靶基因之一,而且ZIP8蛋白能够通过调节锌离子的转入和胞内聚集而下调IKK活性,进而抑制NF- κ B信号通路,由此形成一个负反馈调控环路^[77]。实际上,IKK β 还可以激活ERK信号,相应地,ZIP8也可以抑制ERK信号活性^[77]。与ZIP8类似,ZIP14也是通过一个负反馈机制来抑制NF- κ B信号通路的活性^[78-80]。但是与ZIP8不同的是,免疫刺激下的ZIP14上调特异性地发生在肝脏和脂肪组织中,在肺部并没有变化,而ZIP8的上调发生在肺部的上皮细胞和巨噬细胞中,在肝脏中并没有变化,在脂肪细胞中则基本无表达^[79,81]。而且在敲除ZIP14的小鼠肝脏细胞和体外培养脂肪细胞系中,ZIP8蛋白量增加^[78-79]。这些结果表明,二者可能在特定的组织器官行使着相似的功能,具有功能互补性。

负责转出锌离子的ZnT蛋白也会影响NF- κ B信号。肥大细胞(mast cell)分泌多种细胞因子,参与免疫调节。肥大细胞的分泌小体(secretory granule)中积聚高水平的锌离子^[75]。在骨髓源性肥大细胞中ZnT5的mRNA水平明显高于其他ZnTs。而在ZnT5敲除小鼠的骨髓源性肥大细胞中,I κ B α 的磷酸化水平和NF- κ B蛋白入核能力显著降低。进一步研究发现,PKC(protein kinase C)向细胞膜移动这一过程在ZnT5敲除小鼠中被抑制,且PKC酶的活性也有所降低。PKC可以激活NF- κ B,因此,在肥大细胞中,

ZnT5可能是通过改变PKC酶的活性和移动而影响NF- κ B信号^[82]。

3 展望

锌作为人体必需微量元素参与多种生长发育的调节过程, 其在体内的稳态主要依赖锌转运蛋白家族ZIP和ZnT的相互协调。ZIP或ZnT的异常表达会造成锌离子稳态失衡, 引发一系列生理疾病。因此, 锌转运蛋白作为药物靶点在人类疾病的治疗中存在巨大的潜力。虽然生物/医学界很久之前就己着眼于锌转运蛋白结构、性质、功能和自身表达调节等方面的研究, 但仍有许多关键问题有待深入探索和解答。获取各个锌转运蛋白的3D结构信息是设计靶向抑制药物的基础, 但是目前该方面的认知并不全面。此外, 不同的锌转运蛋白在组织器官或细胞内的定位以及调节信号通路的功能方面, 不仅具有特异性, 同时也存在互补性, 而且锌转运蛋白自身的表达也受到复杂而精准的调控。因此, 对于ZIP/ZnT表达和调控机制的不断探索和完善, 会为今后的临床治疗实践提供新的解决思路 and 切入点。

参考文献 (References)

- [1] KAMBE T, TSUJI T, HASHIMOTO A, et al. The physiological, biochemical, and molecular roles of zinc transporters in zinc homeostasis and metabolism [J]. *Physiol Rev*, 2015, 95(3): 749-84.
- [2] HARA T, TAKEDA T A, TAKAGISHI T, et al. Physiological roles of zinc transporters: molecular and genetic importance in zinc homeostasis [J]. *J Physiol Sci*, 2017, 67(2): 283-301.
- [3] XU Y, XIAO G, LIU L, et al. Zinc transporters in Alzheimer's disease [J]. *Mol Brain*, 2019, 12(1): 106.
- [4] REDHAI S, PILGRIM C, GASPAR P, et al. An intestinal zinc sensor regulates food intake and developmental growth [J]. *Nature*, 2020, 580(7802): 263-8.
- [5] BALTACI A K, YUCE K. Zinc transporter proteins [J]. *Neurochem Res*, 2018, 43(3): 517-30.
- [6] INOUE K, O'BRYANT Z, XIONG Z G. Zinc-permeable ion channels: effects on intracellular zinc dynamics and potential physiological/pathophysiological significance [J]. *Curr Med Chem*, 2015, 22(10): 1248-57.
- [7] HERSHFINKEL M. The zinc sensing receptor, ZnR/GPR39, in health and disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(2): 439.
- [8] GEORGIEV P, OKKENHAUG H, DREWS A, et al. TRPM channels mediate zinc homeostasis and cellular growth during *Drosophila larval* development [J]. *Cell Metab*, 2010, 12(4): 386-97.
- [9] LICHTEN L A, COUSINS R J. Mammalian zinc transporters: nutritional and physiologic regulation [J]. *Annu Rev Nutr*, 2009, 29: 153-76.
- [10] JEONG J, EIDE D J. The SLC39 family of zinc transporters [J]. *Mol Aspects Med*, 2013, 34(2/3): 612-9.
- [11] XIAO G, ZHOU B. What can flies tell us about zinc homeostasis [J]? *Arch Biochem Biophys*, 2016, 611: 134-41.
- [12] HUANG L, TEPAAMORNDECH S. The SLC30 family of zinc transporters: a review of current understanding of their biological and pathophysiological roles [J]. *Mol Aspects Med*, 2013, 34(2/3): 548-60.
- [13] COTRIM C A, JARROTT R J, MARTIN J L, et al. A structural overview of the zinc transporters in the cation diffusion facilitator family [J]. *Acta Crystallogr D Struct Biol*, 2019, 75(Pt 4): 357-67.
- [14] LIU Z, LI H, SOLEIMANI M, et al. Cd²⁺ versus Zn²⁺ uptake by the ZIP8 HCO₃⁻ dependent symporter: kinetics, electrogenicity and trafficking [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 365(4): 814-20.
- [15] TO P K, DO M H, CHO J H, et al. Growth modulatory role of zinc in prostate cancer and application to cancer therapeutics [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(8): 2991.
- [16] BIN B H, SEO J, KIM S T. Function, structure, and transport aspects of ZIP and ZnT zinc transporters in immune cells [J]. *J Immunol Res*, 2018, 2018: 9365747.
- [17] PAN Z, CHOI S, OUADID-AHIDOUCH H, et al. Zinc transporters and dysregulated channels in cancers [J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2017, 22: 623-43.
- [18] ZHANG T, SUI D, HU J. Structural insights of ZIP4 extracellular domain critical for optimal zinc transport [J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 11979.
- [19] ZHANG T, LIU J, FELLNER M, et al. Crystal structures of a ZIP zinc transporter reveal a binuclear metal center in the transport pathway [J]. *Sci Adv*, 2017, 3(8): e1700344.
- [20] ANTALA S, OVCHINNIKOV S, KAMISSETTY H, et al. Computation and functional studies provide a model for the structure of the zinc transporter hZIP4 [J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(29): 17796-805.
- [21] KAMBE T, ANDREWS G K. Novel proteolytic processing of the ectodomain of the zinc transporter ZIP4 (SLC39A4) during zinc deficiency is inhibited by acrodermatitis enteropathica mutations [J]. *Mol Cell Biol*, 2009, 29(1): 129-39.
- [22] HOGSTRAND C, KILLE P, ACKLAND M L, et al. A mechanism for epithelial-mesenchymal transition and anoikis resistance in breast cancer triggered by zinc channel ZIP6 and STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3) [J]. *Biochem J*, 2013, 455(2): 229-37.
- [23] GIRIJASHANKER K, HE L, SOLEIMANI M, et al. Slc39a14 gene encodes ZIP14, a metal/bicarbonate symporter: similarities to the ZIP8 transporter [J]. *Mol Pharmacol*, 2008, 73(5): 1413-23.
- [24] XIN Y, GAO H, WANG J, et al. Manganese transporter Slc39a14 deficiency revealed its key role in maintaining manganese homeostasis in mice [J]. *Cell Discov*, 2017, 3: 17025.
- [25] HE L, WANG B, HAY E B, et al. Discovery of ZIP transporters that participate in cadmium damage to testis and kidney [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2009, 238(3): 250-7.
- [26] NEBERT D W, GALVEZ-PERALTA M, HAY E B, et al. ZIP14 and ZIP8 zinc/bicarbonate symporters in *Xenopus* oocytes: characterization of metal uptake and inhibition [J]. *Metallomics*, 2012, 4(11): 1218-25.
- [27] LU M, FU D. Structure of the zinc transporter YiiP [J]. *Science*, 2007, 317(5845): 1746-8.
- [28] LU M, CHAI J, FU D. Structural basis for autoregulation of the

- zinc transporter YiiP [J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2009, 16(10): 1063-7.
- [29] COUDRAY N, VALVO S, HU M, et al. Inward-facing conformation of the zinc transporter YiiP revealed by cryoelectron microscopy [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(6): 2140-5.
- [30] LOPEZ-REDONDO M L, COUDRAY N, ZHANG Z, et al. Structural basis for the alternating access mechanism of the cation diffusion facilitator YiiP [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115(12): 3042-7.
- [31] SALAZAR G, FALCON-PEREZ J M, HARRISON R, et al. SLC30A3 (ZnT3) oligomerization by dityrosine bonds regulates its subcellular localization and metal transport capacity [J]. *PLoS One*, 2009, 4(6): e5896.
- [32] OHANA E, HOCH E, KEASAR C, et al. Identification of the Zn^{2+} binding site and mode of operation of a mammalian Zn^{2+} transporter [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(26): 17677-86.
- [33] HOCH E, LIN W, CHAI J, et al. Histidine pairing at the metal transport site of mammalian ZnT transporters controls Zn^{2+} over Cd^{2+} selectivity [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(19): 7202-7.
- [34] FUKUNAKA A, SUZUKI T, KUROKAWA Y, et al. Demonstration and characterization of the heterodimerization of ZnT5 and ZnT6 in the early secretory pathway [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(45): 30798-806.
- [35] KAMBE T. Molecular architecture and function of ZnT transporters [J]. *Curr Top Membr*, 2012, 69: 199-220.
- [36] NISHITO Y, TSUJI N, FUJISHIRO H, et al. Direct comparison of manganese detoxification/efflux proteins and molecular characterization of ZnT10 protein as a manganese transporter [J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(28): 14773-87.
- [37] SHUSTERMAN E, BEHARIER O, SHIRI L, et al. ZnT-1 extrudes zinc from mammalian cells functioning as a Zn^{2+}/H^{+} exchanger [J]. *Metallomics*, 2014, 6(9): 1656-63.
- [38] BARRESI V, VALENTI G, SPAMPINATO G, et al. Transcriptome analysis reveals an altered expression profile of zinc transporters in colorectal cancer [J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(12): 9707-19.
- [39] TACIAK B, PRUSZYNSKA I, KIRAGA L, et al. Wnt signaling pathway in development and cancer [J]. *J Physiol Pharmacol*, 2018, 69(2): 158-96.
- [40] CHEN Y H, YANG C K, XIA M, et al. Role of GAC63 in transcriptional activation mediated by beta-catenin [J]. *Nucleic Acids Res*, 2007, 35(6): 2084-92.
- [41] PEREZ Y, SHORER Z, LIANI-LEIBSON K, et al. SLC30A9 mutation affecting intracellular zinc homeostasis causes a novel cerebro-renal syndrome [J]. *Brain*, 2017, 140(4): 928-39.
- [42] CHEN Y H, KIM J H, STALLCUP M R. GAC63, a GRIP1-dependent nuclear receptor coactivator [J]. *Mol Cell Biol*, 2005, 25(14): 5965-72.
- [43] CHEN Y H, BEISCHLAG T V, KIM J H, et al. Role of GAC63 in transcriptional activation mediated by the aryl hydrocarbon receptor [J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(18): 12242-7.
- [44] KOPAN R, ILAGAN M X. The canonical Notch signaling pathway: unfolding the activation mechanism [J]. *Cell*, 2009, 137(2): 216-33.
- [45] NOLIN E, GANS S, LLAMAS L, et al. Discovery of a ZIP7 inhibitor from a Notch pathway screen [J]. *Nat Chem Biol*, 2019, 15(2): 179-88.
- [46] GROTH C, SASAMURA T, KHANNA M R, et al. Protein trafficking abnormalities in *Drosophila* tissues with impaired activity of the ZIP7 zinc transporter Catsup [J]. *Development*, 2013, 140(14): 3018-27.
- [47] YAN X, XIONG X, CHEN Y G. Feedback regulation of TGF-beta signaling [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2018, 50(1): 37-50.
- [48] YAMAGUCHI M. Nutritional factors and bone homeostasis: synergistic effect with zinc and genistein in osteogenesis [J]. *Mol Cell Biochem*, 2012, 366(1/2): 201-21.
- [49] HUANG T, YAN G, GUAN M. Zinc homeostasis in bone: zinc transporters and bone diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(4): 1236.
- [50] FUKADA T, CIVIC N, FURUICHI T, et al. The zinc transporter SLC39A13/ZIP13 is required for connective tissue development; its involvement in BMP/TGF-beta signaling pathways [J]. *PLoS One*, 2008, 3(11): e3642.
- [51] HIROSE T, OGURA T, TANAKA K, et al. Comparative study of dermal components and plasma TGF-beta1 levels in Slc39a13/Zip13-KO mice [J]. *J Vet Med Sci*, 2015, 77(11): 1385-9.
- [52] QIU Y, GAO Y, YU D, et al. Genome-wide analysis reveals zinc transporter ZIP9 regulated by DNA methylation promotes radiation-induced skin fibrosis via the TGF-beta signaling pathway [J]. *J Invest Dermatol*, 2020, 140(1): 94-102.e7.
- [53] ZHANG X, LIANG D, GUO B, et al. Zinc transporter 7 induced by high glucose attenuates epithelial-to-mesenchymal transition of peritoneal mesothelial cells [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2013, 151(1): 138-47.
- [54] ZHANG X, LIAN X, LIANG D, et al. Protective effect of ZnT7 on high glucose-induced epithelial-to-mesenchymal transition in renal tubular epithelial cells [J]. *Kidney Blood Press Res*, 2018, 43(2): 500-12.
- [55] NUSSINOV R, TSAI C J, JANG H. Ras assemblies and signaling at the membrane [J]. *Curr Opin Struct Biol*, 2020, 62: 140-8.
- [56] MAYER I A, ARTEAGA C L. The PI3K/AKT pathway as a target for cancer treatment [J]. *Annu Rev Med*, 2016, 67: 11-28.
- [57] WEE P, WANG Z. Epidermal growth factor receptor cell proliferation signaling pathways [J]. *Cancers (Basel)*, 2017, 9(5): 52.
- [58] BRUINSMA J J, JIRAKULAPORN T, MUSLIN A J, et al. Zinc ions and cation diffusion facilitator proteins regulate Ras-mediated signaling [J]. *Dev Cell*, 2002, 2(5): 567-78.
- [59] MOR M, BEHARIER O, LEVY S, et al. ZnT-1 enhances the activity and surface expression of T-type calcium channels through activation of Ras-ERK signaling [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2012, 303(2): C192-203.
- [60] JIRAKULAPORN T, MUSLIN A J. Cation diffusion facilitator proteins modulate Raf-1 activity [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(26): 27807-15.
- [61] ZHAO Y, FERESIN R G, FALCON-PEREZ J M, et al. Differential targeting of SLC30A10/ZnT10 heterodimers to endolysosomal compartments modulates EGF-induced MEK/ERK1/2 activity [J]. *Traffic*, 2016, 17(3): 267-88.
- [62] PATRUSHEV N, SEIDEL-ROGOL B, SALAZAR G. Angiotensin II requires zinc and downregulation of the zinc transporters ZnT3 and ZnT10 to induce senescence of vascular smooth muscle cells [J]. *PLoS One*, 2012, 7(3): e33211.

- [63] LUE H W, YANG X, WANG R, et al. LIV-1 promotes prostate cancer epithelial-to-mesenchymal transition and metastasis through HB-EGF shedding and EGFR-mediated ERK signaling [J]. *PLoS One*, 2011, 6(11): e27720.
- [64] TAYLOR K M, VICHOVA P, JORDAN N, et al. ZIP7-mediated intracellular zinc transport contributes to aberrant growth factor signaling in antihormone-resistant breast cancer Cells [J]. *Endocrinology*, 2008, 149(10): 4912-20.
- [65] TAYLOR K M, HISCOX S, NICHOLSON R I, et al. Protein kinase CK2 triggers cytosolic zinc signaling pathways by phosphorylation of zinc channel ZIP7 [J]. *Sci Signal*, 2012, 5(210): ra11.
- [66] DODINGTON D W, DESAI H R, WOO M. JAK/STAT: emerging players in metabolism [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2018, 29(1): 55-65.
- [67] YANG M, BAO D, SHI A, et al. Zinc promotes patient-derived induced pluripotent stem cell neural differentiation via ERK-STAT signaling [J]. *Stem Cells Dev*, 2020, 29(13): 863-75.
- [68] YAMASHITA S, MIYAGI C, FUKADA T, et al. Zinc transporter LIV1 controls epithelial-mesenchymal transition in zebrafish gastrula organizer [J]. *Nature*, 2004, 429(6989): 298-302.
- [69] MIYAI T, HOJYO S, IKAWA T, et al. Zinc transporter SL-C39A10/ZIP10 facilitates antiapoptotic signaling during early B-cell development [J]. *Proc Natl Aca Sci USA*, 2014, 111(32): 11780-5.
- [70] BRETHOUR D, MEHRABIAN M, WILLIAMS D, et al. A ZIP6-ZIP10 heteromer controls NCAM1 phosphorylation and integration into focal adhesion complexes during epithelial-to-mesenchymal transition [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 40313.
- [71] ZHANG Q, LENARDO M J, BALTIMORE D. 30 years of NF-kappaB: a blossoming of relevance to human pathobiology [J]. *Cell*, 2017, 168(1/2): 37-57.
- [72] MIRAGHAZADEH B, COOK M C. Nuclear factor-kappaB in autoimmunity: man and mouse [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 613.
- [73] GAMMOH N Z, RINK L. Zinc in infection and inflammation [J]. *Nutrients*, 2017, 9(6): 624.
- [74] COLOMAR-CARANDO N, MESEGUER A, COMPANY-GARRIDO I, et al. Zip6 transporter is an essential component of the lymphocyte activation machinery [J]. *J Immunol*, 2019, 202(2): 441-50.
- [75] HO L H, RUFFIN R E, MURGIA C, et al. Labile zinc and zinc transporter ZnT4 in mast cell granules: role in regulation of caspase activation and NF-kappaB translocation [J]. *J Immunol*, 2004, 172(12): 7750-60.
- [76] SCHMITT-ULMS G, EHSANI S, WATTS J C, et al. Evolutionary descent of prion genes from the ZIP family of metal ion transporters [J]. *PLoS One*, 2009, 4(9): e7208.
- [77] LIU M J, BAO S, GALVEZ-PERALTA M, et al. ZIP8 regulates host defense through zinc-mediated inhibition of NF-kappaB [J]. *Cell Rep*, 2013, 3(2): 386-400.
- [78] AYDEMIR T B, TROCHE C, KIM J, et al. Aging amplifies multiple phenotypic defects in mice with zinc transporter Zip14 (Slc39a14) deletion [J]. *Exp Gerontol*, 2016, 85: 88-94.
- [79] TROCHE C, AYDEMIR T B, COUSINS R J. Zinc transporter Slc39a14 regulates inflammatory signaling associated with hypertrophic adiposity [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2016, 310(4): E258-68.
- [80] AYDEMIR T B, CHANG S M, GUTHRIE G J, et al. Zinc transporter ZIP14 functions in hepatic zinc, iron and glucose homeostasis during the innate immune response (endotoxemia) [J]. *PLoS One*, 2012, 7(10): e48679.
- [81] LIUZZI J P, LICHTEN L A, RIVERA S, et al. Interleukin-6 regulates the zinc transporter Zip14 in liver and contributes to the hypozincemia of the acute-phase response [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(19): 6843-8.
- [82] NISHIDA K, HASEGAWA A, NAKAE S, et al. Zinc transporter Znt5/Slc30a5 is required for the mast cell-mediated delayed-type allergic reaction but not the immediate-type reaction [J]. *J Exp Med*, 2009, 206(6): 1351-64.