

Çinko Desteği, icv-STZ Enjeksiyonu ile Bastırılan Serebral Korteksteki ZIP14 (SLC39A14) Seviyelerini İyileştirir

Zinc Supplementation Improves ZIP14 (SLC39A14) Levels in Cerebral Cortex Suppressed by icv-STZ Injection

Saltuk Buğra BALTACI¹, Haluk GÜMÜŞ², Ömer ÜNAL³, Gözde ACAR⁴, Ayşenur Feyza BAYIROĞLU⁴

¹İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

^{2,4}Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji ve Fizyoloji Anabilim Dalları, Konya, Türkiye

³Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye

ÖZ

Amaç: Metabolik işlev bozuklukları Alzheimer hastalığının patolojisinde kritik öneme sahiptir. Özellikle bozulmuş çinko homeostazı bu hastalıkta açıklanmayı bekleyen önemli bir sorundur. Beyin dokusunda ZIP14'ün gen ifadesi daha önce rapor edilmiştir. Ancak bugüne kadar yalnızca bir çalışma, yaşlı beyin dokusunda ZIP14 düzeylerinin azaldığını bildirdi. Bu çalışmanın amacı da, sıçanlarda intraserebroventriküler streptozotosin (icv-STZ) tarafından indüklenen Alzheimer hastalığının (sAH) sporadik formunda, diyetteki çinko eksikliği ve takviyesinin serebral korteksteki ZIP14 seviyelerini nasıl etkilediğini araştırmaktır

Yöntem: Hayvanlar eşit sayıda (n=8) beş gruba ayrıldı: Sham 1 grubu: icv yapay beyin omurilik sıvısı (yCSF) aldı; Sham 2 grubu: alınan icv yCSF'ye ilave olarak intraperitoneal (ip) serum fizyolojik aldı, STZ grubu: 3 mg/kg icv-STZ aldı; STZ-Zn Eksikliği olan grup: 3 mg/kg icv-STZ aldı ve çinkodan yoksun bir diyetle beslendi; STZ-Zn Takviyeli grup: 3 mg/kg icv-STZ

ve ip çinko sülfat (5 mg/kg/gün) aldı. Deneysel uygulamalar sonunda genel anestezi altında sakrifiye edilen hayvanlardan alınan korteks doku örneklerinde ZIP14 seviyeleri (ng/L) ELISA yöntemi ile belirlendi.

Bulgular: Sporadik Alzheimer grubunda azalan ZIP14 seviyeleri, çinko eksikliğinde radikal şekilde azaldı. Çinko takviyesi, ZIP14 seviyelerindeki azalmayı tersine çevirdi.

Sonuç: Mevcut çalışmanın sonuçları, deneysel sıçan Alzheimer modelinde baskılanan ve çinko eksikliğinde daha da kritik bir şekilde azalan serebral korteks dokusundaki ZIP14 seviyelerinin çinko takviyesi ile eski haline getirilebileceğini göstermektedir.

Anahtar Sözcükler: Çinko eksikliği, çinko takviyesi, icv-STZ Enjeksiyonu, serebral korteks, ZIP14

ABSTRACT

Introduction: Metabolic dysfunctions are critical in the pathology of Alzheimer's disease. Impaired zinc homeostasis, in particular, is a significant issue in this disease that has yet to be explained. Gene expression of ZIP14 in brain tissue has been previously reported. But to date, only one study has reported reduced ZIP14 levels in aged brain tissue. We investigated how dietary zinc deprivation and supplementation impact ZIP14 levels in the cerebral cortex in rats with sporadic Alzheimer's disease (sAH) produced by intracerebroventricular streptozotocin (icv-STZ). Impaired zinc homeostasis, in particular, is a significant issue with this condition that has yet to be elucidated.

Methods: Animals were divided into 5 groups in equal numbers (n=8): Sham 1 group: icv received artificial cerebrospinal fluid (aCSF); Sham 2 group: retrieved icv aCSF and intraperitoneal (ip) saline, STZ group: received 3 mg/kg icv-STZ; STZ-Zn-Deficient group: received 3 mg/kg icv-STZ and fed a zinc-deprived diet; STZ-Zn-Supplemented: It

received 3 mg/kg icv-STZ and ip zinc sulfate (5 mg/kg/day ZIP 14 levels (ng/L) in cortex tissue samples taken from animals sacrificed under general anesthesia were determined by ELISA at the final stage of the experimental applications.

Results: Decreased ZIP14 levels in the sporadic Alzheimer's group were severely by zinc deficiency. Zinc supplementation treated the reduction in ZIP14 levels.

Conclusion: The results of the current study show that ZIP14 levels in cerebral cortex tissue, which are suppressed in the experimental rat Alzheimer model and are even more critically reduced in zinc deficiency, can be restored by zinc supplementation.

Keywords: Cerebral cortex, icv-STZ Injection, ZIP14, zinc deficiency, zinc supplementation

Cite this article as: Baltacı SB, Gümüş H, Ünal Ö, Acar G, Bayıroğlu AF. Çinko Desteği, ICV-STZ Enjeksiyonu ile Bastırılan Serebral Korteksteki ZIP14 (SLC39A14) Seviyelerini İyileştirir. Arch Neuropsychiatry 2024;61:11–14.

GİRİŞ

Çeşitli beslenme eksiklikleri, özellikle mineral ve vitamin dengesindeki bozukluklar, bir takım nörolojik anormallikler ile ilişkilendirilmiştir (1). Bu raporu destekler nitelikte çinko dengesindeki bozukluğun başta depresyon olmak üzere beyin fonksiyonlarındaki pek çok anormallik

önemli olabileceğine dikkat çekilmiştir (2–4). İnsan vücudunda demirden sonra en çok bulunan eser element olan çinko, büyüme, gelişme, üreme, hücre salınım reaksiyonları ile beyin gelişimi ve fonksiyonları gibi birçok biyolojik süreç için vazgeçilmezdir (2). Beyin fonksiyonlarının

Öne Çıkan Noktalar

- Çinko, serebral kortekste ZIP14 seviyelerini etkiler.
- ZIP14 seviyeleri, deneysel Alzheimer hastalığında değişir.
- Diyet çinko durumunun Deneysel Alzheimer'da kritik etkileri vardır.

sürdürülmesi için gerekli olan çinko, hafıza performansının düzenlenmesi, öğrenme ve sinaptik iletimde de kritik öneme sahiptir (5). Beyin çinko dengesindeki bir gerilemenin söz konusu fonksiyonlarda bozulmaya yol açtığı zaten gösterilmiştir (3,6). Hücrelerdeki çinko dengesi, çinko taşınmasının ve organellere dağılımının sıkı bir şekilde düzenlenmesiyle sağlanır. Bu düzenlemeye çinko taşınmasından sorumlu çinko taşıma proteinleri aracılık eder. Çinko taşıyıcı proteinler iki ana gruba ayrılır. Bunlar ZIP (SLC39) ve ZnT (SLC30) proteinleridir. ZIP (SLC39) taşıyıcıları sitozolde çinko dağılımını düzenlerken, ZnT (SLC30) taşıyıcıları sitozolden çinko taşınmasını sağlar (7,8). ZIP14 (SLC39A14) taşıyıcı, proenflamatuvar yolaklar tarafından indüklenebilen bir çinko taşıyıcı proteindir. Bu taşıyıcı proteindeki mutasyonlar ayrıca Parkinson semptomları ve insanlarda distoni ile ilişkilendirilmiştir (9). ZIP14'ün beyin dokusunda gen ekspresyonu daha önce bildirilmiştir (10). Ancak bugüne kadar yalnızca bir çalışma, yaşlı beyin dokusunda ZIP14 düzeylerinin azaldığını bildirmiştir (11).

Bu çalışmanın amacı da, sıçanlarda intraserebroventriküler streptozotosin (icv-STZ) tarafından indüklenebilen Alzheimer hastalığının (sAH) sporadik formunda, diyet çinko eksikliği ve takviyesinin serebral korteksteki ZIP14 seviyelerini nasıl etkilediğini araştırmaktır.

YÖNTEM

Hayvan Materyali ve Grupları

Çalışma, Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi'nden temin edilen 40 adet erkek Wistar sıçanı üzerinde gerçekleştirildi. Çalışma protokolü Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi Etik Kurulu tarafından onaylandı (karar no. 2019-44, tarih ve 27,09,2019). Hayvanlar eşit sayıda (n=8) beş gruba ayrıldı.

Grup 1, Sham 1: Bu gruptaki hayvanlara 2 gün arayla (5. ve 7. günlerde) STZ solventi (yapay beyin omurilik sıvısı; yBOS) icv enjeksiyonu ile verildi. Hayvanlar standart sıçan yemi ile beslendi.

Grup 2, Sham 2: Bu gruptaki hayvanlara 2 gün arayla (5. ve 7. günlerde) STZ solventi (yapay beyin omurilik sıvısı; aBOS) icv enjeksiyonu ile verildi. 7. günden sonra bu hayvanlara 21 gün boyunca çinko sülfat solventi intraperitoneal (ip) serum fizyolojik (5 mg/kg/gün serum fizyolojik) verildi. Bu gruptaki hayvanlar standart sıçan yemi ile beslendi.

Grup 3, STZ: Bu gruptaki sıçanlara 5. ve 7. günlerde 3 mg/kg/STZ icv olarak enjekte edildi. Hayvanlar standart sıçan yemi ile beslendi.

Grup 4, STZ+Çinko Eksikliği: Bu gruptaki hayvanlara 5. ve 7. günlerde icv olarak 3 mg/kg/STZ enjekte edildi. Bu gruptaki hayvanlar 7. günden sonra (21 gün) çinko eksikliği olan (0,02 µg/g) diyetle beslendi.

Grup 5, STZ+Çinko Takviyesi: Bu gruptaki hayvanlara 5. ve 7. günlerde icv olarak 3 mg/kg/STZ enjekte edildi. 7. günden sonra hayvanlara 21 gün boyunca ip çinko çinko sülfat (5 mg/kg/gün) verildi.

Deneysel Prosedürler

Stereotaksik Prosedür ve icv-STZ Enjeksiyonu: Sıçanlar ip 70 mg/kg ketamin ve 8 mg/kg ksilazin bir stereotaksik çerçeveye (Small Animal Stereotaxic System, ASI Instruments, ABD) yerleştirildi. STZ, yCSF içinde eritildi ve hayvanlara 3 mg/kg dozunda enjekte edildi. Her hayvana, her ventriküle 10 µL STZ veya yCSF enjekte edildi (enjeksiyon koordinatları: 4,8 mm dorsoventral, 0,8 mm anteroposterior ve bregmaya 1,4 mm lateral), 48 saatlik aralıklarla toplam 20 µL. Dört günlük adaptasyon sürecinden sonra 5. ve 7. günlerde icv enjeksiyonları yapıldı.

Deneysel Hayvanlarının Beslenmesi

Çinko sülfat serum fizyolojik içinde çözüldü ve ip STZ-ZnSup grubundaki hayvanlara 5 mg/kg dozda enjekte edildi. STZ-ZnDef grubundaki hayvanlar, çinko eksikliği olan bir diyetle beslendi (12). Çinko eksikliği olan sıçan yemi, Arden Araştırma ve Deneysel firmasından (Ankara, Türkiye) satın alınmıştır. İntraperitoneal çinko enjeksiyonları ve diyet değişiklikleri 7. günde başladı ve deneylerin sonuna kadar 28 gün (4 hafta) devam etti.

Çalışmanın deneysel aşamaları tamamlandıktan 24 saat sonra tüm hayvanlar genel anestezi altında servikal dislokasyonla beyin korteks doku örnekleri alındı (Son çinko enjeksiyonunun vücutta tam etkili olabilmesi için uygulamadan 24 saat sonra hayvanların sakrifiye edilmesinin daha uygun olacağı düşünüldü).

Serebral Korteks Dokusunda ZIP14 Tayini

Serebral korteks doku örnekleri önce sıvı nitrojen içerisinde alındı. Daha sonra ELISA analizine kadar -80°C'de tutuldu. Serebral korteks doku örneklerinde ELISA tekniği ile ZIP14 seviyeleri tayin edildi. Serebral korteks doku örneği homojenizasyonu, ultrasonik prob (BandelinSonopuls HD2200, BANDELIN elektronik GmbH & Co. KG, Berlin, Almanya) kullanılarak yapıldı. Korteks homojenat numunelerindeki ZIP14 seviyesi, Rat ZincTransporter ZIP14 ELISA Kit Katalog Numarası E1786Ra (Bioassay Technology Laboratory, Shanghai CHINA) ve spektrofotometre (SPECTROstar, BMG Labtech, Almanya) kullanılarak ölçüldü. Sonuçlar ng/L olarak verildi.

Daha önce yayımladığımız çalışmamızda hayvanlarda Morris su labirenti ile değerlendirilen hafıza performansı sonucunda sAH modeli oluşturulduğu belirlenmişti (12). Bu çalışma aynı hayvanların Serebral Korteks dokuları üzerinde yapıldı.

İstatistiksel Analiz

Bulguların istatistiksel değerlendirmesi IBM Sosyal Bilimlerde İstatistik Paket Programı (SPSS) sürüm 22.0 ile yapıldı. Tüm parametrelerin aritmetik ortalaması ve standart hatası hesaplandı. Sonuçlar, ortalamanın ortalama ± standart hatası olarak ifade edildi. Verilerin homojenliğini belirlemek için "Shapiro-Wilk" testi yapıldı ve verilerin normal dağılım gösterdiği belirlendi. Gruplar arasındaki farkın belirlenmesinde tek yönlü varyans analizi testi, farklılığın kaynağının belirlenmesinde ise Bonferroni testi kullanıldı. p<0,05 düzeyindeki farklılıklar anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Mevcut çalışmada serebral kortekste en düşük ZIP14 seviyeleri intraserebroventriküler (ICV) STZ enjeksiyonu yapılan ve çinko eksik yemle beslenen grup 4'te elde edildi (p<0,05). Standart sıçan yemi ile beslenen icv-STZ grubunun (grup 3) korteks dokusundaki ZIP14 düzeyleri grup 4'e göre yüksek (p<0,05), diğer tüm gruplara göre düşük (p<0,05) bulundu. Çinko takviyesi (grup 5), icv-STZ gruplarında görülen korteks dokusundaki bastırılmış ZIP14 seviyelerini tersine çevirerek sham kontrol gruplarının değerlerine getirdi (Tablo 1).

Tablo 1. Çalışma gruplarının serebral korteks dokusunda ZIP14 düzeyleri

Gruplar	ZIP14 (ng/L)
Group 1 - Sham 1	462,44±26,63A
Group 2 - Sham 2	461,87±30,75A
Group 3 - STZ	426,41±22,35B
Group 4 - STZ-Çinko Eksik	404,46±20,63C
Group 5 - STZ-Çinko Takviye	476,31±28,22A

Aynı sütunda değişik harfler bulunan ortalamalar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. (P<0,05) A>B>C
STZ: streptozotosin; ZIP14: çinko taşıyıcı protein.

TARTIŞMA

Gastrointestinal sistemin epitel hücrelerinin zarında yüksek oranda eksprese edilen ZIP14 (Slc39a14), sentezi esas olarak proenflamatuvar faktörler tarafından uyarılan bir çinko taşıyıcıdır (13). Deney hayvanlarında ZIP14 geninin silinmesi sindirim sisteminde çinko emiliminin baskılanması ile sonuçlanmaktadır (14). Bu durum aynı zamanda, bozulmuş bağırsak savunma bariyeri, glikoz metabolizmasında anormallikler, kas erimesi ve yaşlanma ile birlikte iskelet kusurları gibi işlev bozukluklarına da neden olur (14,15). Benzer şekilde insanlarda ZIP14 mutasyonları da nörolojik defektlere neden olmaktadır (14,16).

Hipokampal dokuda bilinen nöronal demir taşıyıcı proteinlere ek olarak bir çinko taşıyıcı protein olan ZIP14'ün sınırlı da olsa demir taşınmasına katkı sağladığı bildirilmiştir (17). Bu bilgi, Alzheimer hastalığında önemli patolojilerden biri olan β amiloid oluşumunda metallerin rolü açısından önemlidir (12). Bir çinko taşıyıcı protein olan ZIP14'ün ekspresyonunun yaşlı beyin dokusunda azaldığı bildirilmiştir (11). Buna göre serebral korteks ve hipokampal dokuda çinko düzeylerinde yaşlanmaya bağlı artış, ZIP 14, Alzheimer ve yaşlanma arasında kritik bir ilişki olabileceğine işaret etmektedir (18,19). Çinko, β amiloid agregasyonunda ve hücre dışı plak oluşumunda önemli bir rol oynayan redoks-aktif bir metal olduğundan (20), Alzheimer ve yaşlanmada bir mekanizma olarak çinko düzensizliğini araştırmak çok ilginçtir.

Çalışmamızda icv-STZ grubunda azalmış olan serebral korteks ZIP14 seviyeleri, icv-STZ çinko eksikliği olan grupta radikal olarak azalmıştı. Çinko takviyesi, icv-STZ ZIP14 seviyelerindeki azalmayı tedavi etti. Med-line taramalarda mevcut çalışmamızı tam olarak karşılaştırmabileceğimiz bir çalışma bulamadık.

ZIP14'ün beyin dokusunda gen ekspresyonu daha önce bildirilmiştir (17). Bununla birlikte, bugüne kadar sadece bir çalışma, yaşlı beyin dokusunda azalmış ZIP14 seviyeleri bildirmiştir (11).

Çalışmamızın sonuçları deneysel sıçan Alzheimer modelinde çinkonun serebral korteks dokusundaki ZIP14 seviyeleri üzerinde kritik etkilere sahip olduğunu göstermektedir. Bu çalışma, deneysel sıçan Alzheimer modelinde serebral kortekste çinko ve ZIP14 seviyeleri arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk çalışmadır.

Önceki Sunumlar: Bu çalışma 21-25 Eylül 2022 tarihlerinde Bafra-KKTC'de düzenlenen 3. Uluslararası ve 7. İlaç ve Tedavi Kongresi (Akılcı İlaç Kullanımı) kongresinde sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

Araştırma Veri Politikası ve Veri Kullanılabilirliği Beyanı: Mevcut çalışma sırasında oluşturulan ve/veya analiz edilen veri kümeleri, makul talep üzerine ilgili yazardan temin edilebilir.

Açıklama: Yazarlar, tüm verilerin kurum içinde üretildiğini ve kâğıt fabrikası kullanılmadığını beyan eder.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yapıldı. Çalışma protokolü Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi Deney Hayvanları Etik Kurulu tarafından onaylandı (karar no. 2019-44, tarih ve 27,09,2019). Bu araştırma hayvanlar (sıçan) üzerinde yapılmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağlıdır.

Yazar Katkıları: Fikir- SBB, HG, OU, GA, AFB; Tasarım- SBB, HG, OU, GA, AFB; Denetleme- SBB, HG; Kaynaklar- SBB, HG, OU, GA, AFB; Malzemeler- SBB, HG, OU, GA, AFB; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi- SBB, HG, OU, GA, AFB; Analiz ve/veya Yorum- SBB, HG; Literatür Taraması- SBB, HG, OU, GA, AFB; Yazıyı Yazan- SBB, HG, OU, GA, AFB; Eleştirel İnceleme- SBB, HG.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü (SUBAPK; proje no. 19102046) tarafından desteklenmiştir.

KAYNAKLAR

- Brown HE, Roffman JL. Vitamin supplementation in the treatment of schizophrenia. *CNS Drugs*. 2014;28:611-622. [Crossref]
- Alizadeh F, Davoodian N, Kazemi H, Ghasemi-Kasman M, Shaerzadeh F. Prenatal zinc supplementation attenuates lipopolysaccharide-induced behavioral impairments in maternal immune activation model. *Behav Brain Res*. 2020;377:112247. [Crossref]
- Hancock SM, Finkelstein DI, Adlard PA. Glia and zinc in ageing and Alzheimer's disease: a mechanism for cognitive decline? *Front Aging Neurosci*. 2014;6:137. [Crossref]
- Petrilli MA, Kranz TM, Kleinhaus K, Joe P, Getz M, Johnson P, et al. The emerging role for zinc in depression and psychosis. *Front Pharmacol*. 2017;8:414. [Crossref]
- Wang YH, Zhang H, Wang ZY, Liu YQ. Effects of early-life zinc deficiency on learning and memory in offspring and the Jiang YG, changes in DNA methylation patterns. *Nutr Neurosci*. 2022;25:1001-1010. [Crossref]
- Prakash A, Bharti K, Majeed AB. Zinc: indications in brain disorders. *Fundam Clin Pharmacol*. 2015;29:131-149. [Crossref]
- Aydemir TB, Liuzzi JP, McClellan S, Cousins RJ. Zinc transporter ZIP8 (SLC39A8) and zinc influence IFN-gamma expression in activated human T cells. *J Leukoc Biol*. 2009;86:337-348. [Crossref]
- Eide DJ. Zinc transporters and the cellular trafficking of zinc. *Biochim Biophys Acta*. 2006;1763:711-722. [Crossref]
- Aydemir TB, Kim MH, Kim J, Colon-Perez LM, Banan G, Mareci TH, et al. Metal transporter Zip14 (Slc39a14) deletion in mice increases manganese deposition and produces neurotoxic signatures and diminished motor activity. *J Neurosci*. 2017;37:5996-6006. [Crossref]
- Bishop GM, Scheiber IF, Dringen R, Robinson SR. Synergistic accumulation of iron and zinc by cultured astrocytes. *J Neural Transm (Vienna)*2010;117:809-817. [Crossref]
- Braidly N, Poljak A, Marjo C, Rutledge H, Rich A, Jugder BE, et al. Identification of Cerebral Metal Ion Imbalance in the Brain of Aging Octodon degus. *Front Aging Neurosci*. 2017;9:66. [Crossref]
- Baltacı SB, Unal O, Gulbahce-Mutlu E, Gumus H, Pehlivanoglu S, Yardimci A, et al. The role of zinc status on spatial memory, hippocampal synaptic plasticity, and insulin signaling in icv-STZ-induced sporadic Alzheimer's-Like Disease in rats. *Biol Trace Elem Res*. 2022;200:4068-4078. [Crossref]
- Jimenez-Rondan FR, Ruggiero CH, McKinley KL, Koh J, Roberts JF, Triplett EW, et al. Enterocyte-specific deletion of metal transporter Zip14 (Slc39a14) alters intestinal homeostasis through epigenetic mechanisms. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2022 Dec 20. [Crossref]
- Jimenez-Rondan FR, Ruggiero CH, Cousins RJ. Long noncoding RNA, MicroRNA, Zn transporter Zip14 (Slc39a14) and inflammation in mice. *Nutrients*. 2022;14:5114. [Crossref]

15. Guthrie GJ, Aydemir TB, Troche C, Martin AB, Chang SM, Cousins RJ. Influence of ZIP14 (slc39A14) on intestinal zinc processing and barrier function. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2015;308:G171–178. [\[Crossref\]](#)
16. Hendrickx G, Borra VM, Steenackers E, Yorgan TA, Hermans C, Boudin E, et al. Conditional mouse models support the role of SLC39A14 (ZIP14) in Hyperostosis Cranialis Interna and in bone homeostasis. *PLoS Genet*. 2018;14:e1007321. [\[Crossref\]](#)
17. Ji C, Kosman DJ. Molecular mechanisms of non-transferrin-bound and transferrin-bound iron uptake in primary hippocampal neurons. *J Neurochem*. 2015;133:668–683. [\[Crossref\]](#)
18. Taylor KM, Hiscox S, Nicholson RI, Hogstrand C, Kille P. Protein kinase CK2 triggers cytosolic zinc signaling pathways by phosphorylation of zinc channel ZIP7. *Sci Signal*. 2012;5:ra11. [\[Crossref\]](#)
19. Wilson M, Hogstrand C, Maret W. Picomolar concentrations of free zinc (II) ions regulate receptor protein-tyrosine phosphatase β activity. *J Biol Chem*. 2012;287:9322–9326. [\[Crossref\]](#)
20. Watt NT, Griffiths HH, Hooper NM. Lipid rafts: linking prion protein to zinc transport and amyloid- β toxicity in Alzheimer's disease. *Front Cell Dev Biol*. 2014;2:41. [\[Crossref\]](#)