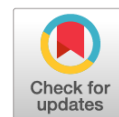


УДК 616-006

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn641854>

Купроптоз — особая форма регулируемой медьзависимой гибели клеток. Перспективы фармакологической коррекции при болезнях человека

В.И. Ващенко¹, А.Б. Чухловин², П.Д. Шабанов¹¹ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия;² НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

В 2022 году группа исследователей из Китая выявила новую, медьзависимую форму клеточной гибели, названную купроптозом, которая отличается от всех других известных типов клеточной гибели. Купроптоз инициируется связыванием ионов меди с липоилированными ферментами в цикле Кребса, что приводит к последующей агрегации белка, протеотоксическому стрессу и, в конечном счете, к гибели клеток. Медь, как важнейший эссенциальный микроэлемент, требуется для широкого спектра физиологических процессов практически во всех типах клеток. Поскольку чрезмерное накопление внутриклеточной меди может вызывать окислительный стресс и нарушать клеточную функцию, гомеостаз меди жестко регулируется. Здесь обобщены текущие знания о метаболизме меди, заболеваниях, связанных с медью, характеристиках купроптоза и механизмах, которые регулируют купроптоз. Кроме того, обсуждается значение купроптоза в патогенезе различных заболеваний, включая болезнь Вильсона, Менкеса, нейродегенеративные, раковые и сердечно-сосудистые заболевания, а также обсуждается терапевтический потенциал купроптоза.

Ключевые слова: физиология; гибель клетки; купроптоз; медь; молекулярная медицина.

Как цитировать

Ващенко В.И., Чухловин А.Б., Шабанов П.Д. Купроптоз — особая форма регулируемой медьзависимой гибели клеток. Перспективы фармакологической коррекции при болезнях человека // Психофармакология и биологическая наркология. 2024. Т. 15, № 4. С. 287–324. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn641854>

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn641854>

Copper-dependent cell death (cuproptosis): perspectives for pharmacological correction in human diseases

Vladimir I. Vashchenko¹, Alexey B. Chuklovin², Petr D. Shabanov¹

¹ Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

² Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

In 2022, researchers from China identified a novel form of copper-dependent cell death, termed cuproptosis, which is distinct from all previously known types of cell death. Cuproptosis is initiated by the binding of copper ions to lipoated enzymes within the Krebs cycle, leading to protein aggregation, proteotoxic stress, and, ultimately, cell death. Copper, as an essential trace element, plays a critical role in numerous physiological processes across nearly all cell types. However, intracellular copper overload can cause oxidative stress and disrupt cellular functions, necessitating tight regulation of copper homeostasis. This article provides a comprehensive summary of current knowledge on copper metabolism, copper-related diseases, and the unique characteristics and regulatory mechanisms of cuproptosis. Furthermore, it explores the role of cuproptosis in the pathogenesis of conditions such as Wilson's disease, Menkes disease, neurodegenerative disorders, cancer, and cardiovascular diseases, alongside its potential as a therapeutic target for pharmacological intervention.

Keywords: physiology; cell death; cuproptosis; copper; molecular medicine.

To cite this article

Vashchenko VI, Chuklovin AB, Shabanov PD. Copper-dependent cell death (cuproptosis): perspectives for pharmacological correction in human diseases. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2024;15(4):287–324. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn641854>

ВВЕДЕНИЕ

На международной конференции International Cell Death Society, состоявшейся в 2018 г. в США, ученые разделили все типы клеточной гибели на 2 класса: регулируемая (РКГ) и случайная (СКГ) [91]. СКГ — это неконтролируемый процесс клеточной гибели, который запускается случайными повреждающими стимулами. Они превышают регулирующую способность клеток, приводя к клеточной гибели. РКГ относится к автономной и упорядоченной гибели клеток, контролируемой генами, с целью поддержания стабильности внутренней среды. Индукция такой гибели в основном регулируется образованием комплексов усиления сигнала, которые играют эволюционно важную роль в развитии организма и иммунном ответе [54, 274]. РКГ, возникающая в физиологических условиях, также известна как программируемая клеточная гибель (ПКГ). Известные в настоящее время типы РКГ включают аутофагозависимую клеточную гибель, апоптоз, некроптоз, пироптоз, ферроптоз, партанатоз, энтоз, нетоз, лизосомозависимую клеточную гибель, алкаптоз и оксейптоз. Клетки человека, подверженные необратимым нарушениям во внутриклеточном или внеклеточном микроокружении, могут активировать один из многих каскадов передачи сигнала и в конечном итоге приводить к их гибели. Каждый из этих паттернов РКГ инициируется и передается молекулярными механизмами, которые демонстрируют значительную степень взаимосвязи. Кроме того, каждый вид РКГ может демонстрировать полный спектр морфологических характеристик (от полного некроза до полного апоптоза), а также иммуномодулирующие характеристики (от противовоспалительных и толерантности до усиления воспаления и иммуногенности) [54, 91].

В 2022 г. ученые из Китая (P.A. Tsvetkov и соавт.) обнаружили новую форму медьзависимой РКГ, которой дали название «купроптоз» (*англ.* cuproptosis) [261]. Эта индуцированная избытком меди форма РКГ отличается от других форм регулируемой клеточной гибели, включая апоптоз, ферроптоз и некроптоз. Они установили, что внутриклеточные ионы Cu^+ нацелены на липоилированные компоненты цикла Кребса, а агрегация этих липоилированных митохондриальных белков и последующее уменьшение содержания железосерных белковых кластеров вызывают протеотоксический стресс и, в конечном счете, приводят к гибели клеток.

Медь — важнейший микроэлемент в организме человека, функционирует как ключевой каталитический кофактор ферментов в широком спектре биологических процессов, включая митохондриальное дыхание, про- и антиоксидантную защиту и синтез биосоединений. Внутриклеточная концентрация ионов меди поддерживается в относительно узком диапазоне, поскольку даже умеренное повышение может вызвать цитотоксичность и привести к гибели клеток, таким образом, поглощение, распределение и элиминация ионов меди жестко регулируются.

Выявленные у людей вызывающие накопление меди генетические мутации были связаны с тяжелыми, потенциально опасными для жизни патологическими состояниями [270]. Таким образом, понимание процесса, посредством которого избыток меди вызывает клеточную токсичность и приводит к гибели клеток, представляет собой важный шаг к пониманию гибели клеток и разработке новых эффективных методов лечения.

В статье рассматриваются современные знания об особенностях купроптоза и его механизмах, обсуждаются новые представления о предполагаемой патофизиологической роли купроптоза при различных заболеваниях, а также терапевтический потенциал купроптоза в лечении болезней человека.

ГОМЕОСТАЗ МЕДИ В ОРГАНИЗМЕ ЧЕЛОВЕКА

Медь является важным эссенциальным микроэлементом в организмах практически всех живых существ. Многочисленные исследования показали, что медь служит кофактором для множества ключевых метаболических ферментов, которые управляют широким спектром физиологических процессов в организме человека [4, 167, 191]. Таким образом, в здоровом организме уровни ионов Cu^+ и Cu^{2+} должны поддерживаться в узком диапазоне для обеспечения нормальных физиологических процессов.

Всасывание меди, поступающей с пищей, происходит преимущественно в двенадцатиперстной кишке и тонком кишечнике [87]. Поглощение меди эпителиальными клетками кишечника опосредуется главным образом медь-транспортным белком CTR1, расположенным на апикальной поверхности энтероцитов. Этому процессу способствует активность мембранных металлоредуктаз (STEAP) и цитохрома В (DCYTB) [62, 94], которые восстанавливают двухвалентные ионы меди (Cu^{2+}) до одновалентных (Cu^+), в этом ионном состоянии CTR1 транспортирует Cu^+ через клеточную мембрану. После всасывания в желудочно-кишечном тракте ионы Cu^+ выделяются в кровоток и связываются с различными белками, включая альбумин, транскупреин, гистидины и макроглобулины [151, 173, 205]. Основным накопительным органом ионов меди являются гепатоциты печени, которые опосредуют поглощение меди при помощи CTR1. Затем внутри цитоплазмы ионы Cu^+ либо доставляются шаперонами меди к определенным белкам, либо хелатируется металло-тионеином (MT) для хранения [34, 106, 201]. Основными шаперонами меди являются COX17 (она доставляет Cu^+ к цитохром С-оксигеназе), CCS (шаперон меди для доставки ионов Cu^+ к супероксиддисмутазе 1) и транспортер ATOX1 (доставляет Cu^+ к АТФазам АТР7А и АТР7В). АТФазы транспортеры ионов меди (в гепатоцитах это АТР7В) перекачивают ионы из печени обратно в кровь, где они снова

связываются с растворимыми шаперонами и транспортируются к определенным тканям и органам [139]. При попадании в ткани-мишени ионы Cu^+ катализируют реакции широкого спектра физиологических процессов, прежде всего выработку энергии в митохондриях, метаболизм тирозина и нейротрансмиттеров, регулируют окислительно-восстановительный гомеостаз и осуществляют ремоделирование внеклеточного матрикса [158, 159].

В здоровом организме медь накапливается главным образом в гепатоцитах печени [2, 252], а ее избыток выводится с калом либо через желчь, основную форму эндогенного выведения меди, либо в виде непоглощенных ионов металла [11]. Другие пути выведения меди, такие как моча, пот и менструации, играют относительно незначительную роль. В совокупности физиологический баланс меди регулируется абсорбцией в двенадцатиперстной кишке и/или выведением с желчью [4]. При высоком пищевом потреблении меди поглощение ионов Cu^+ уменьшается, а выведение увеличивается, и наоборот, в периоды низкого нутриентного потребления меди эндогенная экскреция Cu^+ с желчью уменьшается, а накопление поглощенных ионов Cu^+ увеличивается [262].

Внутриклеточный гомеостаз ионов меди

Высокоаффинный транспортер меди CTR1 (другое обозначение — SLC31A1), расположенный в мембране клетки, структурно и функционально консервативен в живых организмах, от дрожжей до человека, и отвечает за большую часть поглощения меди клетками [202]. Современные данные свидетельствуют о том, что CTR1 функционирует совместно с металлоредуктазами, такими как STEAP и/или DCYTB, которые преобразуют внеклеточные ионы Cu^{2+} в ионы Cu^+ для последующей транспортировки через клеточную мембрану при помощи CTR1 [183] (рис. 1). Исследования *in vitro* показали, что экспрессия CTR1 регулируется медь-зависимым образом, при котором она снижается в условиях избытка меди и повышается в условиях снижения концентрации ионов меди [149]. В эксперименте было показано, что повышенная экспрессия CTR1 наблюдалась в клетках кишечника мышей, которых кормили диетой с дефицитом меди, что указывает на петлю отрицательной обратной связи в регуляции CTR1 [138].

Существует ряд доказательств, указывающих на то, что CTR1 необходим именно для специфического

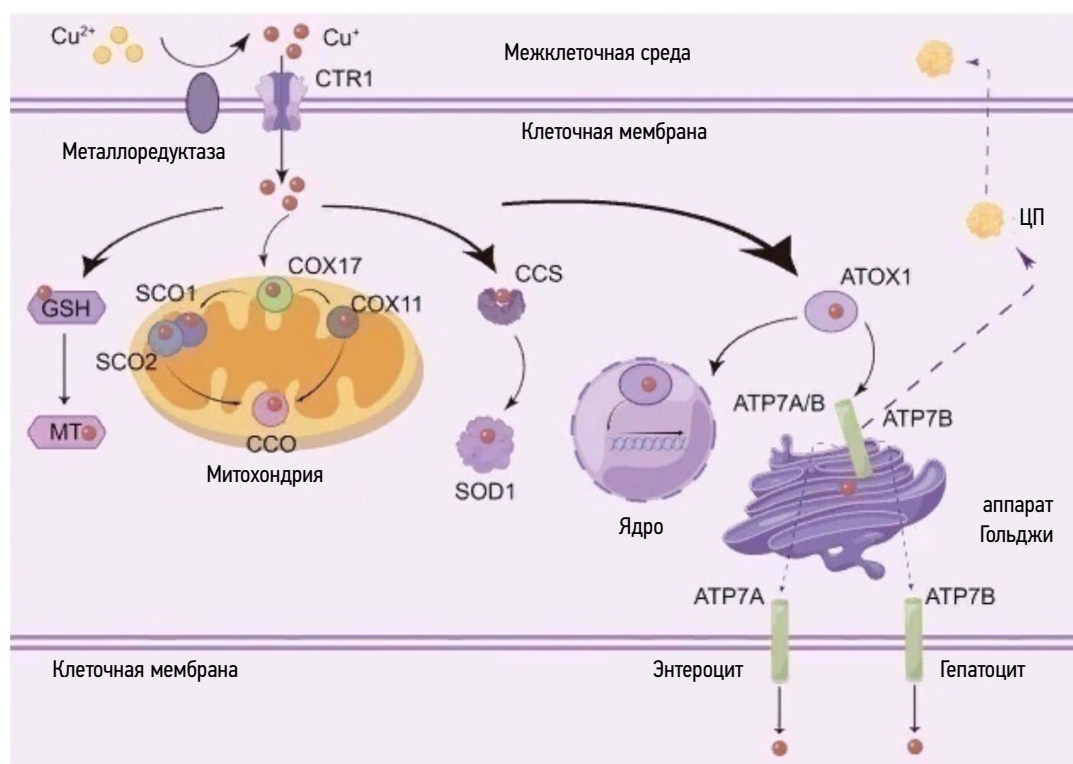


Рис. 1. Транспортные пути, которые опосредуют клеточно-митохондриальный метаболизм ионов меди (с изменениями по Q.Y. Chen и соавт. [50]). ЦП — церулоплазмин; MT — металлотионеин; CTR1 — трансмембранный переносчик ионов меди; CCS и SOD1 — шапероны меди, доставляют ионы меди в субклеточные компартменты: в митохондрии, в ядро, в ЭПР Гольджи аппарата; CCO — митохондриальный комплекс, содержащий COX17, COX11, SCO1, SCO2 — внутримитохондриальные транспортеры ионов меди; SOD1 — субъединица 1 супероксиддисмутазы; GSN — глутатион; ATOX1 — транспортер ионов Cu^+ [183]

Fig. 1. Copper ion cellular and mitochondrial metabolic transport pathways (adapted from Chen et al. [50]). CP — ceruloplasmin; MT — metallothionein; CTR1 — copper ion transmembrane transporter; CCS and SOD1 — copper chaperones delivering copper ions to subcellular compartments, including mitochondria, nucleus, and Golgi apparatus; CCO — mitochondrial complex containing COX17, COX11, SCO1, SCO2 (intramitochondrial copper ion transporters); GSN — glutathione; ATOX1 — Cu^+ ion transporter [183]

транспорта меди в определенные органы и ткани. В эксперименте показано, что у мышей с кишечнo-специфическим нокаутом гена *Ctr1* развивается дефицит меди в большинстве периферических тканей, что позволяет предположить, что CTR1 функционирует как основной фактор, стимулирующий всасывание меди в кишечнике [179]. В других экспериментах на животных было показано, что эмбрионы мышей с общим нокаутом *Ctr1* (global *Ctr1*^{-/-}) погибают внутриутробно в середине срока беременности, а эмбриональные фибробласты, полученные из эмбрионов мышей *Ctr1*^{-/-}, имеют резко сниженные уровни ионов меди и пониженную активность медь-зависимых ферментов, что позволяет предположить, что фактор CTR1 играет существенную роль в развитии эмбрионов млекопитающих [144].

В пределах клеточной цитоплазмы транспорт ионов меди строго скоординирован высоким сродством шаперонов меди. АТОХ1 ответственен за транспорт ионов меди АТФазами АТР7А и АТР7В в цистерны эндоплазматического ретикула (ЭПР) аппарата Гольджи, который опосредует синтез купроферментов, таких как лизил оксидаза, тирозиназа и церулоплазмин [1, 157]. В экспериментах на эмбриональных фибробластах мыши исследователи S. Itoh и соавт. [120] показали, что АТОХ1 может служить медь-зависимым регулятором транскрипции и участвовать в пролиферации клеток. Показано, что у эмбрионов мышей, имеющие нарушения в гене *Atox1* при снижении баланса меди наблюдали перинатальную смерть, вероятно, это отражает центральную роль, которую этот шаперон играет в транспортировке ионов меди и гомеостазе меди [103].

Шаперон меди CCS доставляет ионы Cu^+ к субъединице 1 супероксиддисмутазы (СОД1), которая осуществляет детоксикацию АФК и поддерживает гомеостаз меди. Детальные исследования показали, что клетки организмов, лишенные СОД1, испытывают повышенный окислительный стресс. Например, клетки дрожжей с мутировавшего гена *Sod1* накапливают мутации ДНК [96], а у мышей с нокаутом СОД1 развивается гепатоцеллюлярная карцинома — исследователи предположили, что это результат окислительного повреждения гепатоцитов [74]. Экспрессия CCS регулируется количеством ионов Cu^+ в клетке, так при снижении содержания ионов меди уровень экспрессии CCS повышается, а при высоком содержании ионов меди уровень экспрессии CCS понижается [29, 197]. CCS и SOD1 локализуются как в цитоплазме, так и в межмембранном пространстве митохондрий, где они нейтрализуют супероксидные радикалы, полученные из митохондрий [184, 244].

В дополнение к доставке меди в секреторный компартмент и в цитозольные белки, ионы меди попадают в митохондрии, где цитохромоксидаза митохондрий использует их для окислительного фосфорилирования и нормального функционирования митохондрий. У людей цитохромоксидаза митохондрий (СОХ) состоит из двух

основных субъединиц, СОХ1 и СОХ2, которые связывают ионы меди в специфических участках $\text{Cu}_\text{В}$ и $\text{Cu}_\text{А}$ [180]. Шаперон меди СОХ17, расположенный в межмембранном пространстве митохондрий (IMS), отвечает за транспортировку ионов меди из цитозоля в IMS митохондрий и способствует сборке СОХ [198, 201]. В IMS ионы Cu^+ связываются с СОХ17 и либо доставляются в шаперон SCO1, синтезируемый цитохром С-оксидазой для переноса в субъединицу СОХ2, либо ионы Cu^+ связываются с СОХ11 для доставки к субъединице СОХ1 [23, 56, 110] (см. рис. 1).

Мутации в генах *Cox17*, *Sco1* и *Sco2* связаны со снижением активности СОХ и могут приводить к летальному исходу млекопитающих [143, 249].

Удаление избытка ионов меди при помощи транспортных АТФаз

Транспортные АТФазы (АТР7А и АТР7В) действуют как основные транспортеры в процессе экспорта клеточных ионов меди. Исследователи установили, что регуляция локализации и функций АТР7А/7В важны для опосредования процесса транспортировки и весьма многогранны [186] (см. рис. 1). При физиологических уровнях ионов меди в клетках эти транспортеры, как было показано, расположены в цистернах ЭПР аппарата Гольджи, где они перекачивают ионы меди из цитозоля в просвет шероховатой сети. Когда внутриклеточная концентрация ионов меди увеличивается, транспортные АТФазы перемещаются из аппарата Гольджи в везикулярные компартменты и сливаются с плазматической мембраной для экспорта ионов меди во внеклеточное пространство; если содержание ионов меди возвращается к физиологическим уровням, то АТФазы возвращаются обратно в ЭПР аппарата Гольджи [140, 157].

Уровни экспрессии АТФаз АТР7А и АТР7В в разных тканях отличаются. АТФаза АТР7А экспрессируется в большинстве тканей и органов, за исключением печени, в которой обнаружена преимущественная экспрессия АТФазы АТР7В [157]. Через базолатеральную мембрану энтероцитов ионы меди при помощи транспортера АТР7А закачиваются в портальную вену для доставки в печень, основной орган для хранения ионов меди [150]. В других тканях, таких как плацента и гематоэнцефалический барьер, АТФаза АТР7А является посредником транспорта меди через поляризованные клетки, обеспечивая поступление необходимого количества ионов меди для развития плода, а также тканей головного мозга [157]. В печени АТФаза АТР7В перемещает ионы меди при помощи секреторных везикул в желчь, чтобы предотвратить избыточное накопление ионов меди. Мутации в АТФазах АТР7А и АТР7В вызывают наследственные нарушения метаболизма меди, которые проявляются в болезнях Вильсона и Менкеса [227].

КЛЮЧЕВЫЕ ЭТАПЫ МЕХАНИЗМА КУПРОПТОЗА

Результаты многочисленных исследований механизмов металлозависимой гибели клеток показали, что избыточные уровни металлов в организме могут вызывать гибель клеток особыми специфическими путями [136]. Самая изученная форма металлозависимой РКГ — ферроптоз, железозависимая форма клеточной гибели, когда избыток железа вызывает накопление перекисей липидов в мембранах, что приводит к запрограммированной клеточной гибели [239, 285]. В дополнение к путям, участвующим в метаболизме железа, в ферроптоз также вовлечены несколько других молекулярных процессов, включая ось регуляции GCH1/BNH4 (гуанозинтрифосфатциклогидролаза/тетрагидробиоптерин) [296], ось GSH/GPX4 (глутатион/глутатионпероксидаза) [290] и ось регуляции FSP1/CoQ (белок-супрессор ферроптоза 1/кофермент Q), а также ионы меди [28, 70]. В ряде исследований показано, что ферроптоз в присутствии ионов меди вовлечен в широкий спектр заболеваний человека, включая гемохроматоз, фиброз печени, нейродегенеративные и сердечно-сосудистые заболевания [79, 82, 127, 155, 274].

В настоящее время детали механизма, лежащие в основе медь-зависимой клеточной гибели, стали предметом глубоких исследований. Опубликованы данные, которые свидетельствуют о том, что избыток ионов Cu^{2+} может индуцировать независимую от каспаз гибель клеток, сходную

с апоптозом по конечному результату [46, 251], также как при накоплении АФК [174, 228]. В 2022 г. P. Tsvetkov и соавт. [261] показали, что избыток внутриклеточных ионов Cu^{+} индуцирует новую особую форму регулируемой клеточной гибели, характеризующуюся нарушением электро-транспортной цепи митохондрий, агрегацией липоилированных митохондриальных ферментов цикла Кребса совместно с потерей кластера железосерных белков.

Обработка клеток ионофором меди элескломол в концентрациях до 40 нМ повышает внутриклеточный уровень ионов меди индуцируя в этих клетках купроптоз. Важно отметить, что при использовании классических фармакологических ингибиторов известных форм регулируемой гибели клеток: некроптоза (с помощью некростатина-1), ферроптоза (с помощью ферростатина-1), окислительного стресса (с помощью N-ацетилцистеина) и апоптоза (с помощью ингибитора Z-VAD-FMK) — было установлено, что эти ингибиторы не подавляли вызванную элескломол гибель клеток (купроптоз) (рис. 2) [261].

Митохондриально-зависимый путь купроптоза. В настоящее время убедительно продемонстрировано, что митохондрии наряду с другими формами РКГ являются основной мишенью купроптоза, который сопровождается процессами окислительного повреждения митохондриальной мембраны и нарушением функций ряда ферментов в цикле Кребса [17, 33, 225, 271]. Сравнительно недавно было установлено, что у пациентов с наследственной болезнью Вильсона, имеющих избыток меди, инактивация

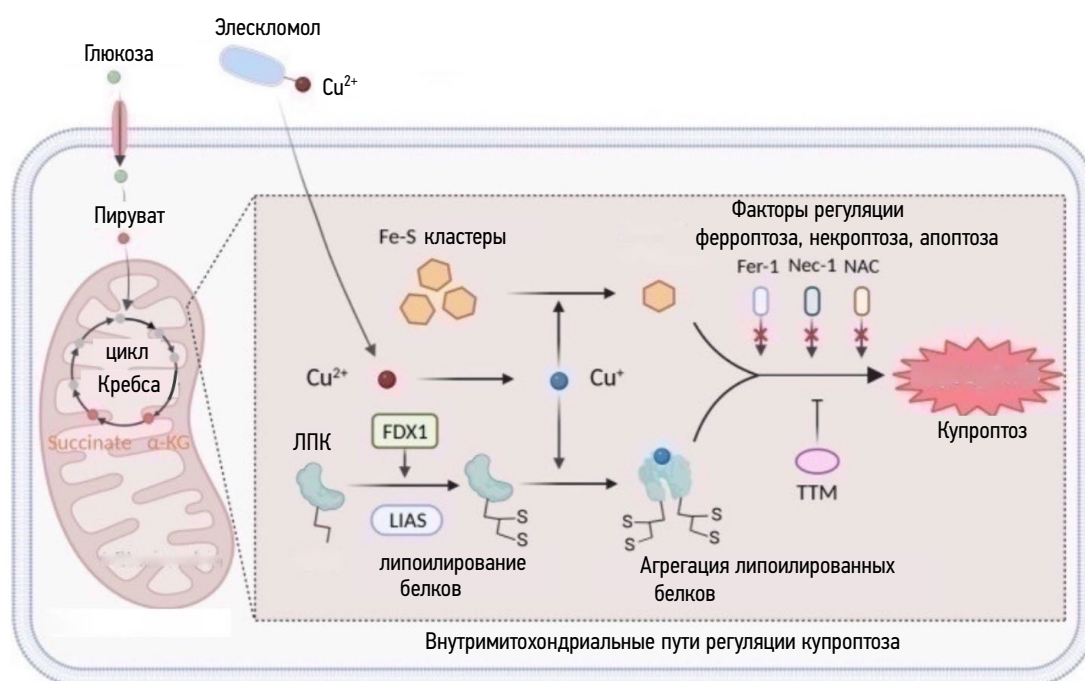


Рис. 2. Основные этапы механизма элескломол-индуцированного купроптоза (с изменениями по L. Chen и соавт. [51]). TTM — тетратиомолибдат; FDX1 — ферредоксин; LIAS — липоилсинтаза, регулятор липоилирования белков цикла Кребса; ЛПК — митохондриальный фермент липоилирования [261]

Fig. 2. Mechanism of elesclomol-induced cuproptosis (adapted from Chen et al. [51]). TTM — tetrathiomolybdate; FDX1 — ferredoxin; LIAS — lipoate synthase, regulator of Krebs cycle protein lipoylation; LPK — mitochondrial lipoylation enzyme [261]

фермента аконитазы объясняется снижением активности электрон-транспортной цепи (ЭТЦ) и ингибированием нормального функционирования цикла Кребса [98].

Китайские ученые подтвердили, что профилирование метаболитов клеток, обработанных ионофором меди, приводит к зависящему от времени усилению дисрегуляции многих метаболитов, связанных с циклом Кребса, и наоборот, блокирование комплексов I и II ЭТЦ значительно снижает медь-индуцированную гибель клеток [161] (рис. 3).

Липоилирование ферментов цикла Кребса митохондрий

Внутриклеточное накопление ионов меди избирательно изменяет ряд метаболических ферментов посредством нарушения процесса липоилирования белков и представляет собой высококонсервативную посттрансляционную модификацию лизина [6]. Как правило, в клетках млекопитающих липоилировано относительно немного белков, но при купроптозе определенные липоилированные ферменты в цикле Кребса значительно трансформируют его нормальную работу (см. рис. 3) [165, 233].

Установлено, что комплекс дегидрогеназы состоит из 3 ферментных субъединиц, которые используют сопряженные реакции, чтобы декарбоксилировать субстрат и произвести сложный эфир коэнзим А (КоА). Субъединица E_1 — пируватдегидрогеназа, которая использует ковалентно-связанный пирофосфат тимина (TPP) совместно-действующий фактор, чтобы декарбоксилировать субстрат, сопровождаемый восстановительным ацилированием SH-группы липоевой кислоты на субъединице E_2 .

Субъединица E_2 — дигидролипоамид S-ацилтрансфераза, передающая ацильное промежуточное звено от субъединицы E_1 до CoA, производящего ацил-КоА и дигидролипоамид. Субъединица E_3 — дигидролипоамид дегидрогеназа, которая использует ФАД, чтобы окислить SH-группу на субъединице E_2 для последующих этапов катализа и производит НАД через сдвоенные реакции окисления-восстановления ФАД- H_2 и ФАД.

Таким образом, ключевым участком липоилирования является дигидролипоамид S-ацетилтрансфераза (DLAT), субъединица (E_2) комплекса пируватдегидрогеназы [214]. При этом ионы меди могут непосредственно связываться с DLAT, способствуя зависящей от дисульфидной связи агрегации липоилированных DLAT. При помощи метода общегеномного CRISPR-скрининга были идентифицированы митохондриальный белок ферредоксин (FDX1) и липоилсинтаза (LIAS) как ключевые регуляторы токсичности избытка ионов меди [161, 260] и было продемонстрировано, что генетический нокаут либо по гену *FDX1*, либо по гену *LIAS* приводил к накоплению пирувата и α -кетоглутарата, что вызывало снижение липоилирования E_3 дегидрогеназы и ингибировало купроптоз (см. рис. 2, 4).

Уменьшение уровня железосерных белков при избытке меди в митохондриях

Многие исследователи отмечают, что токсичность чрезмерного накопления меди связана с нарушением деятельности ферментов, содержащих железосерный кластер. Медь-опосредованное повреждение лабильного пула железосерных белков в митохондриальном ферредоксине

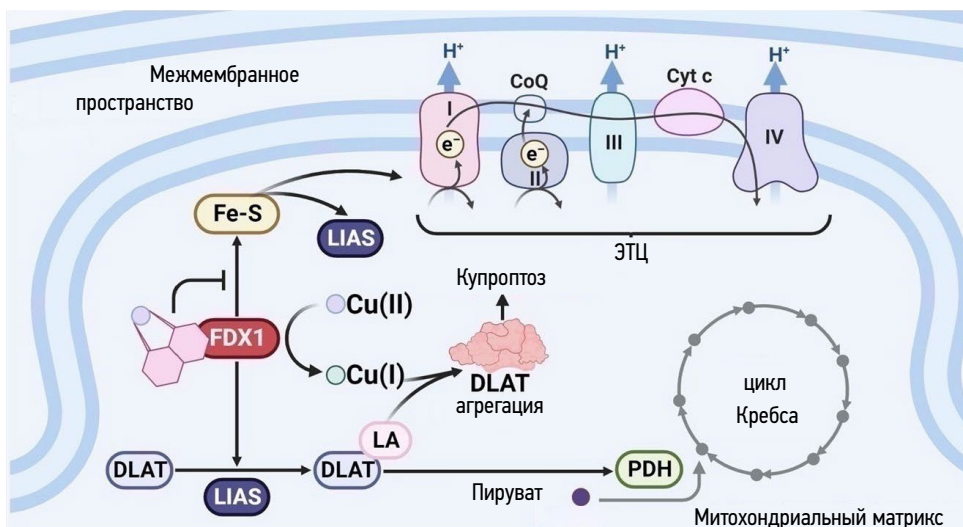


Рис. 3. Нарушения внутримитохондриальных процессов при купроптозе (с изменениями по P. Zheng и соавт. [297]). FDX1 — ферредоксин 1; LA — липоевая кислота; DLAT — дигидролипоамид S-ацетилтрансфераза; LIAS — липоилсинтаза; PDH — комплекс пируватдегидрогеназы; Cyt c — цитохром C; Fe-S — железосерные белковые кластеры; CoQ — коэнзим Q; ЭТЦ — электрон-транспортная цепь

Fig. 3. Mitochondrial disruptions in cuproptosis (adapted from Zheng et al. [297]). FDX1 — ferredoxin 1; LA — lipoic acid; DLAT — dihydrolipoamide S-acetyltransferase; LIAS — lipoate synthase; PDH — pyruvate dehydrogenase complex; Cyt c — cytochrome C; Fe-S — iron-sulfur protein clusters; CoQ — coenzyme Q; ETC — electron transport chain

дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* приводит к ингибированию роста дрожжей [265]. В экспериментах *in vitro* показано, что ионы меди блокируют образование железосерных кластеров путем ингибирования активности соответствующих митохондриальных сборочных белков [38]. Более того, потеря митохондриального ABC-транспортера ATM1, транспортирующего промежуточные продукты, необходимые для образования белковых железосерных кластеров, усугубляет токсичность, вызываемую избытком ионов меди [93]. Примечательно, что в последующих исследованиях обнаружили, что обработка клеток ионофором меди приводила к ферредоксин-зависимой потере белков железосерных кластеров [1] (см. рис. 2). Большинство белков железосерных кластеров являются важными кофакторами для ферментов, участвующих в ЭТЦ и в других биохимических процессах, вследствие чего, агрегация митохондриальных ферментов может нарушать функцию белковых железосерных кластеров и в конечном итоге приводить к гибели клеток. Поскольку ионы меди дестабилизируют белки железосерных кластеров в бактериях и дрожжах, разумно предположить, что в качестве антимикробного препарата может быть разработан медь-содержащий комплекс для запуска купроптоза у бактерий [192].

Трансформация убиквитин-протеасомной системы

Убиквитин-протеасомная система (УПС) играет важную роль в процессах экспрессии генов, передаче клеточных

сигналов и в восстановлении клеточных повреждений [5; 175]. УПС является неотъемлемым элементом деградации белков и участвует в 80 % деградации белков в клетках. Убиквитин — это небольшой белок ~ 8 кДа, содержащий 76 аминокислот. Под действием ферментов E1, E2, E3 убиквитина молекулы белков-мишени специфически модифицируются (рис. 5) [5].

В начале процесса убиквитинации активирующий убиквитин фермент E1 гидролизует АТФ, а затем аденилирует одну молекулу убиквитина. Позже этот убиквитин транслоцируется в цистеиновый активный сайт E1 [63]. Наконец, аденилированный убиквитин транслоцируется во второй цистеиновый фермент E2, конъюгированный с убиквитином. Фермент E3 (убиквитинлигаза) распознает целевой белок и катализирует транслокацию убиквитина из E2 в белок. Важно, что целевой белок должен быть маркирован по меньшей мере 4 молекулами убиквитина, и это должно произойти до распознавания белков [258]. Молекулы убиквитина конъюгируют друг с другом остатком лейцина и образуют цепочку убиквитина. После убиквитинирования рецептор убиквитина должен распознать целевой белок. Эти рецепторы имеют 1 убиквитиноподобный N-концевой домен (UBL) и 1 или несколько убиквитинсвязанных гребней (UBA). UBA конъюгирует с убиквитином 3 связями α -спирали. Эти рецепторы сопровождают полиубикитинированные белки в протеасоме [76].

Несмотря на противораковые системы, которые обладают потенциалом предотвращать развитие рака

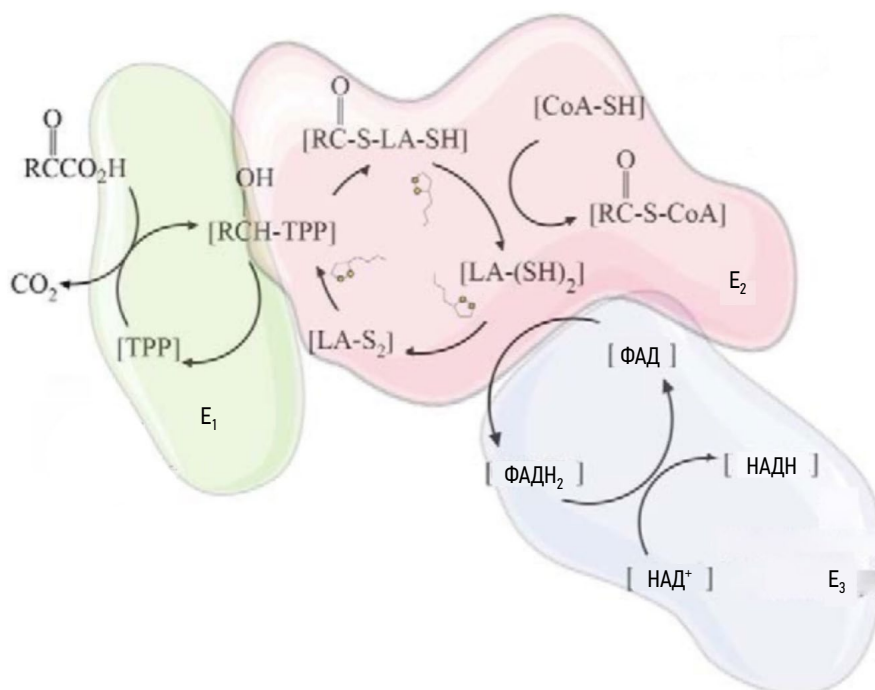


Рис. 4. Схема липоилирования субъединиц комплекса пируватдегидрогеназы цикла Кребса (с изменениями по J.A. Mayr и соавт. [165]). CoA — коэнзим A; LA — липоевая кислота; SH — сероводородные связи; TPP — пиродифосфат тимина

Fig. 4. Lipoylation scheme of pyruvate dehydrogenase complex subunits in the krebs cycle (adapted from Mayr et al. [165]). CoA — coenzyme A; LA — lipoic acid; SH — sulfide bonds; TPP — thiamine pyrophosphate

и метастазирования с помощью белков-супрессоров опухоли, раковые клетки могут трансформировать регуляцию УПС, с помощью которой они разрушают белки-супрессоры опухоли и избегают регулируемой гибели клеток — апоптоза. Таким образом, система УПС весьма важна в клеточной регуляции, организованной в 2 этапа. Каждый этап играет свою роль в борьбе с раком. Важно понимать сущность ингибиторов УПС и совершенствования этих ингибиторов для создания новой стратегии в терапии раковых заболеваний [292]. Ингибиторы УПС, как менее инвазивные химиотерапевтические препараты, все чаще используются для облегчения симптомов различных видов рака при патологических состояниях. Несмотря на успех ингибиторов УПС в замедлении развития рака с наименьшими побочными эффектами, до настоящего времени универсальный ингибитор, который может эффективно инактивировать систему УПС с наименьшей лекарственной устойчивостью, полностью еще не исследован [5]. Считается, что для пациентов с рецидивирующими состояниями или инвазивными заболеваниями использование новых препаратов в комбинации с цитотоксическими агентами может быть более подходящим [154]. Группа препаратов, используемых при этих состояниях, включает те, которые ингибируют

УПС. Клинический успех бортезомиба для лечения множественной миеломы показал, что нацеливание на УПС является обоснованным и возможным [137]. Авторы исследования смогли обосновать нацеливание на УПС на 2 основных процесса в системе УПС: убиквитинирование и деградацию белка. При убиквитинировании можно воздействовать на 3 элемента УПС, включая ферменты E₁, E₂ и E₃. Можно также блокировать деградацию белка, которая включает ингибирование распознавания убиквитина, отделения убиквитина, развертывание белка и разрушение белка [288].

D. Chen и соавт. [48] определили, что комплекс дисульфирам-Cu²⁺ повреждает функции клеток рака молочной железы, ограничивая активность протеасом и уменьшает убиквитин-белковые взаимодействия. Z. Skrott и соавт. [231] обнаружили, что комплекс дисульфирам-Cu²⁺ сдерживает деградацию белка убиквитином путем блокирования передачи сигнала от системы протеаз и ингибирования АТФ-синтазы, необходимой для энергетического обеспечения убиквитинирования. Результаты этих исследований подтверждают, что избыток ионов меди вызывает купроптоз, в том числе путем ингибирования убиквитин-протеасомной системы.

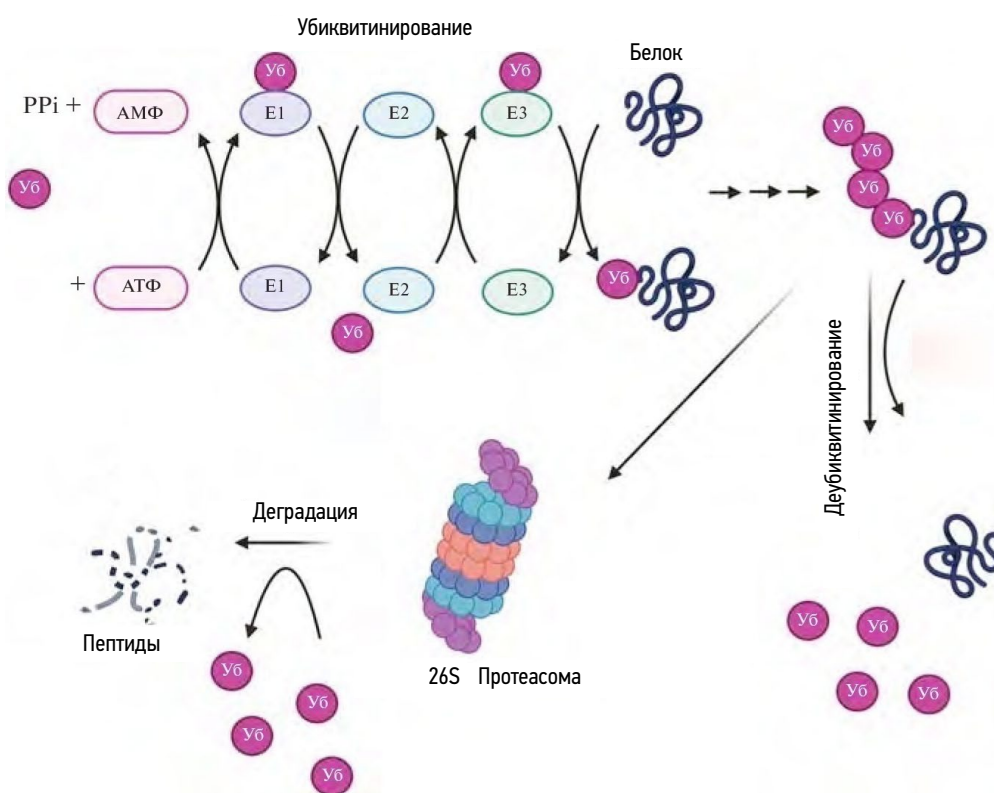


Рис. 5. Схема убиквитин-протеасомной системы деградации белков (с изменениями по F. Aliabady и соавт. [14]). Ub — убиквитин; PPi — пиррофосфат; E1 — убиквитин-активирующие ферменты; E2 — убиквитин-конъюгирующие ферменты; E3 — убиквитинирующие лигазы

Fig. 5. Ubiquitin-proteasome protein degradation system (adapted from Aliabady et al. [14]). Ub — ubiquitin; PPi — pyrophosphate; E1 — ubiquitin-activating enzymes; E2 — ubiquitin-conjugating enzymes; E3 — ubiquitin-ligating enzymes

ЗАБОЛЕВАНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С НАРУШЕНИЕМ ГОМЕОСТАЗА МЕДИ

Избыток или дефицит меди оказывают неблагоприятное воздействие на физиологическое состояние человека, ее дисбаланс связан с широким спектром патологических состояний человека, включая болезнь Вильсона, болезнь Менкеса, нейродегенеративные заболевания, раковые и сердечно-сосудистые заболевания.

Гомеостаз меди и болезнь Вильсона

Классический пример патологического состояния, обусловленного избыточным содержанием меди, — болезнь Вильсона (БВ), аутосомно-рецессивное наследственное заболевание, характеризующееся множеством мутаций в гене *ATP7B*. Возникающее в результате мутаций нарушение транспортной функции *ATP7B* ухудшает выведение меди и приводит к постоянному накоплению меди в головном мозге, печени и других тканях [61]. У здоровых людей содержание меди в печени обычно составляет меньше 55 мкг/г; у пациентов с болезнью Вильсона содержание меди в печени может превышать 250 мкг/г [13]. Наиболее часто у пациентов с болезнью Вильсона наблюдаются печеночные и/или психоневрологические симптомы.

Токсичность меди рассматривается как основная причина повреждения органов у пациентов с БВ [102, 218]. Более того, повреждение ДНК, перекисное окисление липидов и дисфункция митохондрий являются типичными признаками нарушений в клетках печени пациентов с БВ [98, 112]. Морфологические изменения в митохондриях клеток печени, включая расширение интерстициального пространства, разделение и расширение внутренней и наружной мембран и/или появление больших вакуолей, обычно наблюдаются в клетках печени пациентов с БВ (на ранних стадиях болезни), и эти изменения считаются характерным признаком повреждения печени при БВ [13]. У пациентов с БВ могут наблюдаться и другие печеночные симптомы, в том числе ускоренная печеночная недостаточность (также известная как острая печеночная недостаточность), постоянно повышенные уровни сывороточных аминотрансфераз, желтуха и хронический гепатит [13, 200]. Следует отметить, что у отдельных пациентов эти изменения в печени не проявляются, а вместо этого наблюдаются неврологические симптомы, однако у них наблюдалось накопление меди в клетках печени, что, как полагают исследователи, могло вызывать цирроз печени [200]. В большинстве случаев БВ отложение меди может наблюдаться в роговице глаз в виде колец Кайзера – Флешера, офтальмологического признака заболевания [61].

У 40–50 % пациентов с БВ присутствуют неврологические и психоневрологические проявления [219]. Высокие уровни меди наблюдались почти во всех областях мозга у пациентов с БВ [73]. Основные неврологические симптомы: тремор, акинетико-ригидный синдром

(паркинсонизм), атаксия и дистония; наблюдаются и другие распространенные неврологические проявления: дизартрия, спастичность и нарушение координации движений [195]. Структурная магнитно-резонансная томография головного мозга пациентов с БВ показала широко распространенные поражения среднего мозга, путамен, моста, бледного шара, таламуса и мозжечка, а также атрофию коры мозга [13, 229]. Потеря нейронов и появление аномальных астроцитов — типичные нейропатологические признаки у пациентов с БВ [30]. Непеченочные и ненейронные осложнения, связанные с БВ, включают остеопению, остеоартрит, гемолиз, сердечную аритмию и нарушения функции почек [80, 170, 236].

Купроптоз как терапевтическая мишень при болезни Вильсона

Выше уже упоминалось, что мутации в гене *ATP7B*, кодирующего медь-транспортную АТФазу *ATP7B*, вызывают болезнь Вильсона, опасное для жизни наследственное заболевание, при котором у пациентов наблюдается прогрессирующее накопление меди в отдельных тканях, особенно в печени, головном мозге и роговице глаз (см. рис. 3). В 2022 г. в экспериментах Р.А. Tsvetkov и соавт. [161] было показано, что мыши с нокаутом гена *Atp7b* по сравнению с мышами дикого типа демонстрируют более низкие уровни липоилированных ферментов и кластера железосерных белков, напоминающие клеточные изменения, индуцированные ионафорами меди.

Установлено, что препарат триентин/D-пеницилламин в качестве хелатора меди служит эффективным средством лечения БВ [160, 219, 270]. Хелатор меди ТТМ также был оценен в нескольких клинических испытаниях. В частности, G.J. Brewer и соавт. [41] обследовали 48 пациентов с неврологическими проявлениями и обнаружили, что прогрессирование заболевания было снижено в группе, получавшей ТТМ, по сравнению с группой, не получавшей триентин. В другом клиническом исследовании II фазы К.Н. Weiss и соавт. [280] оценили эффект перорального введения препарата WTX101, в котором медь была связана с белком (бисхолиновая соль ТТМ), и обнаружили, что WTX101 довольно быстро улучшал гомеостаз меди, приводя к улучшению неврологического исхода и стабилизации функции печени (табл. 1).

Учитывая, что препарат ТТМ ингибирует цитотоксические эффекты ионофоров меди, разумно предположить, что купроптоз может играть определенную роль в прогрессировании БВ. Также стоит отметить, что α -липоевая кислота (метаболит процесса купроптоза) в качестве лечебного препарата оказалась весьма эффективной как на моделях животных БВ, так и на клеточных линиях [232]. Было бы интересно проверить, могут ли новые координационные соединения, модулирующие купроптоз, быть эффективными при лечении болезни Вильсона.

Имеются данные относительно стратегии ограничения поступления меди с пищей для лечения БВ [215, 218]. Современные стратегии лечения БВ в основном сосредоточены на пероральном приеме цинка для снижения всасывания меди и использовании хелатообразующих агентов, таких как D-пеницилламин и триентин или их комбинации [41, 42, 219]. Выбор лечебной стратегии обычно зависит от стадии заболевания, при этом хелатообразователи меди рекомендуют пациентам с развитой симптоматикой болезни [24, 42]. К.Н. Weiss и соавт. [279] ранее уже оценили эффективность хелаторов D-пеницилламина и триентина у пациентов с БВ и обнаружили, что лечение препаратами приводило к улучшению состояния печени в более чем 90 % случаев, однако частота ответов среди неврологических пациентов была значительно менее благоприятной. Тем не менее после 4 лет терапии около 60 % пациентов продемонстрировали улучшение неврологических симптомов. Было также выявлено, что другой лечебный препарат, тетратиомолибдат (ТТМ), снижает уровни циркулирующих свободных ионов меди [42]. Рандомизированное исследование, в котором сравнивали эффективность ТТМ по сравнению с триентином у пациентов с неврологическими проявлениями БВ продемонстрировало, что ухудшение неврологической симптоматики было менее распространенным в группе, получавшей ТТМ [41]. Результаты другого клинического исследования [280] показали, что использование препарата WTX101, бисхолиновой соли ТТМ, оказывает благотворное воздействие и значительно улучшает уровень неврологических проявлений, вызванных избытком меди.

Болезнь Менкеса

Болезнь Менкеса (БМ) — это X-сцепленное рецессивное заболевание, характеризующееся дисбалансом в метаболизме меди, вызывается мутациями в гене *ATP7A* [171]. Возникающая в результате заболевания потеря функциональной АТФазы ATP7A в кишечнике приводит к снижению оттока меди в кровь, накоплению меди в энтероцитах и генерализованному тяжелому системному дефициту меди в других клетках [263]. В связи с этим БМ считают

фатальным заболеванием, поскольку пациенты с этим диагнозом обычно умирают в раннем детстве. При этом у детей с БМ наблюдаются серьезные неврологические симптомы, такие как умственная отсталость, гипотермия, дегенерация нейронов, постоянно возникающие переломы костей, аномалии волос и кожи, а также широко распространенные сосудистые аномалии [227, 275].

В тканях головного мозга пациентов с БМ дефицит меди отрицательно влияет на физиологическую функцию медь-зависимых ферментов, прежде всего дофамин-β-гидроксилазы (DβH), которая необходима для синтеза нейротрансмиттеров [121]. Показано, что у младенцев с БМ наблюдается высокий уровень метаболита дигидроксибензилаланина, предшественника катехоламинов, что указывает на снижение активности DβH [121, 122]. Кроме того, изменение функции DβH приводит к нарушению синаптогенеза и роста аксонов, проявляющихся в виде симптомов гипотонии и судорог. В дополнение к этому в клетках происходит нарушение функции митохондрий и появляется внутримозговой лактоацидоз, вызванные снижением активности ЦОГ в тканях головного мозга, что также способствует дегенерации нейронов у пациентов с БМ [182].

Имеются данные о низких уровнях меди в тканях сердца, печени, мышцах, коже и соединительных тканях пациентов с БМ. Например, дефицит меди в тканях сердца коррелирует с врожденными сердечно-сосудистыми аномалиями, такими как тетрада Фалло, которая может наблюдаться у новорожденных с диагнозом БМ [3, 107]. В коже, мышцах и соединительных тканях снижение функции АТФазы ATP7A приводит к снижению активности липоксигеназы (LOX), которая окисляет лизин и гидроксизин в эластине и коллагене [43]. Снижение активности LOX уменьшает образование ковалентных поперечных связей, что нарушает растяжение, прочность и эластичность соединительных тканей скелета, мышц и тканей сердечно-сосудистой системы [247]. Таким образом, у пациентов с БМ часто наблюдаются негативные нарушения в соединительной ткани, включая остеопению, дряблость кожи, артериальные аневризмы и спонтанные переломы [212].

Таблица 1. Клинические испытания препаратов, модулирующих гомеостаз ионов меди

Table 1. Clinical trials of drugs modulating copper ion homeostasis

Препараты	Модулятор меди	Вид болезни и результат испытания	Источник
D-пеницилламин	хелатор	болезнь Вильсона (принят)	[220]
Тетратиомолибдат	хелатор	болезнь Вильсона (фаза II)	[42]
Тетратиомолибдат	хелатор	карцинома печени (фаза I)	[92]
Триентин	хелатор	болезнь Вильсона (принят)	[220, 293]
Клиохинол	ионофор	глиобластома (фаза I)	[221]
WTX101	хелатор	болезнь Вильсона (фаза III)	[280]
Cu ²⁺ (atasm)	ионофор	БАС (эксперимент)	[177]
Дисульфирам	ионофор	глиобластома (фаза I/II)	[111, 113]
Элескломол	ионофор	меланома (фаза III)	[88]

В настоящее время пациентам с БМ ставят диагноз главным образом с помощью генетического скрининга. Последующее лечение проводится с использованием солей меди, прежде всего это комплекс медь-гистидин [129, 217]. Введенный подкожно, он доставляет медь непосредственно через кровоток в различные ткани и органы, минуя неисправный механизм, с помощью которого медь обычно всасывается через кишечник, тем самым помогая восстановить системные уровни ионов меди у пациентов с БМ [95, 217]. S.G. Kaler показал [123], что лечение медь-гистидином эффективно для пациентов, у которых мутировавшая АТФаза АТР7А все же сохраняет способность транспортировать медь через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Кроме того, у пациентов БМ, которых лечат медь-гистидином на ранней стадии заболевания, могут наблюдаться значительные улучшения в развитии нейронов и улучшение двигательных движений, тогда как пациенты БМ, получавшие лечение на более поздней стадии, как правило, имеют плохой прогноз. Лечение медь-гистидином приводит к общему улучшению неврологического исхода у бессимптомных пациентов по сравнению с пациентами с неврологическими симптомами [123].

ДИСБАЛАНС ИОНОВ МЕДИ И НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Многочисленные исследования показали, что измененный гомеостаз меди напрямую связан с прогрессированием ряда нейродегенеративных заболеваний, включая болезнь Альцгеймера (БА), болезнь Гентингтона и боковой амиотрифический склероз (БАС) [51, 97, 164]. Например, высокие уровни меди были обнаружены в сенильных бляшках и в сыворотке крови у пациентов с БА [117, 148]. Кроме того, высокие концентрации ионов меди были обнаружены в Аβ-бляшках в субрегионе зубчатой извилины гиппокампа животных на мышинной модели БА [115]. Однако хелатирование меди и подавление медь-транспортера CTR1 снижало нейротоксичность на модели нервной системы БА дрозофилы [141]. Что касается болезни Гентингтона, то было высказано предположение, что накопление меди в тканях мозга способствует агрегации мутантных белков гентингина, тем самым ускоряя прогрессирование заболевания [89, 104]. В ряде исследований было высказано предположение, что уменьшение содержания меди в рационе при лечении хелаторами меди и генетические манипуляции с переносчиками меди могут замедлить прогрессирование заболевания у животных при моделировании болезни Гентингтона [53, 250]. Что касается БАС, то мутации в гене *SOD1* (кодирует Cu/Zn супероксиддисмутазу) представляет собой основную, как полагают, причину семейной формы БАС [210, 248]. Интересно, что относительно низкие уровни меди были зарегистрированы в мутантных белках *SOD1*, тогда как повышенные уровни

Си были обнаружены в спинномозговой жидкости пациентов с БАС [146, 211]. В частности, B.R. Roberts и соавт. [209] показали, что лечение мышей *SOD1G37R* (модель БАС) терапевтическим средством Cu^{II}(atm) восстанавливало содержание меди в мутантных белках *SOD1* и увеличивало выживаемость животных. Терапевтическая эффективность Cu^{II}(atm) при лечении БАС была протестирована у пациентов БАС (см. табл. 1) [213]. Хелатор меди ТТМ также снижал уровни меди в тканях спинного мозга трансгенных мышей *SOD1G93A*, что продлевало жизнь животных [255]. Использование при лечении хелаторов меди, клиохинола или ТТМ смягчало патологию и поведенческие отклонения у животных, тестированных на мышинной модели R6/2 болезни Гентингтона [53, 250].

Болезнь Альцгеймера. Одно из наиболее распространенных нейродегенеративных расстройств. Патологический признак БА — отложение амилоидных бляшек и нейрофибриллярных клубков в сером веществе мозга в результате aberrантного процессинга белка-предшественника амилоида (APP), приводящего к агрегации β-амилоидных (Aβ) пептидов и белка tau [101].

Появляется все больше доказательств того, что измененный гомеостаз меди может быть связан с патогенезом БА [145], поскольку медь может взаимодействовать с несколькими ключевыми патогенными факторами, такими как Aβ и tau. С возрастом внесывороточный уровень меди повышается [79], особенно у пациентов с БА, у которых возрастает концентрация как общей, так и свободной меди [44, 240, 241]. Важно отметить, что высокие уровни меди были выявлены в старческих бляшках в сосудах пациентов с БА [178]. Избыточная медь может напрямую связываться с пептидами Aβ с высоким аффинитетом, что еще больше увеличивает агрегацию Aβ и повышает нейротоксичность [20, 47, 243]. Связывание ионов меди с Aβ приводит к образованию нейротоксичных β-амилоидных димеров, связанных с дитиозином, что предотвращает разложение димеров до мономеров и, следовательно, может иметь отношение к образованию отложений амилоида в сосудах [20, 26]. В экспериментах *in vitro* было показано, что удаление меди из пептидов Aβ предотвращает его накопление и приводит к деградации Aβ, подавлению продукции гидроксильных радикалов (•OH) и окислительному повреждению, что способствует снижению риска гибели клеток [26, 52].

Медь играет важную роль в активации микроглии — процессе, связанном с нейродегенерацией. В эксперименте на клетках BV2 (линия клеток микроглии мыши) было показано, что избыток меди может вызывать активацию сигнального пути NF-κB и увеличивать высвобождение факторов воспаления, включая оксид азота (NO) и фактор TNF-α [132]. Избыток меди также может снижать физиологическую способность тканей мозга удалять пептиды Aβ [229]. M. Kitazawa и соавт. [132] установили, что наличие комплексов медь-Aβ снижает экспрессию белка LRP1 (белка, связанного с рецептором липопротеина 1),

что, в свою очередь, еще больше снижает клиренс нейротоксического Аβ и увеличивает отложения Аβ в тканях мозга. Более того, медь может играть патогенную роль при БА присутствуя в tau-белках. В частности, медь может запускать фосфорилирование и агрегацию tau-белка, усиливая таким образом нейротоксичность агрегатов tau [72, 269].

С целью оценки эффекта терапии, снижающей содержание меди при лечении БА, были разработаны и протестированы на мышиных моделях БА несколько хелаторов меди, демонстрирующих многообещающие полезные эффекты: антиоксидантные свойства, снижение агрегации белков Аβ и улучшение неврологических симптомов. Используя APP-трансгенную мышиную модель БА, R.A. Cherny и соавт. [53] показали, что хелатор меди клиохинол может уменьшать отложения Аβ и повышать способность животных как к обучению, так и к запоминанию. Более того, ряд исследований фазы II БА показали, что клиохинол способен снижать агрегацию белков Аβ и улучшать когнитивные функции пациентов, но авторы этой работы [116] не предоставили достаточных доказательств положительного эффекта в более масштабном исследовании [45, 116]. Позже было показано, что производное клиохинола препарат PBT2 ингибирует медь-индуцированное накопление Аβ и обладает большей растворимостью и проницаемостью в ГЭБ [9, 59]. Другие исследователи, используя мышиную модель БА, показали, что лечение мышей препаратом PBT2 снижало уровень интерстициального Аβ в тканях мозга и уровень фосфорилирования белка tau и приводило к восстановлению когнитивных способностей животных [45]. Кроме того, положительные результаты лечения были получены в нескольких исследованиях фазы II и IIa БА, которые продемонстрировали, что препарат PBT2 может снижать уровни белков Аβ и улучшать когнитивные функции у пациентов с БА [84, 142].

Боковой амиотрофический склероз. Прогрессирующее заболевание, характеризующееся избирательной дегенерацией двигательных нейронов, которая приводит к мышечной слабости, атрофии мышц и, в конечном итоге, к смерти. В 10–20 % случаев наблюдается аутосомно-доминантная семейная форма БАК (FALS), а остальные случаи проявляются как ненаследуемая, спорадическая форма БАК (SALS). Одна из основных причин FALS — мутация в гене *SOD1* [246]. В развитии БАК взаимодействие CCS с мутантным *SOD1* является ошибочным, что приводит к снижению доставки ионов меди в митохондрии и накоплению менее стабилизированного *SOD1*, который склонен накапливать прооксиданты, следовательно, оказывает токсический эффект на двигательные нейроны. Исследование показало, что избыточная экспрессия CCS ускоряет неврологический дефицит и сокращает продолжительность жизни мышей, имеющих мутацию *SOD1G93A* [234].

Точная роль меди в патогенезе БАК неясна и в настоящее время интенсивно изучается [51, 213]. Например,

было показано, что дефицит ионов меди способствует aberrантной гидрофобности мутантной *SOD1*, способствуя нарушенному взаимодействию *SOD1* и ее нейрональной токсичности, и этот эффект может быть аннулирован добавлением меди [161, 254]. В спинном мозге мышей-мутантов по *SOD1* более 50 % мутантного белка *SOD1* не полностью связывается с ионами меди, при этом обработка медь-содержащим соединением значительно снижала уровни ионов меди [161, 254]. Лечение медь-содержащим соединением значительно снижало уровни металлодефицитного *SOD1* и увеличивало пул *SOD1*, полностью связанного с медью [209]. Дополнительные исследования показали, что агрегированная мутантная *SOD1* имеет низкое содержание меди как в культивируемых клетках, так и в клетках спинного мозга трансгенных мышей по *SOD1*, независимо от способности мутантного белка *SOD1* связывать ионы меди [35, 146]; более того, степень дефицита меди в мутантных агрегатах *SOD1* была пропорциональна клинической тяжести БАК [196].

Нарушенные клеточный гомеостаз меди и функция медь-зависимых ферментов также могут способствовать токсическому воздействию мутантных белков *SOD1* и прогрессированию заболевания. Например, у мышей с мутацией *SOD1G93A* на предсимптомной стадии наблюдались повышенные концентрации ионов меди в скелетных мышцах и в тканях спинного мозга, и это состояние еще больше усугублялось при прогрессировании заболевания [77, 256].

Повышенные уровни меди также наблюдались в спинномозговой жидкости пациентов с БАК [35, 211]. Выше уже отмечалось, что избыточная экспрессия CCS в *SOD1G93A* мутантных мышей ускоряет прогрессирование заболевания, но этот эффект может быть ослаблен путем лечения мышей комплексным соединением меди [235, 281]. В частности, у мышей *SOD1G93A* со сверхэкспрессией CCS активность циклооксигеназы значительно снижалась по достижении этими животными конечной стадии заболевания, в то время как у мышей со сверхэкспрессией COД, но не экспрессирующих CCS, не наблюдалось явного снижения активности циклооксигеназы на той же стадии [281], поддерживая гипотезу о том, что сверхэкспрессия CCS увеличивает доставку ионов меди в COД1 при одновременном снижении доставки ионов меди к другим ферментам (например, к митохондриальной цитохром С-оксидазе), вызывая дополнительные токсические эффекты.

Хелаторы меди, такие как D-пеницилламин и ТТМ, и другие агенты для доставки меди, такие как Cu^{II}(atsm), продемонстрировали благоприятные эффекты на нескольких моделях мышей [109, 209, 255]. Лечение Cu^{II}(atsm) улучшает двигательную функцию и повышает выживаемость мышей с фенотипом *SOD1G93A* и мышей с фенотипом *SOD1G37R* при моделировании БАК [108, 235]. У мышей с *SOD1G37R* введение Cu^{II}(atsm) увеличивало доставку ионов меди к металлодефицитной мутантной форме

апо-СОD1, обеспечивая ее конверсию в более стабильную и менее токсичную форму holo-SOD1 [108]. Таким образом, лечение ТТМ продлевало выживаемость как предсимптомных, так и симптоматических мышей *SOD1G93A*, уменьшая потерю двигательных нейронов и ослабляя тяжесть поражения скелетных мышц и атрофию. Также установлено, что ТТМ способен не только подавлять активность, но и уменьшать агрегацию мутантных белков СОD1 [108, 257].

При лечении трансгенных мышей по *SOD1* хелатирование меди при помощи D-пенициллина оказывает благоприятное воздействие, замедляя прогрессирование заболевания и продлевая выживаемость животных [109].

Болезнь Гентингтона. Редкое аутосомно-доминантное неврологическое расстройство, характеризующееся прогрессирующей потерей психических, когнитивных и двигательных функций. Существует предположение, что БГ вызвана аномальным расширением полиглутаминового повтора на N-конце мутантного белка гентингтина, что приводит к атрофии тканей мозга, главным образом полосатого тела и коры головного мозга [245]. Образование агрегированных мутантных белков гентингтина в нейронах приводит к снижению выработки энергии, окислительному стрессу и нейродегенерации [18, 68].

Предполагается также, что медь играет свою особую роль в БГ. Аномально высокие концентрации меди были обнаружены в полосатом теле мозга у пациентов с БГ [66, 89]. В нескольких публикациях высказывалось предположение, что накопление меди способствует агрегации белка гентингтина при взаимодействии меди с остатками гистидина на N-конце белка [89]. Исследования *in vitro* показали, что медь связывается с белками гентингтина в позиции глутамина 17–68, тогда как ни железо, ни цинк не проявляли сродства к связыванию. Хелаторы меди могут ингибировать образование мутантных агрегатов гентингтина, тогда как добавки свободной меди способствуют образованию агрегатов [89]. Избыток меди может способствовать прогрессированию БГ за счет ингибирования митохондриальных дегидрогеназ, включая сукцинатдегидрогеназу и лактатдегидрогеназу, они обе чувствительны к медь-опосредованной инактивации [190, 225].

Исследования образцов ткани головного мозга пациентов с БГ показали, что лактатдегидрогеназа (ЛДГ) имеет решающее значение для метаболизма лактата нейронов [105, 126], при этом нейроны используют лактат, выделяемый астроцитами. В тканях полосатого тела мозга пациентов с БГ методом магнитно-резонансной спектроскопии был зарегистрирован пониженный клиренс лактата [105], что напоминает эффект дегенерации нейронов, наблюдаемый у получавших ингибиторы ЛДГ мышей [89]. Эти данные свидетельствуют, что избыток меди может способствовать развитию БГ путем ингибирования ключевых ферментов, участвующих в метаболизме лактата нейронов.

Купроптоз — перспективная стратегия в лечении нейродегенеративных заболеваний. Имеющиеся

данные о развитии основного механизма купроптоза свидетельствуют, что митохондриальная дисфункция может играть роль в нейротоксичности и патогенезе нейродегенеративных отклонений, вызванных избытком меди. К примеру, воздействие меди на клетки нейробластомы заметно увеличивало выработку митохондриальных АФК, что приводило к снижению выработки пируватдегидрогеназы в цикле Кребса и комплексе I ЭТЦ [17]. В исследовании C.T. Sheline и D.W. Choi [225] показано, что добавление меди к клеткам культур нейронов/нейроглии приводило к снижению мембранного потенциала ($\Delta\psi$) митохондрий этих клеток и ингибировало выработку α -кетоглутаратдегидрогеназы и митохондриального пирувата, в то время как дигидролипоевая кислота ослабляла вызванные ионами меди эффекты и способствовала уменьшению числа погибших клеток [225]. Следовательно, необходимы современные дополнительные рандомизированные исследования, чтобы определить, играет ли купроптоз особую патогенетическую роль в нейродегенеративных заболеваниях и может ли блокирование купроптоза послужить новой терапевтической стратегией для лечения пациентов с этими разрушительными, прогрессирующими неврологическими состояниями [50].

РОЛЬ ДИСБАЛАНСА ГОМЕОСТАЗА МЕДИ ПРИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Роль меди в прогрессировании рака в течение длительного времени является предметом постоянного изучения, поскольку ионы меди могут быть вовлечены в активацию сигнальных путей, связанных с клеточной пролиферацией [135]. Раковые клетки обычно имеют более высокую потребность в меди по сравнению со здоровыми клетками [64, 253]. Опубликованы данные о повышенных концентрациях меди в опухолевых тканях и в сыворотке крови, полученных от пациентов с различными типами рака, в том числе при раке молочной железы [86, 193], желудочно-кишечного тракта [176], легких, полости рта [7, 22], щитовидной железы [226], желчного пузыря [25], поджелудочной железы [147], предстательной железы [216] и женской репродуктивной системы [166, 289]. Повышенные уровни меди в плазме крови коррелировали как со стадией опухоли, так и с прогрессированием заболевания у пациентов с раком толстой кишки, легких и молочной железы [67, 99, 224].

Многие исследователи изучали предполагаемое влияние избытка меди на рост раковых клеток. В экспериментах S. Sinha и соавторов [230] было показано, что ежедневное введение сульфата меди крысам при моделировании химически индуцированного онкогенеза увеличивало рост опухоли молочной железы животных. На другой модели остроклеточного рака поджелудочной железы (на мышах) изучили влияние хронического воздействия

избытка меди. Добавление 20 мкМ сульфата меди мышам в питьевую воду вызывало ускоренный рост опухоли поджелудочной железы [119]. В последующих экспериментах на мышах, страдающих раком легкого, индуцированного препаратом BRAFV600E, наблюдали повышенную пролиферацию опухоли при добавлении высоких концентраций меди [36]. Теоретически значительные количества меди могут увеличивать выработку АФК, уровень которых вызывает злокачественную трансформацию клеток. Экспериментальные исследования показали, что CTR1-зависимый импорт ионов меди активирует сигнальный каскад митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK) [264]. Установили, что ионы меди напрямую связываются с фактором MEK1 с высоким аффинитетом, что способствует росту опухоли путем активации фосфорилирования регулятора ERK1/2 [36, 37]. Ионы меди могут стимулировать канцерогенез благодаря своей функциональной роли регулятора аутофагических киназ ULK1/2. Потеря транспортера Ctr1 приводила к нарушению активации ULK1 и последующей передачи сигналов, снижая рост и выживаемость ксено-трансплантированных опухолей легких KRASG12D [259].

Учитывая, что медь действует как ключевой фактор в передаче клеточных сигналов, неудивительно, что она участвует в развитии и прогрессировании рака, способствуя клеточной пролиферации, ангиогенезу и метастазированию.

Ангиогенез, процесс, который включает миграцию и пролиферацию эндотелиальных клеток, а также формирование сосудистой трубки и новых кровеносных сосудов, действует как важный фактор прогрессирования опухоли. Идея о том, что медь обладает проангиогенными свойствами, была впервые выдвинута исследователями B.R. McAuslan и W. Reilly [168], когда они обнаружили, что соли меди могут индуцировать миграцию эндотелиальных клеток раннего этапа ангиогенеза. В подтверждение этой гипотезы K.S. Raju и соавт. [206] в эксперименте показали, что введение меди в роговицу глаз кроликов индуцировало образование новых кровеносных сосудов. Было также выявлено, что введение меди усиливало пролиферацию и подвижность эндотелиальных клеток. Проангиогенные свойства меди приписывают ее способности регулировать различные факторы, участвующие в ангиогенезе. Например, медь может регулировать секрецию ангиогенных молекул, включая фактор роста фибробластов (FGF) и воспалительный цитокин ИЛ-1α [199]. Кроме того, медь может модулировать сродство ангиогенина с эндотелиальными клетками путем прямого связывания с ангиогенином. J. Badet и соавт. [21] показали, что при дефиците меди подавляется транскрипционная активность NF-κB, тем самым ингибируется экспрессия проангиогенных факторов, включая bFGF, VEGF (фактор роста эндотелия сосудов), ИЛ-8, ИЛ-6 и ИЛ-1α [189]. Медь также необходима для активации индуцируемого гипоксией фактора HIF-1, а хелатирование меди блокирует HIF-1-опосредованную экспрессию VEGF [85, 203]. Сверхэкспрессия СОД1 заметно увеличивает выработку VEGF, усиливает индуцированный

FGF ангиогенез и развитие опухоли. Аналогично установлено, что шаперон меди ATOX1 также служит модулятором ангиогенеза, поскольку его истощение ингибирует миграцию гладкомышечных клеток сосудов, которая как известно стимулируется тромбоцитарным фактором роста PDGF, поэтому можно предположить, что ATOX1, вероятно, играет определенную роль в ремоделировании сосудов и ангиогенезе опухоли [133].

Таким образом, имеющиеся данные показывают, что медь может активировать ферменты и сигнальные каскады, связанные с метастазированием, способствуя распространению рака. Например, купроэним лизилоксидазы (LOX) участвует в инвазии и метастазировании опухолевых клеток [78]. В исследованиях рака молочной железы показано, что высокая экспрессия LOX связана с метастазированием в костные ткани и приводит к образованию остеолитических поражений, вызванных опухолью [58]. В опухолевых эндотелиальных клетках пониженная экспрессия LOX ингибирует миграцию клеток и образование трубок, кроме того, ингибиторы LOX подавляют как ангиогенез, так и метастазирование в экспериментах *in vivo* [185]. При моделировании на мышах ортотопического рака молочной железы показано, что подавление гена *ATP7A* снижало активность LOX и сокращало рекрутирование миелоидных клеток в легкие, подавляя рост опухоли и метастазирование [223]. Шаперон меди ATOX1 также может подавлять LOX за счет участия в регуляции пути *ATP7A*-LOX, связанного с метастазированием. В исследовании с использованием анализа отслеживания отдельных клеток выявлено, что ATOX1 может потребоваться для миграции клеток рака молочной железы, поскольку подавление экспрессии ATOX1 приводит к снижению активности LOX и уменьшает скорость и направленность миграции клеток [32]. Медь также играет особую роль в модуляции экспрессии PD-L1 (лиганда программируемой смерти), ингибитора иммунной контрольной точки, связанного с уклонением раковых клеток от иммунитета хозяина. В частности, при моделировании на мышах нейробластомы показано, что сильное уменьшение концентрации ионов меди способствует деградации PD-L1, за счет этого уменьшается рост опухоли и улучшается выживаемость животных [267].

Купроптоз — потенциальная терапевтическая стратегия для лечения раковых опухолей. В последние десятилетия появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что искусственные комплексы соединений меди могут служить потенциальными терапевтическими препаратами для лечения раковых опухолей [275], поскольку медь, как было показано, способствует гибели раковых клеток посредством событий, характерных для апоптоза и/или накопления свободных радикалов [100, 208].

Современные данные, касающиеся купроптоза, дают новое представление о потенциальных стратегиях для лечения рака [118, 284]. Y. Xu и соавт. [287] сообщили о разработке медь-координационного наноматериала $G0x-[Cu(tz)]$,

сконструированного на основе глюкозооксидазы (GOx) который в качестве терапевтического препарата вызывал купирование раковых клеток. Авторы *in vivo* показали, что препарат GOx-[Cu(tz)] у безболезненных мышей с опухолями мочевого пузыря ингибировал рост опухоли на 92 % с незначительной системной токсичностью [287]. Кроме того, было показано, что ионофоры меди, такие как элескломол, обладают противоопухолевой активностью, индуцируя выработку АФК в раковых клетках [131]. Это открытие позволяет предположить, что элескломол может обладать дополнительной убивающей способностью в раковых клетках, которые экспрессируют высокие уровни липоилированных митохондриальных белков и гиперактивное состояние митохондриального дыхания (рис. 4). В экспериментах группы S.J. O'Day и соавт. [181] в III фазе применения элескломол было показано, что в комбинации с химиотерапией для пациентов с меланомой препарат обладал большей противоопухолевой активностью у пациентов с низкими уровнями лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в плазме крови (см. табл. 1). Учитывая, что низкие уровни ЛДГ отражают высокое состояние метаболизма в митохондриях, этот вывод согласуется с тем, что клетки с высоким уровнем липоилированных ферментов цикла Кребса и гиперактивной частотой дыхания в митохондриях более чувствительны к элескломолу.

Среди современных методов лечения рака таргетная терапия считается весьма перспективной, поскольку ее применение может быть избирательно нацелено на молекулы и пути, участвующие в росте и прогрессировании опухолей конкретного пациента [56, 298]. Учитывая, что медь является питательным веществом для роста раковых клеток, ангиогенеза и метастазирования, она может быть привлекательной мишенью в терапии рака [163]. Соединения, связывающиеся с медью, обладают большим потенциалом в терапии рака. Прежде всего речь идет о хелаторах меди и ионофорах меди.

Хелаторы меди. В предыдущих разделах уже упоминалось, что медь-хелатирующие агенты, такие как ТТМ, триентин и D-пеницилламин, были разработаны и протестированы на предмет их противоопухолевой активности как на моделях животных, так и в клинических испытаниях. На моделях животных было установлено, что истощение ионов меди с помощью хелаторов задерживает метастазирование раковых опухолей путем ингибирования васкуляризации поражений, в частности на моделях карциномы VX2 у кроликов [39] и гепатоцеллюлярной карциномы у мышей [293], а также плоскоклеточного рака головы и шеи [57]. Антиметастатическую активность хелаторов меди можно объяснить их способностью предотвращать рекрутирование эндотелиальных клеток-предшественников, которые играют важную роль в регенерации тканей, в ангиогенезе и в развитии макроскопических раковых метастазов [71]. В экспериментах начала XXI в. было показано, что истощение меди у трансгенных мышей HER2/neu вызывало уменьшение опухоли, подавляло ангиогенез

и ингибировало прогрессирование макроскопических опухолей в макроскопические [187, 188]. На модели мышной опухоли мезотелиомы установили, что применение с лечебными целями триентина, D-пеницилламина и ТТМ также оказывало ингибирующее действие на рост опухоли и препятствовало ангиогенезу опухоли [60].

Применение хелатора меди триентина ингибирует экспрессию ИЛ-8 и оказывает противоопухолевый эффект при гепатоцеллюлярной карциноме [172]. В экспериментах по изучению лечебного эффекта триентина показано, что препарат снижает экспрессию клеток фенотипа CD31 и ингибирует пролиферацию эндотелиальных клеток [293]. Позже в исследованиях *in vivo* было показано, что D-пеницилламин ингибирует активность LOX, что приводит к нарушению образования поперечных связей коллагена, снижению экспрессии VEGF и задержке прогрессирования глиобластомы [162]. В исследованиях S.S. Brem и соавт. [40] показано, что сочетание лечения D-пеницилламином с диетой, имеющей низкое содержание меди, снижало массу опухоли и плотность сосудов у животных на модели ксенотрансплантата глиосаркомы.

Среди различных хелаторов меди, разработанных на сегодняшний день, ТТМ как один из первых препаратов был хорошо изучен на нескольких моделях. Например, у мышей фенотипа RIP1-Tag2, моделирующей нейроэндокринную опухоль поджелудочной железы, введение препарата ТТМ задерживает ангиогенез в предраковых состояниях, а также уменьшает рост опухоли на поздней стадии заболевания [119]. ТТМ может оказывать противоопухолевое действие путем подавления транскрипционной активности NF-κB, это, в свою очередь, снижает выработку и секрецию последующих ангиогенных факторов, включая VEGF и цитокины, такие как ИЛ-1α и ИЛ-8, тем самым уменьшает ангиогенез [187]. ТТМ индуцирует деградацию HIF-1α и снижает экспрессию проангиогенных факторов [130]. ТТМ также может подавлять белки-шапероны меди, ингибируя доставку ионов меди к купрозинидам, прежде всего к LOX [15, 192]. Более того, снижение уровней ионов меди с помощью препарата ТТМ влияет на активность киназы MEK1/2 и управляемый BRAF опухолегенез, уменьшая рост ксенотрансплантированной BRAF опухоли. Исследование II фазы по изучению эффектов ТТМ у пациентов со злокачественной мезотелиомой показало, что ТТМ оказывает антиангиогенное действие и задерживает прогрессирование заболевания у пациентов с мезотелиомой I и II стадии [192]. В другом исследовании II фазы показано, что, хотя ТТМ не может улучшить выживаемость у пациентов с раком почки при использовании препарата в качестве монотерапии, его использование может быть более эффективным в сочетании с другими антиангиогенными средствами [207].

Ионофоры меди. Некоторые ионофоры меди, такие как элескломол, дисульфидрам (DSF) а также аналоги бис-тиосемикарбазона [Cu^{II}(atm) и Cu^{II}(gtm)], повышают внутриклеточные концентрации ионов меди и проявляют

противоопухолевую активность. Цитотоксические свойства ионофоров меди по отношению к раковым клеткам могут частично объясняться их способностью увеличивать продукцию АФК и/или ингибировать убиквитин-протеасомную систему [66, 286]. В частности, лечение с помощью комплекса дисульфирам-медь может снижать экспрессию гена-супрессора опухоли *PTEN* и активировать передачу сигналов АКТ при раке молочной железы человека, что дает обоснование для тестирования комбинированной терапии с использованием ионофоров меди и ингибиторов PI3K-АКТ в будущих клинических исследованиях [295]. Что касается глиобластомы, цитотоксические эффекты стандартного лекарственного средства темозоломида могут быть усилены добавлением комплекса дисульфирам-медь, а комбинация дисульфирам-медь с темозоломидом способна ингибировать рост опухоли и улучшать выживаемость животных у мышиной модели с ксенотрансплантатом [155]. Комплекс дисульфирам-медь проявляет цитотоксичность по отношению к альдегиддегидрогеназе фенотипа ALDH⁺ раковых стволовых клеток из-за его ингибирующего действия на активность альдегиддегидрогеназы [152, 153].

Элескломол является классическим ионофором меди, который, как было показано, доставляет медь в митохондрии и впоследствии усиливает окислительный стресс и вызывает гибель клеток [31, 194] (рис. 6).

Элескломол в качестве кандидата на лекарственный препарат повышает терапевтическую эффективность паклитаксела (таксола) у пациентов с рефрактерными солидными опухолями и с IV стадией метастатической меланомы [27, 297]. В клиническом исследовании III фазы, включавшем пациентов с прогрессирующей меланомой, лечение элескломол приводит к более благоприятному исходу у пациентов с нормальным уровнем ЛДГ по сравнению с пациентами с высоким уровнем ЛДГ, что позволяет предположить, что элескломол может быть менее эффективным при лечении видов рака с высокой скоростью гликолиза [181].

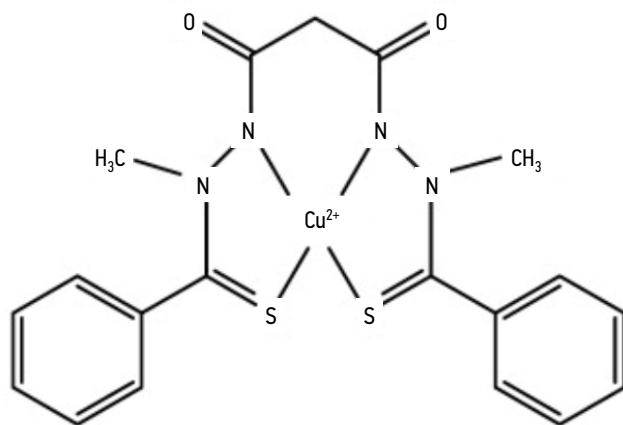


Рис. 6. Структурная формула комплекса элескломол-медь

Fig. 6. Structural formula of the elesclamol-copper complex

Установлено, что препарат дисульфирам также способен индуцировать купроптоз [261]. Дальнейшие исследования *in vitro* показали, что в сочетании с ионом меди [Cu(II)] дисульфирам обладает противоопухолевой активностью при различных видах рака (рис. 7) [118, 125].

Основываясь на предыдущем выводе о том, что дисульфирам ингибирует альдегиддегидрогеназу были проведены доклинические исследования, которые показали, что комбинация дисульфирама и ионов Cu²⁺ избирательно нацелена на раковые стволовые клетки, имеющие фенотип ALDH⁺ и убивает их, при этом снижается риск рецидива опухоли [272, 283]. В клинических испытаниях дисульфирама, который может легко проникать через ГЭБ, было продемонстрировано противоопухолевое и химиосенсибилизирующее действие препарата при лечении пациентов с глиобластомой [113, 266, 291]. Более того, клинические испытания на стадии фазы I показали, что комбинация дисульфирам-медь с темозоломидом имеет приемлемый профиль безопасности и увеличивает выживаемость пациентов с глиобластомой без ее прогрессирования (см. табл. 1) [111]. Эти данные свидетельствуют о том, что ионофор-опосредованная доставка меди во внутриклеточный компартмент может быть многообещающей терапевтической стратегией для разных подтипов опухолей, поэтому другие комплексы ионофоров меди, нацеленные на купроптоз, требуют дальнейшей разработки.

КУПРОПТОЗ КАК ФАКТОР СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Роль дисбаланса меди в патогенезе атеросклероза. Медь и купроптоз играют существенную роль в патогенезе атеросклероза [271], поскольку накоплены многочисленные данные, указывающие на важную роль микроэлементов, включая медь, в жизни человека [2, 4]. Эпидемиологические данные связывают высокие уровни ионов меди в сыворотке крови людей с повышенным риском развития атеросклеротических заболеваний [88, 134]. Установлено, что в атеросклеротических бляшках человека повышен уровень ионов меди. В эксперименте было показано, что локальное высвобождение ионов меди вокруг сонных артерий крыс способствует утолщению неоинтимы и образованию атеросклеротических поражений в ответ на повреждение сосудов [268], в то время как применение хелаторов меди оказывает ингибирующее действие на воспаление сосудов, развитие атеросклеротических поражений и формирование неоинтимы в ответ на повреждение сосудов у мышей с нокаутом *ApoE* [276–278]. В неоинтимальных гладкомышечных клетках сосудов (VSMCs) или в повреждениях интимы атеросклеротических сосудов обнаружено, что шаперон меди ATOX1

и транспортер ATP7A высоко экспрессированы [19, 204, 268]. В эксперименте на мышах фенотипа *Atox1*^{-/-} было показано, что расширение внеклеточного матрикса и формирование неоинтимальных клеток ингибировались в ответ на повреждение сосудов, сопровождающееся уменьшением накопления VSMCs в неоинтима и сниженной активностью LOX [133].

Точный механизм, с помощью которого избыток меди способствует развитию атеросклероза, в настоящее время не установлен. Один из вариантов предполагаемого механизма заключается в том, что медь может играть роль в воспалительных реакциях, связанных с атеросклерозом. Дефицит меди снижает экспрессию молекул адгезии, таких как ICAM-1 и VCAM-1, которые обеспечивают адгезию лейкоцитов к активированным эндотелиальным клеткам [222]. Ионы меди способны взаимодействовать с факторами риска атерогенного процесса, прежде всего с липопротеидами низкой плотности и при взаимодействии с гомоцистеином для усиления перекисного окисления липидов [237, 238, 242].

Кроме того, дефицит меди может вызывать повышение уровня общего холестерина, ключевого фактора увеличения риска атеросклероза, а также к снижению уровня NO за счет снижения уровня СОД1, в свою очередь это способствует развитию атеросклероза благодаря нарушению функции эндотелия, снижения вазодилатации и усиления

окислительного стресса [16]. Учитывая, что как избыток, так и дефицит ионов меди потенциально вредны для целостности и функционирования сосудов, поддержание гомеостаза ионов меди весьма важно для профилактики атеросклероза и связанных с ним сердечно-сосудистых заболеваний.

Роль дисбаланса меди в патогенезе гипертрофии сердца. Современные представления о кардиопатиях указывают на важность сохранения определенного уровня меди в сердечной ткани [127]. Установлено, что высокий уровень меди требуется для поддержания функции митохондрий и выработки большого количества энергии, необходимой для нормальной сердечной деятельности. На экспериментальных моделях животных установлено, что дефицит меди в тканях сердца может приводить к дисбалансу в синтезе цитохром С-оксидазы (SCO₂) и кардиомиопатии [69, 169]. У людей, имевших мутации в передаче меди цитохром С-оксидазой, также наблюдалась кардиомиопатия [114]. Изменения морфологии сердца из-за дефицита меди в тканях сердца обычно включают набухание и фрагментацию митохондрий, нарушение миофибрилл и увеличение миоцитов [128]. Нарушенная дыхательная функция митохондрий и электрокардиографические нарушения также наблюдались в тканях сердца с дефицитом меди [124, 128].

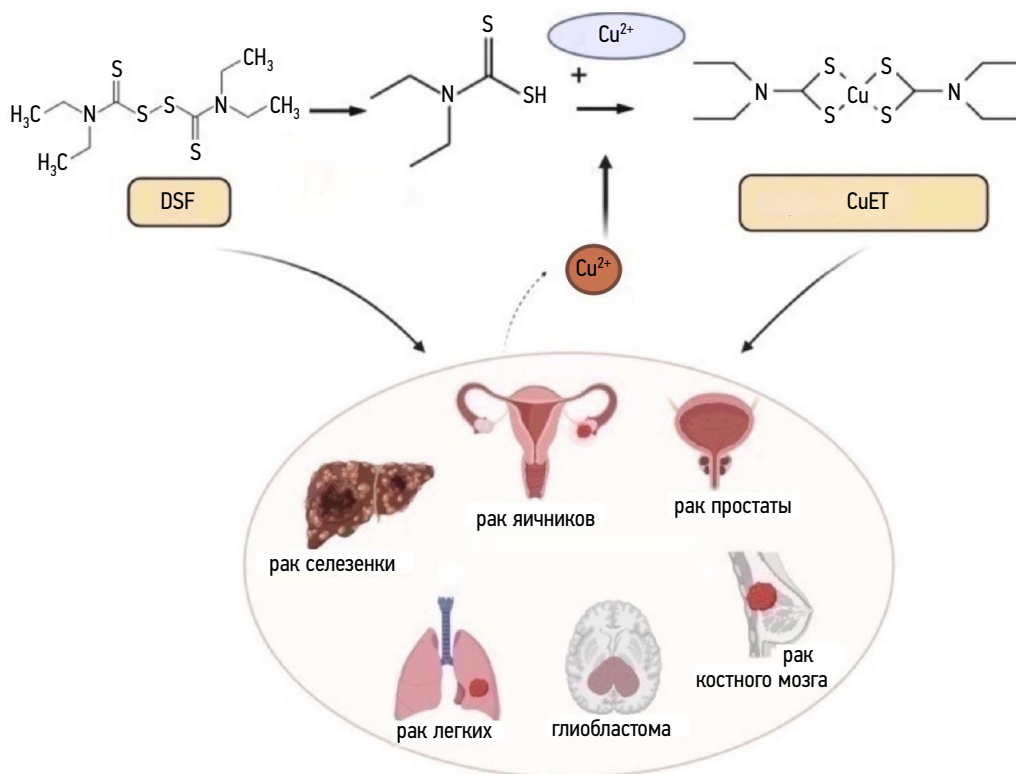


Рис. 7. Терапевтические стратегии применения модуляторов купроптоза в лечении раковых заболеваний (с изменениями по X. Kang и соавт. [125]. DSF — дисульфирам; Cu — медь; CuET — Cu-диэтилдитиокарбамат

Fig. 7. Therapeutic strategies using cuproptosis modulators for cancer treatment (adapted from Kang et al. [125]). DSF — disulfiram; Cu — copper; CuET — Cu-diethylthiocarbamate

Восполнение меди с помощью медикаментозных средств или пищевых добавок может ликвидировать многие неблагоприятные эффекты дефицита меди в тканях сердца [75]. В эксперименте на мышах показано, что у мышей с дефицитом меди липиды откладываются в ткани миокарда с гипертрофией сердца, разбуханием клеточных митохондрий и притупленной реакцией на изопроterenол (агонист бета-адренорецепторов); при этом добавление в диету меди может прервать эти изменения в сердце и улучшить электропроводность [75, 118]. Имеются данные, что у пациента с мутациями в SCO_2 , имевшего тяжелую гипертрофическую кардиомиопатию, прием препарата медь-гистидин приводил к улучшению функции сердца, тем самым демонстрируя ослабление кардиомиопатии и нормализацию артериального давления [90].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оригинальные исследования P. Tsvetkov и соавт. [261] показали, что митохондриальный глутатион может замедлять медь-индуцированную гибель клеток путем подавления трансформации липоилирования ферментов цикла Кребса и стимулирования олигомеризации DLAT. Однако ряд морфологических изменений в митохондриях, включая сокращение митохондрий, увеличение плотности мембран и фрагментацию митохондрий, которые наблюдаются во время ферроптоза, не обнаруживаются при купроптозе.

Хотя механизм купроптоза как недавно открытой формы клеточной гибели продолжает усиленно изучаться, точные детали, лежащие в его основе, в настоящее время изучены недостаточно, однако показано, что трансформация пути липоевой кислоты играет ключевую роль в развитии купроптоза. Остаются открытыми вопросы о том, участвуют ли в купроптозе и другие метаболические пути и как агрегация липоилированных митохондриальных ферментов запускает медь-зависимые сигнальные каскады, которые приводят к гибели клеток.

Принимая во внимание, что накопление меди происходит при различных заболеваниях и состояниях, включая болезнь Вильсона, некоторые нейродегенеративные и раковые заболевания, разумно предположить, что купроптоз может участвовать в патогенезе этих заболеваний и, следовательно, служить потенциальной терапевтической мишенью. Основываясь на выводе о том, что хелаторы меди проявляют мощный подавляющий эффект на купроптоз, было бы важно осуществлять соответствующие стратегии депривации меди для снижения уровня внутриклеточных ионов Cu^{2+} в условиях избытка меди, например, используя хелатор меди, чтобы уменьшить потребление меди с пищей и/или генетически модифицированные транспортеры ионов меди.

Поскольку купроптоз был выявлен совсем недавно, к настоящему времени еще не выявлены его надежные биомаркеры, что ограничивает возможность определять, вовлечен ли купроптоз в конкретное патологическое состояние человека. Отсутствие специфичных для купроптоза биомаркеров ограничивает развитие клинических применений, нацеленных на купроптоз. Таким образом, необходимо установить надежные и чувствительные биомаркеры купроптоза для его идентификации при различных заболеваниях.

Современная стратегия лечения купрозависимых заболеваний — использование высокопроизводительного функционального скрининга в сочетании с искусственным интеллектом, что ускорит разработку новых комплексных соединений, нацеленных на купроптоз. Для максимальной безопасности и эффективности этих терапевтических препаратов фармакологические исследования должны подтвердить их специфичную целенаправленную доставку в пораженные органы человека.

Преодоление этих ключевых препятствий улучшит понимание современными учеными роли, которую купроптоз играет в различных патофизиологических состояниях, обеспечит четкое научное обоснование клинической разработки стратегий, направленных на использование купроптоза с целью лечения и/или для профилактики заболеваний, обусловленных избытком меди.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Вклад каждого автора: В.И. Ващенко, А.Б. Чухловин, П.Д. Шабанов — анализ данных литературы, обсуждение, написание статьи; В.И. Ващенко — общая концепция.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contributions. All authors confirm that their authorship complies with the international ICMJE criteria (all authors made a significant contribution to the concept development, research, and preparation of the article, and read and approved the final version before publication). Contribution of each author: V.I. Vashchenko, A.B. Chukhlov, P.D. Shabanov — analysis of data literature, discussion, article writing; V.I. Vashchenko — general concept.

Conflict of interest. The authors declare no obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of funding. The authors declare that they received no external funding for the study.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ващенко В.И., Ващенко Т.Н. Биология и фармакология церулоплазмينا: от эксперимента до лекарственной терапии // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2009. Т. 8, № 1. С. 31–44.
2. Карнаухова ИВ, Ширяева О.Ю. Исследование содержания меди и активности медь-зависимой супероксиддисмутазы в организме человека // Научное обозрение. Биологические науки. 2018. № 2. С. 10–14. EDN: XQZFTF
3. Ляпин А.А., Тарасов Р.С. Современные данные о методах коррекции тетрады Фалло // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2021. Т. 14, № 5. С. 349–353.
4. Парахонский А.П. Роль меди в организме и значение ее дисбаланса // Естественно-гуманитарные исследования. 2015. № 10 (4). С. 73–84. EDN: VBKAYX
5. Поленкова У.И., Зубарев И.В., Томилин А.Н., Цимоха А.С. Убиквитин-протеасомная система в регуляции клеточной плюрипотентности и дифференцировки // Цитология. 2023. Т. 65, № 3. С. 232–245. EDN: VDOROR doi: 10.31857/S0041377123030069
6. Тутельян В.А., Махова А.А., Погожева А.В., и др. Липоевая кислота: физиологическая роль и перспективы клинического применения // Вопросы питания. 2019. Т. 88, № 4. С. 6–11. EDN: OUGJJM doi: 10.24411/0042-8833-2019-10035
7. Чухловин А.Б. Клиническая значимость молекулярно-биологической диагностики // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. 2010. Т. 17, № 1. С. 62–68. EDN: SMHWGT
8. Abbas R., Larisch S. Killing by degradation: regulation of apoptosis by the ubiquitin-proteasome-system // Cells. 2021. Vol. 10, N 12. P. 3465. doi: 10.3390/cells10123465
9. Adlard P.A., Cherny R.A., Finkelstein D.I., et al. Rapid restoration of cognition in Alzheimer's transgenic mice with 8-hydroxy quinoline analogs is associated with decreased interstitial Aβeta // Neuron. 2008. Vol. 59, N. 1. P. 43–55. doi: 10.1016/j.neuron.2008.06.018
10. Aggarwal A., Bhatt M. Wilson disease // Curr Opin Neurol. 2020. Vol. 33, N 4. P. 534–542. doi: 10.1097/WCO.0000000000000837
11. Aggett P.J. An overview of the metabolism of copper // Eur J Med Res. 1999. Vol. 4, N 6. P. 214–216.
12. Al-Bayati M.A., Jamil D.A., Al-Aubaidy H.A. Cardiovascular effects of copper deficiency on activity of superoxide dismutase in diabetic nephropathy // N Am J Med Sci. 2015. Vol. 7, N 2. P. 41–46. doi: 10.4103/1947-2714.152077
13. Ala A., Walker A.P., Ashkan K., et al. Wilson's disease // Lancet. 2007. Vol. 369, N 9559. P. 397–408. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60196-2
14. Aliabadi F., Sohrabi B., Mostafavi E., et al. Ubiquitin-proteasome system and the role of its inhibitors in cancer therapy // Open Biol. 2021. Vol. 11, N 4. P. 200390. doi: 10.1098/rsob.200390
15. Alvarez H.M., Xue Y., Robinson C.D., et al. Tetrathiomolybdate inhibits copper trafficking proteins through metal cluster formation // Science. 2010. Vol. 327, N 5963. P. 331–334. doi: 10.1126/science.1179907
16. Al-Bayati M.A., Jamil D.A., Al-Aubaidy H.A. Cardiovascular effects of copper deficiency on activity of superoxide dismutase in diabetic nephropathy // N Am J Med Sci. 2015. Vol. 7, N 2. P. 41–46. doi: 10.4103/1947-2714.152077
17. Arciello M., Rotilio G., Rossi L. Copper-dependent toxicity in SH-SY5Y neuroblastoma cells involves mitochondrial damage // Biochem Biophys Res Commun. 2005. Vol. 327, N 2. P. 454–459. doi: 10.1016/j.bbrc.2004.12.022
18. Arrasate M., Finkbeiner S. Protein aggregates in Huntington's disease // Exp Neurol. 2012. Vol. 238, N 1. P. 1–11. doi: 10.1016/j.expneurol.2011.12.013
19. Ashino T., Sudhahar V., Urao N., et al. Unexpected role of the copper transporter ATP7A in PDGF-induced vascular smooth muscle cell migration // Circ Res. 2010. Vol. 107, N 6. P. 787–799. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.225334
20. Atwood C.S., Perry G., Zeng H., et al. Copper mediates dityrosine cross-linking of Alzheimer's amyloid-beta // Biochemistry. 2004. Vol. 43, N 2. P. 560–568. doi: 10.1021/bi0358824
21. Badet J., Soncin F., Guitton J.D., et al. Specific binding of angiogenin to calf pulmonary artery endothelial cells // Proc Natl Acad Sci U S A. 1989. Vol. 86, N 21. P. 8427–8431. doi: 10.1073/pnas.86.21.8427
22. Baharvand M., Manifar S., Akkafan R., et al. Serum levels of ferritin, copper, and zinc in patients with oral cancer // Biomed J. 2014. Vol. 37, N 5. P. 331–336. doi: 10.4103/2319-4170.132888
23. Banci L., Bertini I., Ciofi-Baffoni S., et al. Mitochondrial copper(I) transfer from Cox17 to Sco1 is coupled to electron transfer // Proc Natl Acad Sci U S A. 2008. Vol. 105, N 19. P. 6803–6808. doi: 10.1073/pnas.0800019105
24. Bandmann O., Weiss K.H., Kaler S.G. Wilson's disease and other neurological copper disorders // Lancet Neurol. 2015. Vol. 14, N 1. P. 103–113. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70190-5
25. Basu S., Singh M.K., Singh T.B., et al. Heavy and trace metals in carcinoma of the gallbladder // World J Surg. 2013. Vol. 37, N 11. P. 2641–2646. doi: 10.1007/s00268-013-2164-9
26. Behbehani G.R., Barzegar L., Mohebbian M., Saboury A.A. A comparative interaction between copper ions with Alzheimer's β amyloid peptide and human serum albumin // Bioinorg Chem Appl. 2012. Vol. 2012. P. 208641. doi: 10.1155/2012/208641
27. Berkenblit A., Eder J.P. Jr., Ryan D.P., et al. Phase I clinical trial of STA-4783 in combination with paclitaxel in patients with refractory solid tumors // Clin Cancer Res. 2007. Vol. 13, N 2 Pt 1. P. 584–590. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-0964
28. Bersuker K., Hendricks J.M., Li Z., et al. The CoQ oxidoreductase FSP1 acts parallel to GPX4 to inhibit ferroptosis // Nature. 2019. Vol. 575, N 7784. P. 688–692. doi: 10.1038/s41586-019-1705-2
29. Bertinato J., L'Abbé M.R. Copper modulates the degradation of copper chaperone for Cu,Zn superoxide dismutase by the 26 S proteasome // J Biol Chem. 2003. Vol. 278, N 37. P. 35071–35078. doi: 10.1074/jbc.M302242200
30. Bertrand E., Lewandowska E., Szpak G.M., et al. Neuropathological analysis of pathological forms of astroglia in Wilson's disease // Folia Neuropathol. 2001. Vol. 39, N 2. P. 73–79.
31. Blackman R.K., Cheung-Ong K., Gebbia M., et al. Mitochondrial electron transport is the cellular target of the oncology drug elesclomol // PLoS One. 2012. Vol. 7, N 1. P. e29798. doi: 10.1371/journal.pone.0029798
32. Blockhuys S., Zhang X., Wittung-Stafshede P. Single-cell tracking demonstrates copper chaperone Atox1 to be required for breast cancer cell migration // Proc Natl Acad Sci U S A. 2020. Vol. 117, N 4. P. 2014–2019. doi: 10.1073/pnas.1910722117
33. Bomer N., Pavez-Giani M.G., Grote Beverborg N., et al. Micronutrient deficiencies in heart failure: Mitochondrial dysfunction

- as a common pathophysiological mechanism? // *J Intern Med*. 2022. Vol. 291, N 6. P. 713–731. doi: 10.1111/joim.13456
34. Boyd S.D., Ullrich M.S., Skopp A., Winkler D.D. Copper sources for sod1 activation // *Antioxidants* (Basel). 2020. Vol. 9, N 6. P. 500. doi: 10.3390/antiox9060500
35. Bourassa M.W., Brown H.H., Borchelt D.R., et al. Metal-deficient aggregates and diminished copper found in cells expressing SOD1 mutations that cause ALS // *Front Aging Neurosci*. 2014. Vol. 6:110. doi: 10.3389/fnagi.2014.00110
36. Brady D.C., Crowe M.S., Turski M.L., et al. Copper is required for oncogenic BRAF signalling and tumorigenesis // *Nature*. 2014. Vol. 509, N 7501. P. 492–496. doi: 10.1038/nature13180
37. Brady D.C., Crowe M.S., Greenberg D.N., Counter C.M. Copper chelation inhibits BRAF^{V600E}-driven melanomagenesis and counters resistance to BRAF^{V600E} and MEK1/2 inhibitors // *Cancer Res*. 2017. Vol. 77, N 22. P. 6240–6252. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-1190
38. Brancaccio D., Gallo A., Piccioli M., et al. [4Fe-4S] Cluster assembly in mitochondria and its impairment by copper // *J Am Chem Soc*. 2017. Vol. 139, N 2. P. 719–730. doi: 10.1021/jacs.6b09567
39. Brem S., Tsanaclis A.M., Zagzag D. Anticopper treatment inhibits pseudopodial protrusion and the invasive spread of 9L gliosarcoma cells in the rat brain // *Neurosurgery*. 1990. Vol. 26, N 3. P. 391–396. doi: 10.1097/00006123-199003000-00003
40. Brem S.S., Zagzag D., Tsanaclis A.M., et al. Inhibition of angiogenesis and tumor growth in the brain. Suppression of endothelial cell turnover by penicillamine and the depletion of copper, an angiogenic cofactor // *Am J Pathol*. 1990. Vol. 137, N 5. P. 1121–1142.
41. Brewer G.J., Askari F., Lorincz M.T., et al. Treatment of Wilson disease with ammonium tetrathiomolybdate: IV. Comparison of tetrathiomolybdate and trientine in a doubleblind study of treatment of the neurologic presentation of Wilson disease // *Arch Neurol*. 2006. Vol. 63, N 4. P. 521–527. doi: 10.1001/archneur.63.4.521
42. Brewer G.J., Askari F., Dick R.B., et al. Treatment of Wilson's disease with tetrathiomolybdate: V. Control of free copper by tetrathiomolybdate and a comparison with trientine // *Transl Res*. 2009. Vol. 154, N 2. P. 70–77. doi: 10.1016/j.trsl.2009.05.002
43. Byers P.H., Siegel R.C., Holbrook K.A., et al. X-linked cutis laxa: defective cross-link formation in collagen due to decreased lysyl oxidase activity // *N Engl J Med*. 1980. Vol. 303, N 2. P. 61–65. doi: 10.1056/NEJM198007103030201
44. Bucossi S., Ventriglia M., Panetta V., et al. Copper in Alzheimer's disease: a meta-analysis of serum, plasma, and cerebrospinal fluid studies // *J Alzheimers Dis*. 2011. Vol. 24, N 1. P. 175–185. doi: 10.3233/JAD-2010-101473
45. Bush A.I. Drug development based on the metals hypothesis of Alzheimer's disease // *J Alzheimers Dis*. 2008. Vol. 15, N 2. P. 223–240. doi: 10.3233/jad-2008-15208
46. Cao S., Wang Q., Sun Z., et al. Role of cuproptosis in understanding diseases // *Hum Cell*. 2023. Vol. 36, N 4. P. 1244–1252. doi: 10.1007/s13577-023-00914-6
47. Cheignon C., Tomas M., Bonnefont-Rousselot D., et al. Oxidative stress and the amyloid beta peptide in Alzheimer's disease // *Redox Biol*. 2018. Vol. 14. P. 450–464. doi: 10.1016/j.redox.2017.10.014
48. Chen D., Cui Q.C., Yang H., et al. Disulfiram, a clinically used anti-alcoholism drug and copper-binding agent, induces apoptotic cell death in breast cancer cultures and xenografts via inhibition of the proteasome activity // *Cancer Res*. 2006. Vol. 66, N 21. P. 10425–10433. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-2126
49. Chen J., Li X., Ge C., et al. The multifaceted role of ferroptosis in liver disease // *Cell Death Differ*. 2022. Vol. 29, N 3. P. 467–480. doi: 10.1038/s41418-022-00941-0
50. Chen Q.Y., Wu P., Wen T., et al. Association of cerebral spinal fluid copper imbalance in amyotrophic lateral sclerosis // *Front Aging Neurosci*. 2022. Vol. 14. P. 970711. doi: 10.3389/fnagi.2022.970711
51. Chen X., Cai Q., Liang R., et al. Copper homeostasis and copper induced cell phatogenesis of cardiovascular disease and therapeutic strategies // *Cell Death Dis*. 2023. Vol. 14, N 2. P. 105. doi: 10.1038 / s41419-023-05639- w
52. Cherny R.A., Atwood C.S., Xilinas M.E., et al. Treatment with a copper-zinc chelator markedly and rapidly inhibits beta-amyloid accumulation in Alzheimer's disease transgenic mice // *Neuron*. 2001. Vol. 30, N 3. P. 665–676. doi: 10.1016/s0896-6273(01)00317-8
53. Cherny R.A., Ayton S., Finkelstein D.I., et al. PBT2 reduces toxicity in a C. elegans model of polyQ aggregation and extends lifespan, reduces striatal atrophy and improves motor performance in the R6/2 mouse model of huntington's disease // *J Huntingtons Dis*. 2012. Vol. 1, N 2. P. 211–219. doi: 10.3233/JHD-120029
54. Christgen S., Tweedell R.E., Kanneganti T.D. Programming inflammatory cell death for therapy // *Pharmacol Ther*. 2022. Vol. 232. P. 108010. doi: 10.1016/j.pharmthera.2021.108010
55. Ciavarella S., Milano A., Dammacco F., Silvestris F. Targeted therapies in cancer // *BioDrugs*. 2010. Vol. 24, N 2. P. 77–88. doi: 10.2165/11530830-000000000-00000 2010
56. Cobine P.A., Pierrel F., Winge D.R. Copper trafficking to the mitochondrion and assembly of copper metalloenzymes // *Biochim Biophys Acta*. 2006. Vol. 1763, N 7. P. 759–772. doi: 10.1016/j.bbamcr.2006.03.002
57. Cox C., Teknos T.N., Barrios M., et al. The role of copper suppression as an antiangiogenic strategy in head and neck squamous cell carcinoma // *Laryngoscope*. 2001. Vol. 111, N 4 Part 1. P. 696–701. doi: 10.1097/00005537-200104000-00024
58. Cox T.R., Rumney R.M.H., Schoof E.M., et al. The hypoxic cancer secretome induces pre-metastatic bone lesions through lysyl oxidase // *Nature*. 2015. Vol. 522, N 7554. P. 106–110. doi: 10.1038/nature14492
59. Crouch P.J., Savva MS, Hung L.W., et al. The Alzheimer's therapeutic PBT2 promotes amyloid-beta degradation and GSK3 phosphorylation via a metal chaperone activity // *J Neurochem*. 2011. Vol. 119, N 1. P. 220–230. doi: 10.1111/j.1471-4159.2011.07402.x
60. Crowe A., Jackaman C., Beddoes K.M., et al. Rapid copper acquisition by developing murine mesothelioma: decreasing bioavailable copper slows tumor growth, normalizes vessels and promotes T cell infiltration // *PLoS ONE*. 2013. Vol. 8, N 8. P. e73684. doi: 10.1371/journal.pone.0073684
61. Czlonkowska A., Litwin T., Dusek P., et al. Wilson disease // *Nat Rev Dis Prim*. 2018. Vol. 4, N 1. P. 21. doi: 10.1038/s41572-018-0018-3
62. Dancis A., Roman D.G., Anderson G.J., et al. Ferric reductase of *Saccharomyces cerevisiae*: molecular characterization, role in iron uptake, and transcriptional control by iron // *Proc Natl Acad SciUSA*. 1992. Vol. 89, N 9. P. 3869–3873. doi: 10.1073 /pnas.89.9.3869
63. Deng L., Meng T., Chen L., et al. The role of ubiquitination in tumorigenesis and targeted drug discovery // *Signal Transduct Target Ther*. 2020. Vol. 5, N 1. P. 11. doi: 10.1038/s41392-020-0107-0
64. Denoyer D., Masaldan S., La Fontaine S., Cater M.A. Targeting copper in cancer therapy: 'Copper That Cancer' // *Metallomics*. 2015. Vol. 7, N 11. P. 1459–1476. doi: 10.1039 /c5mt00149h

65. Denoyer D., Pearson H.B., Clatworthy S.A.S., et al. Copper as a target for prostate cancer therapeutics: copperionophore pharmacology and altering systemic copper distribution // *Oncotarget*. 2016. Vol. 7, N 24. P. 37064–37080. doi: 10.18632/oncotarget.9245
66. Dexter D.T., Carayon A., Jaroy-Agid F., et al. Alterations in the levels of iron, ferritin and other trace metals in Parkinson's disease and other neurodegenerative diseases affecting the basal ganglia // *Brain*. 1991. Vol. 114, N Part 4. P. 1953–1975. doi: 10.1093/brain/114.4.1953
67. Diez M., Arroyo M., Cerdan F.J., et al. Serum and tissue trace metal levels in lung cancer // *Oncology*. 1989. Vol. 46, N 4. P. 230–234. doi: 10.1159/000226722
68. DiFiglia M., Sapp E., Chase K.O., et al. Aggregation of huntingtin in neuronal intranuclear inclusions and dystrophic neurites in brain // *Science*. 1997. Vol. 277, N 5334. P. 1990–1993. doi: 10.1126/science.277.5334.1990
69. DiNicolantonio J.J., Mangan D., O'Keefe J.H. Copper deficiency may be a leading cause of ischaemic heart disease // *Open Heart*. 2018. Vol. 5, N 2. P. e000784. doi: 10.1136/openhrt-2018-000784
70. Doll S., Freitas S., Shah R., et al. FSP1 is a glutathione-independent ferroptosis suppressor // *Nature*. 2019. Vol. 575. P. 693–698. doi: 10.1038/s41586-019-1707-0
71. Donate F., Juarez J.C., Burnett M.E., et al. Identification of biomarkers for the antiangiogenic and antitumour activity of the superoxide dismutase 1 (SOD1) inhibitor tetrathiomolybdate (ATN-224) // *Br J Cancer*. 2008. Vol. 98, N 4. P. 776–783. doi: 10.1038/sj.bjc.6604226
72. Du X., Zhang Y., Wang Z., et al. Inhibitory act of selenoprotein P on Cu(+)/Cu(2+)-induced tau aggregation and neurotoxicity // *Inorg Chem*. 2014. Vol. 53, N 20. P. 11221–11230. doi: 10.1021/ic501788v
73. Dusek P., Litwin T., Czlonkowska A. Wilson disease and other neurodegenerations with metal accumulations // *Neurol Clin*. 2015. Vol. 33, N 1. P. 175–204. doi: 10.1016/j.ncl.2014.09.006
74. Elchuri S., Oberley T.D., Qi W., et al. CuZnSOD deficiency leads to persistent and widespread oxidative damage and hepatocarcinogenesis later in life // *Oncogene*. 2005. Vol. 24, N 3. P. 367–380. doi: 10.1038/sj.onc.1208207
75. Elsherif L., Wang L., Saari J.T., Kang Y.J. Regression of dietary copper restriction-induced cardiomyopathy by copper repletion in mice // *J Nutr*. 2004. Vol. 134, N 4. P. 855–860. doi: 10.1093/jn/134.4.855
76. Elsasser S., Finley D. Delivery of ubiquitinated substrates to protein-unfolding machines // *Nat Cell Biol*. 2005. Vol. 7, N 8. P. 742–749. doi: 10.1038/ncb0805-742
77. Enge T.G., Ecroyd H., Jolley D.F., et al. Longitudinal assessment of metal concentrations and copper isotope ratios in the G93A SOD1 mouse model of amyotrophic lateral sclerosis // *Metallomics*. 2017. Vol. 9, N 2. P. 161–174. doi: 10.1039/c6mt00270f
78. Erler J.T., Bennewith K.L., Cox T.R., et al. Hypoxia-induced lysyl oxidase is a critical mediator of bone marrow cell recruitment to form the premetastatic niche // *Cancer Cell*. 2009. Vol. 15, N 1. P. 35–44. doi: 10.1016/j.ccr.2008.11.012
79. Eskici G., Axelsen P.H. Copper and oxidative stress in the pathogenesis of Alzheimer's disease // *Biochemistry*. 2012. Vol. 51, N 32. P. 6289–6311. doi: 10.1021/bi3006169
80. Factor S.M., Cho S., Sternlieb I., et al. The cardiomyopathy of Wilson's disease. Myocardial alterations in nine cases // *Virchows Arch A Pathol Anat Histol*. 1982. Vol. 397, N 3. P. 301–311. doi: 10.1007/BF00496571
81. Fang X., Cai Z., Wang H., et al. Loss of cardiac ferritin H facilitates cardiomyopathy via Slc7a11-mediated ferroptosis // *Circ Res*. 2020. Vol. 127, N 4. P. 486–501. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.316509
82. Fang X., Ardehali H., Min J., Wang F. The molecular and metabolic landscape of iron and ferroptosis in cardiovascular disease // *Nat Rev Cardiol*. 2022. Vol. 1. P. 7–23. doi: 10.1038/s41569-022-00735-4
83. Fang X., Wang H., Han D., et al. Ferroptosis as a target for protection against cardiomyopathy // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2019. Vol. 116, N 7. P. 2672–2680. doi: 10.1073/pnas.1821022116
84. Faux N.G., Ritchie C.W., Gunn A., et al. PBT2 rapidly improves cognition in Alzheimer's disease: additional phase II analyses // *J Alzheimers Dis*. 2010. Vol. 20, N 2. P. 509–516. doi: 10.3233/JAD-2010-1390
85. Feng W., Ye F., Xue W., et al. Copper regulation of hypoxia-inducible factor-1 activity // *Mol Pharmacol*. 2009. Vol. 75, N 1. P. 174–182. doi: 10.1124/mol.108.051516
86. Feng J.F., Lu L., Zeng P., et al. Serum total oxidant/antioxidant status and trace element levels in breast cancer patients // *Int J Clin Oncol*. 2012. Vol. 17, N 6. P. 575–583. doi: 10.1007/s10147-011-0327-y
87. Festa R.A., Thiele D.J. Copper: an essential metal in biology // *Curr Biol*. 2011. Vol. 21, N 21. P. R877–R883. doi: 10.1016/j.cub.2011.09.040
88. Ford E.S. Serum copper concentration and coronary heart disease among US adults // *Am J Epidemiol*. 2000. Vol. 151, N 12. P. 1182–1188. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a010168
89. Fox J.H., Kama J.A., Lieberman G., et al. Mechanisms of copper ion mediated Huntington's disease progression // *PLoS ONE*. 2007. Vol. 2, N 3. P. e334. doi: 10.1371/journal.pone.0000334
90. Freisinger P., Horvath R., Macmillan C., et al. Reversion of hypertrophic cardiomyopathy in a patient with deficiency of the mitochondrial copper binding protein Sco2: is there a potential effect of copper? // *J Inher Metab Dis*. 2004. Vol. 27, N 1. P. 67–79. doi: 10.1023/B:BOLI.0000016614.47380.2f
91. Galluzzi L., Vitale I., Aaronson S.A., et al. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the nomenclature committee on cell death 2018 // *Cell Death Different*. 2018. Vol. 25, N 3. P. 486–541. doi: 10.1016/j.jtho.2016.05.021
92. Gao F., Yuan Y., Ding Y., et al. DLAT as a cuproptosis promoter and a molecular target of elesclomol in hepatocellular carcinoma // *Curr Med Sci*. 2023. Vol. 43, N 3. P. 526–538. doi: 10.1007/s11596-023-2755-0
93. Garcia-Santamarina S., Uzarska M.A., Festa R.A., et al. *Cryptococcus neoformans* iron-sulfur protein biogenesis machinery is a novel layer of protection against Cu stress // *mBio*. 2017. Vol. 8, N 5. P. e01742–17. doi: 10.1128/mBio.01742-17
94. Georgatsou E., Mavrogiannis L.A., Fragiadakis G.S., Alexandraki D. The yeast Fre1p/Fre2p cupric reductases facilitate copper uptake and are regulated by the copper-modulated Mac1p activator // *J Biol Chem*. 1997. Vol. 272, N 21. P. 13786–13792. doi: 10.1074/jbc.272.21.13786
95. George D.H., Casey R.E. Menkes disease after copper histidine replacement therapy: case report // *Pediatr Dev Pathol*. 2001. Vol. 4, N 3. P. 281–288. doi: 10.1007/s100240010142
96. Gralla E.B., Valentine J.S. Null mutants of *Saccharomyces cerevisiae* Cu, Zn superoxide dismutase: characterization and spontaneous mutation rates // *J Bacteriol*. 1991. Vol. 173, N 18. P. 5918–5920. doi: 10.1128/jb.173.18.5918-5920.1991

97. Gromadzka G., Tarnacka B., Flaga A., Adamczyk A. Copper dyshomeostasis in neurodegenerative diseases Therapeutic Implications // *Int J Mol Sci.* 2020. Vol. 21, N 23. P. 9259. doi: 10.3390/ijms21239259
98. Gu M., Cooper J.M., Butler P., et al. Oxidative-phosphorylation defects in liver of patients with Wilson's disease // *Lancet.* 2000. Vol. 356, N 9228. P. 469–474. doi: 10.1016/s0140-6736(00)02556-3
99. Gupta S.K., Shukla V.K., Vaidya M.P., et al. Serum and tissue trace elements in colorectal cancer // *J Surg Oncol.* 1993. Vol. 52, N 3. P. 172–175. doi: 10.1002/jso.2930520311
100. Gupte A., Mumper R.J. Elevated copper and oxidative stress in cancer cells as a target for cancer treatment // *Cancer Treat Rev.* 2009. Vol. 35, N 1. P. 32–46. doi: 10.1016/j.ctrv.2008.07.004
101. Guzik N., Wieckowska A., Panek D., Malawska B. Recent development of multifunctional agents as potential drug candidates for the treatment of Alzheimer's disease // *Curr Med Chem.* 2015. Vol. 22, N 3. P. 373–404. doi: 10.2174/0929867321666141106122628
102. Halliwell B. Oxidative stress and neurodegeneration: where are we now? // *J Neurochem.* 2006. Vol. 97, N 6. P. 1634–1658. doi: 10.1111/j.1471-4159.2006.03907.x
103. Hamza I., Prohaska J., Gitlin J.D. Essential role for Atox1 in the copper-mediated intracellular trafficking of the Menkes ATPase // *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003. Vol. 100, N 3. P. 1215–1220. doi: 10.1073/pnas.0336230100
104. Hands S.L., Mason R., Sajjad M.U., et al. Metallothioneins and copper metabolism are candidate therapeutic targets in Huntington's disease // *Biochem Soc Trans.* 2010. Vol. 38, N 2. P. 552–558. doi: 10.1042/BST0380552
105. Harms L., Meierkord H., Timm G., et al. Decreased n-acetyl-aspartate/choline ratio and increased lactate in the frontal lobe of patients with Huntington's disease: a proton magnetic resonance spectroscopy study // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1997. Vol. 62, N 1. P. 27–30. doi: 10.1136/jnnp.62.1.27
106. Heaton D.N., George G.N., Garrison G., Winge D.R. The mitochondrial copper metallochaperone Cox17 exists as an oligomeric, polycopper complex // *Biochemistry.* 2001. Vol. 40, N 3. P. 743–751. doi: 10.1021/bi002315x
107. Hicks J.D., Domsante A., Pierson T.M., et al. Increased frequency of congenital heart defects in Menkes disease // *Clin Dysmorphol.* 2012. Vol. 21, N 2. P. 59–63. doi: 10.1097/MCD.0b013e32834ea52b
108. Hilton J.B., Merser S.U., Lim N.K.H., et al. Cu(II)(atsm) improves the neurological phenotype and survival of SOD1(G93A) mice and selectively increases enzymatically active SOD1 in the spinal cord // *Sci Rep.* 2017. Vol. 7. P. 42292. doi: 10.1038/srep42292
109. Hottinger A.F., Fine E.G., Gurney M.E., et al. The copper chelator D-penicillamine delays onset of disease and extends survival in a transgenic mouse model of familial amyotrophic lateral sclerosis // *Eur J Neurosci.* 1997. Vol. 9, N 7. P. 1548–1551. doi: 10.1111/j.1460-9568.1997.tb01511.x
110. Hornig Y.C., Cobine P.A., Maxfield A.B., et al. Specific copper transfer from the Cox17 metallochaperone to both Sco1 and Cox11 in the assembly of yeast cytochrome C oxidase // *J Biol Chem.* 2004. Vol. 279, N 34. P. 35334–35340. doi: 10.1074/jbc.M404747200
111. Huang J., Campian J.L., Gujar A.D., et al. A phase I study to repurpose disulfiram in combination with temozolomide to treat newly diagnosed glioblastoma after chemoradiotherapy // *J Neurooncol.* 2016. Vol. 128, N 2. P. 259–266. doi: 10.1007/s11060-016-2104-2
112. Huster D. Structural and metabolic changes in Atp7b-/- mouse liver and potential for new interventions in Wilson's disease // *Ann NY Acad Sci.* 2014. Vol. 1315. P. 37–44. doi: 10.1111/nyas.12337
113. Jakola A.S., Werlenius K., Mudaisi M., et al. Disulfiram repurposing combined with nutritional copper supplement as add-on to chemotherapy in recurrent glioblastoma (DIRECT. P. Study protocol for a randomized controlled trial // *F1000Res.* 2018. Vol. 7. P. 1797. doi: 10.12688/f1000research.16786.1
114. Jaksch M., Ogilvie I., Yao J., et al. Mutations in SCO2 are associated with a distinct form of hypertrophic cardiomyopathy and cytochrome c oxidase deficiency // *Hum Mol Genet.* 2000. Vol. 9, N 5. P. 795–801. doi: 10.1093/hmg/9.5.795
115. James S.A., Churces Q.I., de Jonge M.D., et al. Iron, copper, and zinc concentration in A beta plaques in the APP/PS1 mouse model of Alzheimer's disease correlates with metal levels in the surrounding neuropil // *ACS Chem Neurosci.* 2017. Vol. 8, N 3. P. 629–637. doi: 10.1021/acschemneuro.6b00362
116. Jenagaratnam L., McShane R. Clotrimazole for the treatment of Alzheimer's disease // *Cochrane Database Syst Rev.* 2006. Vol. 25, N 1. P. CD005380. doi: 10.1002/14651858.CD005380.pub2
117. Ji M.B., Arbel M., Zhang L., et al. Label-free imaging of amyloid plaques in Alzheimer's disease with stimulated Raman scattering microscopy // *Sci Adv.* 2018. Vol. 4, N 11. P. eaat7715. doi: 10.1126/sciadv.aat7715
118. Jiang Y., Huo Z., Qi X., et al. Copper-induced tumor cell death mechanisms and antitumor therapeutic applications of copper complexes // *Nanomedicine (Lond).* 2022. Vol. 17, N 5. P. 303–324. doi: 10.2217/nnm-2021-0374
119. Ishida S., Andreux P., Poitry-Yamate C., et al. Bioavailable copper modulates oxidative phosphorylation and growth of tumors // *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013. Vol. 110, N 48. P. 19507–19512. doi: 10.1073/pnas.1318431110
120. Itoh S., Kim H.W., Nakagawa O., et al. Novel role of antioxidant-1 (Atox1) as a copper-dependent transcription factor involved in cell proliferation // *J Biol Chem.* 2008. Vol. 283, N 14. P. 9157–9167. doi: 10.1074/jbc.M709463200
121. Kaler S.G., Gahl W.A., Berry S.A., et al. Predictive value of plasma catecholamine levels in neonatal detection of Menkes disease // *J Inher Metab Dis.* 1993. Vol. 16, N 5. P. 907–908. doi: 10.1007/BF00714295
122. Kaler S.G., Holmes C.S., Goldstein D.S., et al. Neonatal diagnosis and treatment of Menkes disease // *N Engl J Med.* 2008. Vol. 358, N 6. P. 605–614. doi: 10.1056/NEJMoa070613
123. Kaler S.G. Neurodevelopment and brain growth in classic Menkes disease is influenced by age and symptomatology at initiation of copper treatment // *J Trace Elem Med Biol.* 2014. Vol. 28, N 4. P. 427–430. doi: 10.1016/j.jtemb.2014.08.008
124. Kang Y.J., Wu H., Saari J.T. Alterations in hypertrophic gene expression by dietary copper restriction in mouse heart // *Proc Soc Exp Biol Med.* 2000. Vol. 223. P. 282–287. doi: 10.1046/j.1525-1373.2000.22340.x
125. Kang X., Jadhav S., Annaji M., et al. Advancing cancer therapy with copper/disulfiram nanomedicines and drug delivery systems // *Pharmaceutics.* 2023. Vol. 15, N 6. P. 1567. doi: 10.3390/pharmaceutics15061567
126. Kasischke K.A., Vishwasrao H.D., Fisher P.J., et al. Neural activity triggers neuronal oxidative metabolism followed by astrocytic glycolysis // *Science.* 2004. Vol. 305, N 5680. P. 99–103. doi: 10.1126/science.1096485

127. Ke D., Zhang Z., Liu J., et al. Ferroptosis, necroptosis and cuproptosis: Novel forms of regulated cell death in diabetic cardiomyopathy // *Front Cardiovasc Med.* 2023. Vol. 10:1135723. doi: 10.3389/fcvm.2023.1135723
128. Kim B.E., Turski M.L., Nose Y., et al. Cardiac copper deficiency activates a systemic signaling mechanism that communicates with the copper acquisition and storage organs // *Cell Metab.* 2010. Vol. 11, N 5. P. 353–363. doi: 10.1016/j.cmet.2010.04.003
129. Kim J.H., Lee B.H., Kim Y.M., et al. Novel mutations and clinical outcomes of copper-histidine therapy in Menkes disease patients // *Metab Brain Dis.* 2015. Vol. 30, N 1. P. 75–81. doi: 10.1007/s11011-014-9569-5
130. Kim K.K., Abelman S., Yano N., et al. Tetrathiomolybdate inhibits mitochondrial complex IV and mediates degradation of hypoxia-inducible factor-1 α in cancer cells // *Sci Rep.* 2015. Vol. 5. P. 14296. doi: 10.1038/srep14296
131. Kirshner J.R., He S., Balasubramanyam V., et al. Elesclomol induces cancer cell apoptosis through oxidative stress // *Mol Cancer Ther.* 2008. Vol. 7, N 8. P. 2319–2327. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-08-0298
132. Kitazawa M., Hsu H.W., Medeiros R. Copper exposure perturbs brain inflammatory responses and impairs clearance of amyloid-beta // *Toxicol Sci.* 2016. Vol. 152, N 1. P. 194–204. doi: 10.1093/toxsci/kfw081
133. Kohno T., Urao N., Ashino T., et al. Novel role of copper transport protein antioxidant-1 in neointimal formation after vascular injury // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013. Vol. 33, N 4. P. 805–813. doi: 10.1161/ATVBAHA.112.300862
134. Kok F.J., Van Duijn C.M., Hofman A., et al. Serum copper and zinc and the risk of death from cancer and cardiovascular disease // *Am J Epidemiol.* 1988. Vol. 128, N 2. P. 352–359. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a114975
135. Kong R., Sun G. Targeting copper metabolism: a promising strategy for cancer treatment // *Front Pharmacol.* 2023. Vol. 14. P. 1203447. doi: 10.3389/fphar.2023.1203447
136. Kopeina G.S., Zhivotovsky B. Programmed cell death: Past, present and future // *Biochem Biophys Res Commun.* 2022. Vol. 633. P. 55–58. doi: 10.1016/j.bbrc.2022.09.022
137. Kumari N., Choi S.H. Tumor-associated macrophages in cancer: recent advancements in cancer nanoimmunotherapies. *J Exp Clin Cancer Res.* 2022;41(1):68. doi: 10.1186/s13046-022-02272-x
138. Kuo Y.M., Gybina A.A., Pyatskowitz J.W., et al. Copper transport protein (Ctr1) levels in mice are tissue specific and dependent on copper status // *J Nutr.* 2006. Vol. 136, N 1. P. 21–26. doi: 10.1093/jn/136.1.21
139. La Fontaine S., Ackland M.L., Mercer J.F. Mammalian copper-transporting P-type ATPases, ATP7A and ATP7B: emerging roles // *Int J Biochem Cell Biol.* 2010. Vol. 42, N 2. P. 206–209. doi: 10.1016/j.biocel.2009.11.007
140. La Fontaine S., Mercer J.F. Trafficking of the copper-ATPases, ATP7A and ATP7B: role in copper homeostasis // *Arch Biochem Biophys.* 2007. Vol. 463, N 2. P. 149–167. doi: 10.1016/j.abb.2007.04.021
141. Lang M., Fan Q., Wang L., et al. Inhibition of human high-affinity copper importer Ctr1 orthologous in the nervous system of *Drosophila* ameliorates A β 42-induced Alzheimer's disease-like symptoms // *Neurobiol Aging.* 2013. Vol. 34, N 11. P. 2604–2612. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2013.05.029
142. Lannfelt L., Blennow K., Zetterberg H., et al. Safety, efficacy, and biomarker findings of PBT2 in targeting A β as a modifying therapy for Alzheimer's disease: a phase IIa, double-blind, randomised, placebo-controlled trial // *Lancet Neurol.* 2008. Vol. 7, N 9. P. 779–786. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70167-4
143. Leary S.C., Kaufman B.A., Pellicchia G., et al. Human SCO1 and SCO2 have independent, cooperative functions in copper delivery to cytochrome c oxidase // *Hum Mol Genet.* 2004. Vol. 13, N 17. P. 1839–1848. doi: 10.1093/hmg/ddh197
144. Lee J., Petris M.J., Thiele D.J. Characterization of mouse embryonic cells deficient in the ctr1 high affinity copper transporter. Identification of a Ctr1-independent copper transport system // *J Biol Chem.* 2002. Vol. 277, N 43. P. 40253–40259. doi: 10.1074/jbc.M208002200
145. Lei P., Ayton S., Bush A.I. The essential elements of Alzheimer's disease // *J Biol Chem.* 2021. Vol. 296:100105. doi: 10.1074/jbc.REV120.008207
146. Lelie H.L., Liba A., Bourassa M.W., et al. Copper and zinc metalation status of copper-zinc superoxide dismutase from amyotrophic lateral sclerosis transgenic mice // *J Biol Chem.* 2011. Vol. 286, N 4. P. 2795–2806. doi: 10.1074/jbc.M110.186999
147. Lener M.R., Scott R.J., Wiechowska-Kozłowska A., et al. Serum concentrations of selenium and copper in patients diagnosed with pancreatic cancer // *Cancer Res Treat.* 2016. Vol. 48, N 3. P. 1056–1064. doi: 10.4143/crt.2015.282
148. Li D.D., Zhang W., Wang Z.Y., Zhao P. Serum copper, zinc, and iron levels in patients with Alzheimer's disease: a meta-analysis of case-control studies // *Front Aging Neurosci.* 2017. Vol. 9. P. 300. doi: 10.3389/fnagi.2017.00300
149. Liang Z.D., Tsai W.D., Lee M.Y., et al. Specificity protein 1 (sp1) oscillation is involved in copper homeostasis maintenance by regulating human high-affinity copper transporter 1 expression // *Mol Pharmacol.* 2020. Vol. 8, N 1. P. 155–464. doi: 10.1124/mol.111.076422
150. Linz R., Lutsenko S. Copper-transporting ATPases ATP7A and ATP7B: cousins, not twins // *J Bioenerg Biomembr.* 2007. Vol. 39, N 5–6. P. 403–407. doi: 10.1007/s10863-007-9101-2
151. Liu N., Lo L.S., Askary S.H., et al. Transcuprein is a macroglobulin regulated by copper and iron availability // *J Nutr Biochem.* 2007. Vol. 18, N 9. P. 597–608. doi: 10.1016/j.jnutbio.2006.11.005
152. Liu P., Brown S., Goktug T., et al. Cytotoxic effect of disulfiram/copper on human glioblastoma cell lines and ALDH-positive cancer-stem-like cells // *Br J Cancer.* 2012. Vol. 107, N 9. P. 1488–1497. doi: 10.1038/bjc.2012.442
153. Liu P., Kumar J.S., Brown S., et al. Disulfiram targets cancer stem-like cells and reverses resistance and cross-resistance in acquired paclitaxel-resistant triple-negative breast cancer cells // *Br J Cancer.* 2013. Vol. 109, N 7. P. 1876–1885. doi: 10.1038/bjc.2013.534
154. Lonial S., Mitsiades C.S., Richardson P.G. Treatment options for relapsed and refractory multiple myeloma // *Clin Cancer Res.* 2011. Vol. 17, N 6. P. 1264–1277. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-1805
155. Lun X., Wells C., Grinshtein N., et al. Disulfiram when combined with copper enhances the therapeutic effects of temozolomide for the treatment of glioblastoma // *Clin Cancer Res.* 2016. Vol. 22, N 15. P. 3860–3875. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1798
156. Luoqian J., Yang W., Ding X., et al. Ferroptosis promotes T-cell activation-induced neurodegeneration in multiple sclerosis // *Cell Mol Immunol.* 2022. Vol. 19, N 8. P. 913–924. doi: 10.1038/s41423-022-00883-0
157. Lutsenko S., Barnes N.L., Bartee M.Y., Dmitriev O.Y. Function and regulation of human copper-transporting ATPases // *Physiol Rev.* 2007. Vol. 87, N 3. P. 1011–1046. doi: 10.1152/physrev.00004.2006

158. Lutsenko S., Bhattacharjee A., Hubbard A.L. Copper handling machinery of the brain // *Metallomics*. 2010. Vol. 2, N 9. P. 596–608. doi: 10.1039/c0mt00006j
159. Lutsenko S. Copper trafficking to the secretory pathway // *Metallomics*. 2016. Vol. 8, N 9. P. 840–852. doi: 10.1039/c6mt00176a
160. Lucena-Valera A., Ruz-Zafra P., Ampuero J. Wilson disease: overview // *Med Clin (Barc)*. 2023. Vol. 160, N 6. P. 261–267. doi: 10.1016/j.medcli.2022.12.016
161. Lynch S.M., Colon W. Dominant role of copper in the kinetic stability of Cu/Zn superoxide dismutase // *Biochem Biophys Res Commun*. 2006. Vol. 340, N 2. P. 457–461. doi: 10.1016/j.bbrc.2005.12.024
162. Mammoto T., Jiang A., Jiang E., et al. Role of collagen matrix in tumor angiogenesis and glioblastoma multiforme progression // *Am J Pathol*. 2013. Vol. 183, N 4. P. 1293–1305. doi: 10.1016/j.ajpath.2013.06.026
163. Michniewicz F., Saletta F., Rouaen J.R.C., et al. Copper: An intracellular achilles' heel allowing the targeting of epigenetics, kinase pathways, and cell metabolism in cancer therapeutics // *Chem Med Chem*. 2021. Vol. 16, N 15. P. 2315–29. doi: 10.1002/cmdc.202100172
164. Maffia M., Greco M., Rizzo F., et al. Copper dyshomeostasis in neurodegenerative diseases // *Acta Physiologica*. 2019. Vol. 227:58–58.
165. Mayr J.A., Feichtinger R.G., Tort F., et al. Lipoic acid biosynthesis defects // *J Inherit Metab Dis*. 2014. Vol. 37, N 4. P. 553–563. doi: 10.1007/s10545-014-9705-8
166. Margalioth E.J., Schenker J.G., Chevion M. Copper and zinc levels in normal and malignant tissues // *Cancer*. 1983. Vol. 52, N 5. P. 868–872. doi: 10.1002/1097-0142(19830901)52:5<868::aid-cnrcr2820520521>3.0.co;2-k
167. Maung M.T., Carlson A., Olea-Flores M., et al. The molecular and cellular basis of copper dysregulation and its relationship with human pathologies // *FASEB J*. 2021. Vol. 35, N 9. P. e21810. doi: 10.1096/fj.202100273RR
168. McAuslan B.R., Reilly W. Endothelial cell phagocytosis in response to specific metal ions // *Exp Cell Res*. 1980. Vol. 130, N 1. P. 147–157. doi: 10.1016/0014-4827(80)90051-8
169. Medeiros D.M., Wildman R.E. Newer findings on a unified perspective of copper restriction and cardiomyopathy // *Proc Soc Exp Biol Med*. 1997. Vol. 215, N 4. P. 299–313. doi: 10.3181/00379727-215-44141
170. Misra A.K., Biswas A., Ganguly G., et al. Arthropathic presentation of Wilson's disease // *J Assoc Physicians India*. 2004. Vol. 52. P. 246–248.
171. Moller L.B., Mogensen M., Horn N. Molecular diagnosis of Menkes disease: genotype–phenotype correlation // *Biochimie*. 2009. Vol. 91, N 10. P. 1273–1277. doi: 10.1016/j.biochi.2009.05.011
172. Moriguchi M., Nakajima T., Kimura H., et al. The copper chelator trientine has an antiangiogenic effect against hepatocellular carcinoma, possibly through inhibition of interleukin-8 production // *Int J Cancer*. 2002. Vol. 102, N 5. P. 445–452. doi: 10.1002/ijc.10740
173. Moriya M., Ho Yi-H., Grana A., et al. Copper is taken up efficiently from albumin and alpha2-macroglobulin by cultured human cells by more than one mechanism // *Am J Physiol Cell Physiol*. 2008. Vol. 295, N 3. P. C708–C721. doi: 10.1152/ajpcell.00029.2008
174. Nagai M., Vo N.H., Ogawa L.S., et al. The oncology drug elesclomol selectively transports copper to the mitochondria to induce oxidative stress in cancer cells // *Free Radic Biol Med*. 2012. Vol. 52, N 10. P. 2142–2150. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2012.03.017
175. Nandi D., Tahiliani P., Kumar A., Chandu D. The ubiquitin-proteasome system // *J Biosci*. 2006. Vol. 31, N 1. P. 137–155. doi: 10.1007/BF02705243
176. Nayak S.B., Bhat V.R., Upadhyay D., Udupa S.L. Copper and ceruloplasmin status in serum of prostate and colon cancer patients // *Indian J Physiol Pharmacol*. 2003. Vol. 47, N 1. P. 108–110.
177. Nikseresht S., Hilton J.B.W., Kysenius K., et al. Copper-atism as a treatment for ALS: support from mutant sod1 models and beyond // *Life (Basel)*. 2020. Vol. 10, N 11. P. 271. doi: 10.3390/life10110271
178. Noda Y., Asada M., Kubota M., et al. Copper enhances APP dimerization and promotes Abeta production // *Neurosci Lett*. 2013. Vol. 547. P. 10–15. doi: 10.1016/j.neulet.2013.04.057
179. Nose Y., Kim B.E., Thiele D.J. Ctr1 drives intestinal copper absorption and is essential for growth, iron metabolism, and neonatal cardiac function // *Cell Metab*. 2006. Vol. 4, N 3. P. 235–244. doi: 10.1016/j.cmet.2006.08.009
180. Nytltova E., Dietz J.V., Seravalli J., et al. Coordination of metal center biogenesis in human cytochrome c oxidase // *Nat Commun*. 2022. Vol. 13, N 1. P. 3615. doi: 10.1038/s41467-022-31413-1
181. O'Day S.J., Eggermont A.M.M., Chiarion-Sileni V., et al. Final results of phase III symmetry study: randomized, doubleblind trial of elesclomol plus paclitaxel versus paclitaxel alone as treatment for chemotherapy-naïve patients with advanced melanoma // *J Clin Oncol*. 2013. Vol. 31, N 9. P. 1211–1218. doi: 10.1200/JCO.2012.44.5585
182. Ojha R., Prasad A.N. Menkes disease: what a multidisciplinary approach can do // *J Multidiscip Healthc*. 2016. Vol. 9. P. 371–385. doi: 10.2147/JMDH.S93454
183. Ohgami R.S., Campagna D.R., McDonald A., Fleming M.D. The Steap proteins are metalloredoxases // *Blood*. 2006. Vol. 108, N 4. P. 1388–1394. doi: 10.1182/blood-2006-02-003681
184. Okado-Matsumoto A., Fridovich I. Subcellular distribution of superoxide dismutases (SOD) in rat liver: Cu, Zn-SOD in mitochondria // *J Biol Chem*. 2001. Vol. 276, N 42. P. 38388–38393. doi: 10.1074/jbc.M105395200
185. Osawa T., Ohga N., Akiyama K., et al. Lysyl oxidase secreted by tumour endothelial cells promotes angiogenesis and metastasis // *Br J Cancer*. 2013. Vol. 109, N 8. P. 2237–2247. doi: 10.1038/bjc.2013.535
186. Palmgren M.G., Nissen P. P-type ATPases // *Annu Rev Biophys*. 2011. Vol. 40. P. 243–266. doi: 10.1146/annurev.biophys.093008.131331
187. Pan Q., Bao L.W., Merajver S.D. Tetrathiomolybdate inhibits angiogenesis and metastasis through suppression of the NFκB signaling cascade // *Mol Cancer Res*. 2003. Vol. 1, N 10. P. 701–706.
188. Pan Q., Rosenthal D.T., Bao L., et al. Antiangiogenic tetrathiomolybdate protects against Her2/neu-induced breast carcinoma by hypoplastic remodeling of the mammary gland // *Clin Cancer Res*. 2009. Vol. 15, N 23. P. 7441–7446. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1361
189. Pan Q., Kleer C.G., van Golen K.L., et al. Copper deficiency induced by tetrathiomolybdate suppresses tumor growth and angiogenesis // *Cancer Res*. 2002. Vol. 62, N 17. P. 4854–4859.
190. Pamp K., Bramey T., Kirsch M., et al. NAD(H) enhances the Cu(II)-mediated inactivation of lactate dehydrogenase by increasing the accessibility of sulfhydryl groups // *Free Radic Res*. 2005. Vol. 39, N 1. P. 31–40. doi: 10.1080/10715760400023671
191. Park W., Wei S., Kim B.S., et al. Diversity and complexity of cell death: a historical review // *Exper Mol Med*. 2023. Vol. 55, N 8. P. 1573–1594. doi:10.1038/s12276-023-01078-x
192. Patterson B.D., Foley P.F., Ueno H., et al. Class II malocclusion correction with Invisalign: Is it possible? // *Am J*

- Orthod Dentofacial Orthop. 2021. Vol. 159, N 1. P. e41–e48. doi: 10.1016/j.ajodo.2020.08.016
- 193.** Pavithra V., Sathisha T.G., Kasturi K., et al. Serum levels of metal ions in female patients with breast cancer // *J Clin Diagn Res*. 2015. Vol. 9, N 1. P. BC25–c27. doi: 10.7860/JCDR/2015/116275476
- 194.** Peng J., Wang P., Chen H., et al. Potential of copper and copper compounds for anticancer applications // *Pharmaceutical (Basel)*. 2023. Vol. 16, N 2. P. 234. doi: 10.3390/ph16020234
- 195.** Poujois A., Woimant F. Wilson's disease: a 2017 update // *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2018. Vol. 42, N 6. P. 512–520. doi: 10.1016/j.clinre.2018.03.007
- 196.** Pratt A.J., Sin D., Merts G.E., et al. Aggregation propensities of superoxide dismutase G93 hotspot mutants mirror ALS clinical phenotypes // *Proc Natl Acad Sci. USA*. 2014. Vol. 111, N 43. P. E4568–E4576. doi: 10.1073/pnas.1308531111
- 197.** Prohaska J.R., Geissler J., Brokate B., Broderius M. Copper, zinc-superoxide dismutase protein but not mRNA is lower in copper-deficient mice and mice lacking the copper chaperone for superoxide dismutase // *Exp Biol Med. (Maywood)*. 2003. Vol. 228, N 8. P. 959–966. doi: 10.1177/153537020322800812
- 198.** Prohaska J.R. Role of copper transporters in copper homeostasis // *Am J Clin Nutr*. 2008. Vol. 88, N 3. P. 826S–829S. doi: 10.1093/ajcn/88.3.826S
- 199.** Prudovsky I., Bagala C., Tarantini F., et al. The intracellular translocation of the components of the fibroblast growth factor 1 release complex precedes their assembly prior to export // *J Cell Biol*. 2002. Vol. 158, N 2. P. 201–208. doi: 10.1083/jcb.200203084
- 200.** Przybylowski A., Cromadzka G., Chabik G., et al. Liver cirrhosis in patients newly diagnosed with neurological phenotype of Wilson's disease // *Funct Neurol*. 2014. Vol. 29, N 1. P. 23–29.
- 201.** Pufahl R.A., Singer C.P., Peariso K.L., et al. Metal ion chaperone function of the soluble Cu(I) receptor Atx1 // *Science*. 1997. Vol. 278, N 5339. P. 853–856. doi: 10.1126/science.278.5339.853
- 202.** Puig S., Thiele D.J. Molecular mechanisms of copper uptake and distribution // *Curr Opin Chem Biol*. 2002. Vol. 6, N 2. P. 171–180. doi: 10.1016/s1367-5931(02)00298-3
- 203.** Qiu L., Ding X., Zhang Z., Kang Y.J. Copper is required for cobalt-induced transcriptional activity of hypoxia-inducible factor-1 // *J Pharmacol Exp Ther*. 2012. Vol. 342, N 2. P. 561–567. doi: 10.1124/jpet.112.194662
- 204.** Qin Z., Itoh S., Jeney V., et al. Essential role for the Menkes ATPase in activation of extracellular superoxide dismutase: implication for vascular oxidative stress // *FASEB J*. 2006. Vol. 20, N 2. P. 334–336. doi: 10.1096/fj.05-4564fje
- 205.** Ramos D., Mar D., Ishida M., et al. Mechanism of copper uptake from blood plasma ceruloplasmin by Mammalian cells // *PLoS ONE*. 2016. Vol. 11, N 3. P. e0149516. doi: 10.1371/journal.pone.0149516
- 206.** Raju K.S., Alessandri G., Ziche M., Gullino P.M. Ceruloplasmin, copper ions, and angiogenesis // *J Natl Cancer Inst*. 1982. Vol. 69, N 5. P. 1183–1188.
- 207.** Redman B.G., Esper P., Pan Q., et al. Phase II trial of tetrathiomolybdate in patients with advanced kidney cancer // *Clin Cancer Res*. 2003. Vol. 9, N 5. P. 1666–1672.
- 208.** Rezaei A., Khanamani Falahati-Pour S., Mohammadzadeh F., et al. Effect of a copper (II) complex on the induction of apoptosis in human hepatocellular carcinoma cells // *Asian Pac J Cancer Prev*. 2018. Vol. 19, N 10. P. 2877–2884. doi: 10.22034/APJCP.2018.19.10.2877
- 209.** Roberts B.R., Lim N.K.H., McAllum E.J., et al. Oral treatment with Cu(II)(atms) increases mutant SOD1 in vivo but protects motor neurons and improves the phenotype of a transgenic mouse model of amyotrophic lateral sclerosis // *J Neurosci*. 2014. Vol. 34, N 23. P. 8021–8031. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4196-13.2014
- 210.** Rosen D.R., Siddique T., Patterson D., et al. Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis // *Nature*. 1993. Vol. 362, N 6415. P. 59–62. doi: 10.1038/362059a0
- 211.** Roos P.M., Vesterberg O., Syversen T., et al. Metal concentrations in cerebrospinal fluid and blood plasma from patients with amyotrophic lateral sclerosis // *Biol Trace Elem Res*. 2013. Vol. 151, N 2. P. 159–170. doi: 10.1007/s12011-012-9547-x
- 212.** Royce P.M., Camakaris J., Danks D.M. Reduced lysyl oxidase activity in skin fibroblasts from patients with Menkes' syndrome // *Biochem J*. 1980. Vol. 192, N 2. P. 579–586. doi: 10.1042/bj1920579
- 213.** clinicaltrials.gov [Internet]. Treatment continuation study for patients with ALS/MND Who completed study CMD-2019-001. 2020. Режим доступа: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04313166> Дата обращения: 21.11.2024.
- 214.** Rowland E.A., Snowden C.K., Cristea I.M. Protein lipoylation: an evolutionarily conserved metabolic regulator of health and disease // *Curr Opin Chem Biol*. 2018. Vol. 42:76–85. doi: 10.1016/j.cbpa.2017.11.003
- 215.** Russell K., Gillanders L.K., Orr D.W., Plank L.D. Dietary copper restriction in Wilson's disease // *Eur J Clin Nutr*. 2018. Vol. 72, N 3. P. 326–331. doi: 10.1038/s41430-017-0002-0
- 216.** Saleh S.A.K., Adly H.M., Abdelkhalig A.A., Nassir A.M. Serum levels of selenium, zinc, copper, manganese, and iron in prostate cancer patients // *Curr Urol*. 2020. Vol. 14, N 1. P. 44–49. doi: 10.1159/000499261
- 217.** Sarkar B., Lingertat-Walsh K., Clarke J.T. Copper-histidine therapy for Menkes disease // *J Pediatr*. 1993. Vol. 123, N 5. P. 828–830. doi: 10.1016/s0022-3476(05)80870-4
- 218.** Scheinberg I.H., Sternlieb I. Wilson disease and idiopathic copper toxicosis // *Am J Clin Nutr*. 1996. Vol. 63, N 5. P. 842s–845s. doi: 10.1093/ajcn/63.5.842
- 219.** Schilsky M.L., Czlonkowska A., Zuin M., et al. Trientine tetrahydrochloride versus penicillamine for maintenance therapy in Wilson disease (CHELATE). P. a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial // *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022. Vol. 7, N 12. P. 1092–1102. doi: 10.1016/S2468-1253(22)00270-9
- 220.** Schilsky M.L. Wilson disease: diagnosis, treatment, and follow-up // *Clin Liver Dis*. 2017. Vol. 21, N 4. P. 755–767. doi: 10.1016/j.cld.2017.06.011
- 221.** Schimmer A.D. Clotrimazole - a novel copper-dependent and independent proteasome inhibitor // *Curr Cancer Drug Targets*. 2011. Vol. 11, N 3. P. 325–331. doi: 10.2174/156800911794519770
- 222.** Schuschke D.A., Saari J.T., Miller F.N. Leukocyte-endothelial adhesion is impaired in the cremaster muscle microcirculation of the copper-deficient rat // *Immunol Lett*. 2001. Vol. 76, N 2. P. 139–144. doi: 10.1016/S0165-2478(01)00171-7
- 223.** Shanbhag V., Jasmer-McDonald K., Zhu S., et al. ATP7A delivers copper to the lysyl oxidase family of enzymes and promotes tumorigenesis and metastasis // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2019. Vol. 116, N 14. P. 6836–6841. doi: 10.1073/pnas.1817473116
- 224.** Sharma K., Mittal D.K., Kesarwani R.C., et al. Diagnostic prognostic significance of serum and tissue trace elements in breast malignancy // *Indian J Med Sci*. 1994. Vol. 48, N 10. P. 227–232.

- 225.** Sheline C.T., Choi D.W. Cu²⁺ toxicity inhibition of mitochondrial dehydrogenases in vitro and in vivo // *Ann Neurol*. 2004. Vol. 55, N 5. P. 645–653. doi: 10.1002/ana.20047
- 226.** Shen F., Cori W.S., Li J.L., et al. The association between serum levels of selenium, copper, and magnesium with thyroid cancer: a meta-analysis // *Biol Trace Elem Res*. 2015. Vol. 167, N 2. P. 225–235. doi: 10.1007/s12011-015-0304-9
- 227.** Shim H., Harris Z.L. Genetic defects in copper metabolism // *J Nutr*. 2003. Vol. 133, N 5 Suppl 1. P. 1527S–1531S. doi: 10.1093/jn/133.5.1527S
- 228.** Shimada K., Reznik E., Stokes M.E., et al. Copper-binding small molecule induces oxidative stress and cell-cycle arrest in glioblastoma-patient-derived cells // *Cell Chem Biol*. 2018. Vol. 25, N 5. P. 585–594e587. doi: 10.1016/j.chembiol.2018.02.010
- 229.** Singh I., Sogare A.P., Coma M., et al. Low levels of copper disrupt brain amyloid-beta homeostasis by altering its production and clearance // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013. Vol. 110, N 36. P. 14771–14776. doi: 10.1073/pnas.1302212110
- 230.** Sinha S., Taly A.B., Ravishanker S., et al. Wilson's disease: cranial MRI observations and clinical correlation // *Neuroradiology*. 2006. Vol. 48, N 9. P. 613–621. doi: 10.1007/s00234-006-0101-4
- 231.** Skrott Z., Mistrik M., Andersen K.K., et al. Alcohol-abuse drug disulfiram targets cancer via p97 segregase adaptor NPL4 // *Nature*. 2017. Vol. 552, N 7684. P. 194–199. doi: 10.1038/nature25016
- 232.** Smirnova J., Kabin E., Järving I., et al. Copper(II)-binding properties of de-coppering drugs for the treatment of Wilson disease. alpha-Lipoic acid as a potential anti-copper agent // *Sci Rep*. 2018. Vol. 8, N 1. P. 1463. doi: 10.1038/s41598-018-19873-2
- 233.** Solmonson A., DeBerardinis R.J. Lipoic acid metabolism and mitochondrial redox regulation // *J Biol Chem*. 2018. Vol. 293, N 20. P. 7522–7530. doi: 10.1074/jbc.TM117.000259
- 234.** Son M., Pattaparthi K., Kawamata H., et al. Overexpression of CCS in G93A-SOD1 mice leads to accelerated neurological deficits with severe mitochondrial pathology // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007. Vol. 104, N 14. P. 6072–6077. doi: 10.1073/pnas.0610923104
- 235.** Soon C.P.W., Donnelly P.S., Turner B.J., et al. Diacetylbis(N(4)-methylthiosemicarbazone) copper(II) (Cull(atsm)) protects against peroxynitrite-induced nitrosative damage and prolongs survival in amyotrophic lateral sclerosis mouse model // *J Biol Chem*. 2011. Vol. 286, N 51. P. 44035–44044. doi: 10.1074/jbc.M111.274407
- 236.** Sozeri E., Feist D., Ruder H., Scharer K. Proteinuria and other renal functions in Wilson's disease // *Pediatr Nephrol*. 1997. Vol. 11, N 3. P. 307–311. doi: 10.1007/s004670050282
- 237.** Starkebaum G., Harlan J.M. Endothelial cell injury due to copper-catalyzed hydrogen peroxide generation from homocysteine // *J Clin Invest*. 1986. Vol. 77, N 4. P. 1370–1376. doi: 10.1172/JCI112442
- 238.** Steinberg D. Low density lipoprotein oxidation and its pathobiological significance // *J Biol Chem*. 1997. Vol. 272, N 34. P. 20963–20966. doi: 10.1074/jbc.272.34.20963
- 239.** Stockwell B.R., Angeli J.P.F., Bayir H., et al. Ferroptosis: a regulated cell death nexus linking metabolism, redox biology, and disease // *Cell*. 2017. Vol. 171, N 2. P. 273–285. doi: 10.1016/j.cell.2017.09.021
- 240.** Squitti R., Simonelli I., Ventriglia M., et al. Meta-analysis of serum non-ceruloplasmin copper in Alzheimer's disease // *J Alzheimers Dis*. 2014. Vol. 38, N 4. P. 809–822. doi: 10.3233/JAD-131247
- 241.** Squitti R., Lupoi D., Pasqualetti P., et al. Elevation of serum copper levels in Alzheimer's disease // *Neurology*. 2002. Vol. 59, N 8. P. 1153–1161. doi: 10.1212/wnl.59.8.1153
- 242.** Sternlieb I., Quintana N., Vollenberg I., Schilsky M.L. An array of mitochondrial alterations in the hepatocytes of Long–Evans Cinnamon rats // *Hepatology*. 1995. Vol. 22, N 6. P. 1782–1787.
- 243.** Streltsov V.A., Titmus S.J., Epa V.C., et al. The structure of the amyloid-beta peptide high-affinity copper II binding site in Alzheimer disease // *Biophys J*. 2008. Vol. 95, N 7. P. 3447–3456. doi: 10.1529/biophysj.108.134429
- 244.** Sturtz L.A., Diekert K., Jensen L.T., et al. A fraction of yeast Cu,Zn-superoxide dismutase and its metallochaperone, CCS, localize to the intermembrane space of mitochondria. A physiological role for SOD1 in guarding against mitochondrial oxidative damage // *J Biol Chem*. 2001. Vol. 276, N 41. P. 38084–38089. doi: 10.1074/jbc.M105296200
- 245.** Sturrock A., Leavitt B.R. The clinical and genetic features of Huntington disease // *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2010. Vol. 23, N 4. P. 243–259. doi: 10.1177/0891988710383573
- 246.** Swinnen B., Robberecht W. The phenotypic variability of amyotrophic lateral sclerosis // *Nat Rev Neurol*. 2014. Vol. 10, N 11. P. 661–670. doi: 10.1038/nrneurol.2014.184
- 247.** Szauder K.M., Cao T., Boyd C.D., Csiszar K. Lysyl oxidase in development, aging and pathologies of the skin // *Pathol Biol (Paris)*. 2005. Vol. 53, N 7. P. 448–456. doi: 10.1016/j.patbio.2004.12.033
- 248.** Tafuri F., Ronchi D., Magri F., et al. SOD1 misplacing and mitochondrial dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis pathogenesis // *Front Cell Neurosci*. 2015. Vol. 9. P. 336. doi: 10.3389/fncel.2015.00336
- 249.** Takahashi Y., Kako K., Kashiwabara S.I., et al. Mammalian copper chaperone Cox17p has an essential role in activation of cytochrome C oxidase and embryonic development // *Mol Cell Biol*. 2002. Vol. 22, N 21. P. 7614–7621. doi: 10.1128/MCB.22.21.7614-7621.2002
- 250.** Tallaksen-Greene S.J., Janiszewska A., Benton K., et al. Evaluation of tetrathiomolybdate in the R6/2 model of Huntington disease // *Neurosci Lett*. 2009. Vol. 452, N 1. P. 60–62. doi: 10.1016/j.neulet.2009.01.040
- 251.** Tang X., Yan Z., Miao Y., et al. Copper in cancer: from limiting nutrient to therapeutic target // *Front Oncology*. 2023. Vol. 13. P. 1209156. doi: 10.3389/fonc.2023.1209456
- 252.** Thiele D.J. Integrating trace element metabolism from the cell to the whole organism // *J Nutr*. 2003. Vol. 133, N 5 Suppl 1. P. 1579S–1580S. doi: 10.1093/jn/133.5.1579S
- 253.** Theophanides T., Anastassopoulou J. Copper and carcinogenesis // *Crit Rev Oncol Hematol*. 2002. Vol. 42, N 1. P. 57–64. doi: 10.1016/S1040-8428(02)00007-0
- 254.** Tiwari A., Liba A., Sohn S.H., et al. Metal deficiency increases aberrant hydrophobicity of mutant superoxide dismutases that cause amyotrophic lateral sclerosis // *J Biol Chem*. 2009. Vol. 284, N 40. P. 27746–27758. doi: 10.1074/jbc.M109.043729
- 255.** Tokuda E., Ono S.I., Ishige K., et al. Ammonium tetrathiomolybdate delays onset, prolongs survival, and slows progression of disease in a mouse model for amyotrophic lateral sclerosis // *Exp Neurol*. 2008. Vol. 213, N 1. P. 122–128. doi: 10.1016/j.expneurol.2008.05.011
- 256.** Tokuda E., Okawa E., Ono S. Dysregulation of intracellular copper trafficking pathway in a mouse model of mutant copper/zinc superoxide dismutase-linked familial amyotrophic lateral sclerosis // *J Neurochem*. 2009. Vol. 111, N 1. P. 181–191. doi: 10.1111/j.1471-4159.2009.06310.x
- 257.** Tokuda E., Okawa E., Watanabe S., et al. Dysregulation of intracellular copper homeostasis is common to transgenic mice

- expressing human mutant superoxide dismutase-1s regardless of their copper-binding abilities // *Neurobiol Dis.* 2013. Vol. 54. P. 308–319. doi: 10.1016/j.nbd.2013.01.001
- 258.** Thrower J.S., Hoffman L., Rechsteiner M., Pickart C.M. Recognition of the polyubiquitin proteolytic signal // *EMBO J.* 2000. Vol. 19, N 1. P. 94–102. doi: 10.1093/emboj/19.1.94
- 259.** Tsang T., Posimo J.M., Gudiel A.A., et al. Copper is an essential regulator of the autophagic kinases ULK1/2 to drive lung adenocarcinoma // *Nat Cell Biol.* 2020. Vol. 22, N 4. P. 412–424. doi: 10.1038/s41556-020-0481-4
- 260.** Tsvetkov P., Detappe A., Cai K., et al. Mitochondrial metabolism promotes adaptation to proteotoxic stress // *Nat Chem Biol.* 2019. Vol. 15, N 7. P. 681–689. doi: 10.1038/s41589-019-0291-9
- 261.** Tsvetkov P.A., Coy S., Petrova B., et al. Copper induces cell death by targeting lipoylated TCA cycle proteins // *Science.* 2022. Vol. 375, N 6586. P. 1254–1261. doi: 10.1126/science.abf0529
- 262.** Tumlund J.R., Keyes W.R., Anderson H.L., Acord L.L. Copper absorption and retention in young men at three levels of dietary copper by use of the stable isotope ^{65}Cu // *Am J Clin Nutr.* 1989. Vol. 49, N 5. P. 870–878. doi: 10.1093/ajcn/49.5.870
- 263.** Tumer Z., Moller L.B. Menkes disease // *Eur J Hum Genet.* 2010. Vol. 18, N 5. P. 511–518. doi: 10.1038/ejhg.2009.187
- 264.** Turski M.L., Bredy D.S., Kim H.J., et al. A novel role for copper in Ras/mitogen-activated protein kinase signaling // *Mol Cell Biol.* 2012. Vol. 32, N 7. P. 1284–1295. doi: 10.1128/MCB.05722-11
- 265.** Vallieres C., Holland S.L., Avery S.V. Mitochondrial ferredoxin determines vulnerability of cells to copper excess // *Cell Chem Biol.* 2017. Vol. 24, N 10. P. 1228–1237.e3. doi: 10.1016/j.chembiol.2017.08.005
- 266.** Viola-Rhenals M., Patel K.R., James-Santamaria L., et al. Recent advances in Antabuse (Disulfiram). P. the importance of its metal-binding ability to its anticancer activity // *Curr Med Chem.* 2018. Vol. 25, N 4. P. 506–524. doi: 10.2174/0929867324666171023161121
- 267.** Voli F., Vali E., Lerra L., et al. Intratumoral copper modulates PD-L1 expression and influences tumor immune evasion // *Cancer Res.* 2020. Vol. 80, N 19. P. 4129–4144. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-20-0471
- 268.** Volker W., Unruh V., Dorszewski A., et al. Copper-induced inflammatory reactions of rat carotid arteries mimic restenosis/arteriosclerosis like neointima formation // *Atherosclerosis.* 1997. Vol. 130, N 1-2. P. 29–36. doi: 10.1016/s0021-9150(96)06039-x
- 269.** Voss K., Harris C., Ralle H., et al. Modulation of tau phosphorylation by environmental copper // *Transl Neurodegener.* 2014. Vol. 3, N 1. P. 24. doi: 10.1186/2047-9158-3-24
- 270.** Walshe J.M. Penicillamine, a new oral therapy for Wilson's disease // *Am J Med.* 1956. Vol. 21, N 4. P. 487–495. doi: 10.1016/0002-9343(56)90066-3
- 271.** Wang D., Tian Z., Zhang P., et al. The molecular mechanisms of cuproptosis and its relevance to cardiovascular disease // *Biomed Pharmacotherapy.* 2023. Vol. 163. P. 4830. doi: 10.1016/j.biopha.2023.114830
- 272.** Wang Y., Li W., Patel S.S., et al. Blocking the formation of radiation-induced breast cancer stem cells // *Oncotarget.* 2014. Vol. 5, N 11. P. 3743–3755. doi: 10.18632/oncotarget.1992
- 273.** Wang Q., Sun J., Chen T., et al. Ferroptosis, pyroptosis, and cuproptosis in alzheimer's disease // *ACS Chem Neurosci.* 2023. Vol. 14, N 19. P. 3564–3587. doi: 10.1021/acschemneuro.3c00343
- 274.** Wang Y., Zhang L., Zhou F. Cuproptosis: a new form of programmed cell death // *Cell Mol Immunology.* 2022. Vol. 19, N 8. P. 867–868. doi: 10.1038/s41423-022-00866-1
- 275.** Wang Z., Jin D., Zhou S., et al. Regulatory roles of copper metabolism and cuproptosis in human cancers // *Front Oncol.* 2023. Vol. 13. P. 1123420. doi: 10.3389/fonc.2023.1123420
- 276.** Wei H., Frei B., Beckman J.S., Zhang W.J. Copper chelation by tetrathiomolybdate inhibits lipopolysaccharide-induced inflammatory responses in vivo // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2011. Vol. 301, N 3. P. H712–H720. doi: 10.1152/ajpheart.01299.2010
- 277.** Wei H., Zhang W.J., McMillen T.S., et al. Copper chelation by tetrathiomolybdate inhibits vascular inflammation and atherosclerotic lesion development in apolipoprotein E-deficient mice // *Atherosclerosis.* 2012. Vol. 223, N 2. P. 306–313. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.06.013
- 278.** Wei H., Zhang W.J., Leboeuf R., Frei B. Copper induces and copper chelation by tetrathiomolybdate inhibits endothelial activation in vitro // *Redox Rep.* 2014. Vol. 19, N 1. P. 40–48. doi: 10.1179/1351000213Y.0000000070
- 279.** Weiss K.H., Thurik F., Gotthardt D.N., et al. Efficacy and safety of oral chelators in treatment of patients with Wilson disease // *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013. Vol. 11, N 8. P. 1028–1035. doi: 10.1016/j.cgh.2013.03.012
- 280.** Weiss K.H., Askari F.K., Czlonkowska A., et al. Bis-choline tetrathiomolybdate in patients with Wilson's disease: an open-label, multicentre, phase 2 study // *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017. Vol. 2, N 12. P. 869–876. doi: 10.1016/S2468-1253(17)30293-5
- 281.** Williams J.R., Trias E., Beiby P.R., et al. Copper delivery to the CNS by CuATSM effectively treats motor neuron disease in SOD(G93A) mice co-expressing the CopperChaperone-for-SOD // *Neurobiol Dis.* 2016. Vol. 89. P. 1–9. doi: 10.1016/j.nbd.2016.01.020
- 282.** Wong W. Managed care considerations to improve health care utilization for patients with ALS // *Am J Manag Care.* 2023. Vol. 29, N 7S. P. S120–S126. doi: 10.37765/ajmc.2023.89388
- 283.** Wu L., Meng F., Dong L., et al. Disulfiram and BKM120 in combination with chemotherapy impede tumor progression and delay tumor recurrence in tumor initiating cell-rich TNBC // *Sci Rep.* 2019. Vol. 9, N 1. P. 236. doi: 10.1038/s41598-018-35619-6
- 284.** Xie J., Yang Y., Gao Y., He J. Cuproptosis: mechanisms and links with cancer // *Mol Cancer.* 2023. Vol. 22, N 1. P. 46. doi: 10.1186/s12943-023-01732-y
- 285.** Xie Y., Hou W., Song X., et al. Ferroptosis: process and function // *Cell Death Differ.* 2016. Vol. 23, N 3. P. 369–379. doi: 10.1038/cdd.2015.158
- 286.** Xiao Y., Chen D.I., Zhang X., et al. Molecular study on copper-mediated tumor proteasome inhibition and cell death // *Int J Oncol.* 2010. Vol. 37, N 1. P. 81–87. doi: 10.3892/ijo.00000655
- 287.** Xu Y., Liu S.Y., Zeng L., et al. Enzyme-engineered nonporous copper(I) coordination polymer nanoplatfor for cuproptosis-based synergistic cancer therapy // *Adv Mater.* 2022. Vol. 34, N 43. P. e2204733, doi: 10.1002/adma.202204733
- 288.** Yadav D., Lee J.Y., Puranik N., et al. Modulating the ubiquitin–proteasome system: a therapeutic strategy for autoimmune diseases // *Cell.* 2022. Vol. 11, N 7. P. 1093. doi: 10.3390/cells11071093
- 289.** Yaman M., Kaya G., Simsek M. Comparison of trace element concentrations in cancerous and noncancerous human endometrial and ovary tissues // *Int J Gynecol Cancer.* 2007. Vol. 17, N 1. P. 220–228. doi: 10.1111/j.1525-1438.2006.00742.x
- 290.** Yan R., Xie E., Li Y., et al. The structure of erastin-bound xCT-4F2hc complex reveals molecular mechanisms underlying erastin-induced ferroptosis // *Cell Res.* 2022. Vol. 32, N 7. P. 687–690. doi: 10.1038/s41422-022-00642-w

291. Yan H.F., Zou T., Tuo QZ., et al. Ferroptosis: mechanisms and links with diseases // *Signal Transduct Target Ther.* 2021. Vol. 6, N 1. P. 49. doi: 10.1038/s41392-020-00428-9

292. Yang H., Chen X., Li K., et al. Repurposing old drugs as new inhibitors of the ubiquitin–proteasome pathway for cancer treatment // *Semin Cancer Biol.* 2021. Vol. 68. P. 105–122. doi: 10.1016/j.semcancer.2019.12.013

293. Yoshii J., Yoshiji H., Kuriyama S., et al. The copper-chelating agent, trientine, suppresses tumor development and angiogenesis in the murine hepatocellular carcinoma cells // *Int J Cancer.* 2001. Vol. 94, N 6. P. 768–773. doi: 10.1002/ijc.1537

294. Yu Y., Jiang L., Wang H., et al. Hepatic transferrin plays a role in systemic iron homeostasis and liver ferroptosis // *Blood.* 2020. Vol. 136, N 6. P. 726–739. doi: 10.1182/blood.2019002907

295. Zhang H., Chen D., Ringler J., et al. Disulfiram treatment facilitates phosphoinositide 3-kinase inhibition in human breast cancer cells in vitro and in vivo // *Cancer Res.* 2010. Vol. 70, N 10. P. 3996–4004. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-3752

296. Zheng J., Conrad M. The metabolic underpinnings of ferroptosis // *Cell Metab.* 2020. Vol. 32, N 6. P. 920–937. doi: 10.1016/j.cmet.2020.10.011

297. Zheng P., Zhou C., Lu L., et al. Elesclomol: a copper ionophore targeting mitochondrial metabolism for cancer therapy // *J Exp Clin Cancer Res.* 2022. Vol. 41. P. 271. doi: 10.1186/s13046-022-02485-0

298. Zhuo X., Liu Z., Aishajiang R., et al. Recent progress of copper-based nanomaterials in tumor-targeted photothermal therapy/photodynamic therapy // *Pharmaceutics.* 2023. Vol. 15, N 9. P. 2293. doi: 10.3390/pharmaceutics15092293

REFERENCES

1. Vashchenko VI, Vashchenko TN. Biology and pharmacology of ceruloplasmin: from experiment to drug therapy. *Reviews on clinical pharmacology and drug therapy.* 2009;8(1):31–44. (In Russ.)

2. Karnaukhova IV, Shiryayeva OYu. A study of the copper content and the activity of the copper dependent superoxide dismutase in the human body. *Scientific Review. Biological Science.* 2018;(2):10–14. EDN: XQZFTF

3. Lyapin AA, Tarasov RS. Modern data on methods of correction of tetrada Fallo. *Cardiology and Cardiovascular Surgery.* 2021;14(5):349–353.

4. Parakhonsky AP. The role of copper in the body and the significance of its imbalance. *Natural and Humanitarian Research.* 2015;(10(4)):73–84. (In Russ.) EDN: VBKAYX

5. Polenkova UI, Zubarev IV, Tomilin AN, Tsimokha AS. Ubiquitin-proteasome system in the regulation of cell pluripotency and differentiation. *Tsitologiya.* 2023;65(3):232–245. EDN: VDOROROR doi: 10.31857/S0041377123030069

6. Tutelyan VA, Makhova AA, Pogozheva AV, et al. Lipoic acid: physiological role and prospects for clinical application. *Problems of Nutrition.* 2019;88(4):6–11. (In Russ.) EDN: OUGJJM doi: 10.24411/0042-8833-2019-10035

7. Chukhlov AB. Clinical significance of molecular biological diagnostics. *The Scientific Notes of the Pavlov University.* 2010;17(1):62–68. EDN: SMHWGT

8. Abbas R, Larisch S. Killing by degradation: regulation of apoptosis by the ubiquitin-proteasome-system. *Cells.* 2021;10(12):3465. doi: 10.3390/cells10123465

9. Adlard PA, Cherny RA, Finkelstein DI, et al. Rapid restoration of cognition in Alzheimer's transgenic mice with 8-hydroxy quinoline analogs is associated with decreased interstitial Aβeta. *Neuron.* 2008;59(1):43–55. doi: 10.1016/j.neuron.2008.06.018

10. Aggarwal A, Bhatt M. Wilson disease. *Curr Opin Neurol.* 2020;33(4):534–542. doi: 10.1097/WCO.0000000000000837

11. Aggett PJ. An overview of the metabolism of copper. *Eur J Med Res.* 1999;4(6):214–216.

12. Al-Bayati MA, Jamil DA, Al-Aubaidy HA. Cardiovascular effects of copper deficiency on activity of superoxide dismutase in diabetic nephropathy. *N Am J Med Sci.* 2015;7(2):41–46. doi: 10.4103/1947-2714.152077

13. Ala A, Walker AP, Ashkan K, et al. Wilson's disease. *Lancet.* 2007;369(9559):397–408. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60196-2

14. Aliabadi F, Sohrabi B, Mostafavi E, et al. Ubiquitin-proteasome system and the role of its inhibitors in cancer therapy. *Open Biol.* 2021;11(4):200390. doi: 10.1098/rsob.200390

15. Alvarez HM, Xue Y, Robinson CD, et al. Tetrathiomolybdate inhibits copper trafficking proteins through metal cluster formation. *Science.* 2010;327(5963):331–334. doi: 10.1126/science.1179907

16. Al-Bayati MA, Jamil DA, Al-Aubaidy HA. Cardiovascular effects of copper deficiency on activity of superoxide dismutase in diabetic nephropathy. *N Am J Med Sci.* 2015;7(2):41–46. doi: 10.4103/1947-2714.152077

17. Arciello M, Rotilio G, Rossi L. Copper-dependent toxicity in SH-SY5Y neuroblastoma cells involves mitochondrial damage. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;327(2):454–459. doi: 10.1016/j.bbrc.2004.12.022

18. Arrasate M, Finkbeiner S. Protein aggregates in Huntington's disease. *Exp Neurol.* 2012;238(1):1–11. doi: 10.1016/j.expneurol.2011.12.013

19. Ashino T, Sudhakar V, Urao N, et al. Unexpected role of the copper transporter ATP7A in PDGF-induced vascular smooth muscle cell migration. *Circ Res.* 2010;107(6):787–799. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.225334

20. Atwood CS, Perry G, Zeng H, et al. Copper mediates di-tyrosine cross-linking of Alzheimer's amyloid-beta. *Biochemistry.* 2004;43(2):560–568. doi: 10.1021/bi0358824

21. Badet J, Soncin F, Guitton JD, et al. Specific binding of angiogenin to calf pulmonary artery endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1989;86(21):8427–8431. doi: 10.1073/pnas.86.21.8427

22. Baharvand M, Manifar S, Akkafan R, et al. Serum levels of ferritin, copper, and zinc in patients with oral cancer. *Biomed J.* 2014;37(5):331–336. doi: 10.4103/2319-4170.132888

23. Banci L, Bertini I, Ciofi-Baffoni S, et al. Mitochondrial copper(I) transfer from Cox17 to Sco1 is coupled to electron transfer. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008;105(19):6803–6808. doi: 10.1073/pnas.0800019105

24. Bandmann O, Weiss KH, Kaler SG. Wilson's disease and other neurological copper disorders. *Lancet Neurol.* 2015;14(1):103–113. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70190-5

25. Basu S, Singh MK, Singh TB, et al. Heavy and trace metals in carcinoma of the gallbladder. *World J Surg.* 2013;37(11):2641–2646. doi: 10.1007/s00268-013-2164-9

26. Behbehani GR, Barzegar L, Mohebbian M, Saboury AA. A comparative interaction between copper ions with Alzheimer's

- β amyloid peptide and human serum albumin. *Bioinorg Chem Appl.* 2012;2012:208641. doi: 10.1155/2012/208641
27. Berkenblit A, Eder JP Jr, Ryan DP, et al. Phase I clinical trial of STA-4783 in combination with paclitaxel in patients with refractory solid tumors. *Clin Cancer Res.* 2007;13(2 Pt 1):584–590. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-0964
28. Bersuker K, Hendricks JM, Li Z, et al. The CoQ oxidoreductase FSP1 acts parallel to GPX4 to inhibit ferroptosis. *Nature.* 2019;575(7784):688–692. doi: 10.1038/s41586-019-1705-2
29. Bertinato J, L'Abbé MR. Copper modulates the degradation of copper chaperone for Cu,Zn superoxide dismutase by the 26 S proteasome. *J Biol Chem.* 2003;278(37):35071–35078. doi: 10.1074/jbc.M302242200
30. Bertrand E, Lewandowska E, Szpak GM, et al. Neuropathological analysis of pathological forms of astroglia in Wilson's disease. *Folia Neuropathol.* 2001;39(2):73–79.
31. Blackman RK, Cheung-Ong K, Gebbia M, et al. Mitochondrial electron transport is the cellular target of the oncology drug elesclomol. *PLoS One.* 2012;7(1):e29798. doi: 10.1371/journal.pone.0029798
32. Blockhuys S, Zhang X, Wittung-Stafshede P. Single-cell tracking demonstrates copper chaperone Atox1 to be required for breast cancer cell migration. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117(4):2014–2019. doi: 10.1073/pnas.1910722117
33. Bomer N, Pavez-Giani MG, Grote Beverborg N, et al. Micronutrient deficiencies in heart failure: Mitochondrial dysfunction as a common pathophysiological mechanism? *J Intern Med.* 2022;291(6):713–731. doi: 10.1111/joim.13456
34. Boyd SD, Ullrich MS, Skopp A, Winkler DD. Copper sources for sod1 activation. *Antioxidants (Basel).* 2020;9(6):500. doi: 10.3390/antiox9060500
35. Bourassa MW, Brown HH, Borchelt DR, et al. Metal-deficient aggregates and diminished copper found in cells expressing SOD1 mutations that cause ALS. *Front Aging Neurosci.* 2014;6:110. doi: 10.3389/fnagi.2014.00110
36. Brady DC, Crowe MS, Turski ML, et al. Copper is required for oncogenic BRAF signalling and tumorigenesis. *Nature.* 2014;509(7501):492–496. doi: 10.1038/nature13180
37. Brady DC, Crowe MS, Greenberg DN, Counter CM. Copper chelation inhibits BRAF^{V600E}-driven melanomagenesis and counters resistance to BRAF^{V600E} and MEK1/2 inhibitors. *Cancer Res.* 2017;77(22):6240–6252. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-1190
38. Brancaccio D, Gallo A, Piccioli M, et al. [4Fe-4S] Cluster assembly in mitochondria and its impairment by copper. *J Am Chem Soc.* 2017;139(2):719–730. doi: 10.1021/jacs.6b09567
39. Brem S, Tsanaclis AM, Zagzag D. Anticopper treatment inhibits pseudopodial protrusion and the invasive spread of 9L gliosarcoma cells in the rat brain. *Neurosurgery.* 1990;26(3):391–396. doi: 10.1097/00006123-199003000-00003
40. Brem SS, Zagzag D, Tsanaclis AM, et al. Inhibition of angiogenesis and tumor growth in the brain. Suppression of endothelial cell turnover by penicillamine and the depletion of copper, an angiogenic cofactor. *Am J Pathol.* 1990;137(5):1121–1142.
41. Brewer GJ, Askari F, Lorincz MT, et al. Treatment of Wilson disease with ammonium tetrathiomolybdate: IV. Comparison of tetrathiomolybdate and trientine in a double-blind study of treatment of the neurologic presentation of Wilson disease. *Arch Neurol.* 2006;63(4):521–527. doi: 10.1001/archneur.63.4.521
42. Brewer GJ, Askari F, Dick RB, et al. Treatment of Wilson's disease with tetrathiomolybdate: V. Control of free copper by tetrathiomolybdate and a comparison with trientine. *Transl Res.* 2009;154(2):70–77. doi: 10.1016/j.trsl.2009.05.002
43. Byers PH, Siegel RC, Holbrook KA, et al. X-linked cutis laxa: defective cross-link formation in collagen due to decreased lysyl oxidase activity. *N Engl J Med.* 1980;303(2):61–65. doi: 10.1056/NEJM198007103030201
44. Bucossi S, Ventriglia M, Panetta V, et al. Copper in Alzheimer's disease: a meta-analysis of serum, plasma, and cerebrospinal fluid studies. *J Alzheimers Dis.* 2011;24(1):175–185. doi: 10.3233/JAD-2010-101473
45. Bush AI. Drug development based on the metals hypothesis of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2008;15(2):223–240. doi: 10.3233/jad-2008-15208
46. Cao S, Wang Q, Sun Z, et al. Role of cuproptosis in understanding diseases. *Hum Cell.* 2023;36(4):1244–1252. doi: 10.1007/s13577-023-00914-6
47. Cheignon C, Tomas M, Bonnefont-Rousselot D, et al. Oxidative stress and the amyloid beta peptide in Alzheimer's disease. *Redox Biol.* 2018;14:450–464. doi: 10.1016/j.redox.2017.10.014
48. Chen D, Cui QC, Yang H, et al. Disulfiram, a clinically used anti-alcoholism drug and copper-binding agent, induces apoptotic cell death in breast cancer cultures and xenografts via inhibition of the proteasome activity. *Cancer Res.* 2006;66(21):10425–10433. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-2126
49. Chen J, Li X, Ge C., et al. The multifaceted role of ferroptosis in liver disease. *Cell Death Differ.* 2022;29(3):467–480. doi: 10.1038/s41418-022-00941-0
50. Chen QY, Wu P, Wen T, et al. Association of cerebral spinal fluid copper imbalance in amyotrophic lateral sclerosis. *Front Aging Neurosci.* 2022;14:970711. doi: 10.3389/fnagi.2022.970711.
51. Chen X, Cai Q, Liang R, et al. Copper homeostasis and copper induced cell phatogenesis of cardiovascular disease and therapeutic strategies. *Cell Death Dis.* 2023;14(2):105. doi: 10.1038 / s41419-023-05639- w
52. Cherny RA, Atwood CS, Xilinas ME, et al. Treatment with a copper-zinc chelator markedly and rapidly inhibits beta-amyloid accumulation in Alzheimer's disease transgenic mice. *Neuron.* 2001;30(3):665–676. doi: 10.1016/s0896-6273(01)00317-8
53. Cherny RA, Ayton S, Finkelstein DI, et al. PBT2 reduces toxicity in a C. elegans model of polyQ aggregation and extends lifespan, reduces striatal atrophy and improves motor performance in the R6/2 mouse model of huntington's disease. *J Huntingtons Dis.* 2012;1(2):211–219. doi: 10.3233/JHD-120029
54. Christgen S, Tweedell RE, Kanneganti TD. Programming inflammatory cell death for therapy. *Pharmacol Ther.* 2022;232:108010. doi: 10.1016/j.pharmthera.2021.108010
55. Ciavarella S, Milano A, Dammacco F, Silvestris F. Targeted therapies in cancer. *BioDrugs.* 2010;24(2):77–88. doi: 10.2165/11530830-000000000-00000 2010
56. Cobine PA, Pierrel F, Winge DR. Copper trafficking to the mitochondrion and assembly of copper metalloenzymes. *Biochim Biophys Acta.* 2006;1763(7):759–772. doi: 10.1016/j.bbamer.2006.03.002
57. Cox C, Teknos TN, Barrios M, et al. The role of copper suppression as an antiangiogenic strategy in head and neck squamous cell carcinoma. *Laryngoscope.* 2001;111(4 Part 1):696–701. doi: 10.1097/00005537-200104000-00024

58. Cox TR, Rumney RMH, Schoof EM, et al. The hypoxic cancer secretome induces pre-metastatic bone lesions through lysyl oxidase. *Nature*. 2015;522(7554):106–110. doi: 10.1038/nature14492
59. Crouch PJ, Savva MS, Hung LW, et al. The Alzheimer's therapeutic PBT2 promotes amyloid-beta degradation and GSK3 phosphorylation via a metal chaperone activity. *J Neurochem*. 2011;119(1):220–230. doi: 10.1111/j.1471-4159.2011.07402.x
60. Crowe A, Jackaman C, Beddoes KM, et al. Rapid copper acquisition by developing murine mesothelioma: decreasing bioavailable copper slows tumor growth, normalizes vessels and promotes T cell infiltration. *PLoS ONE*. 2013;8(8):e73684. doi: 10.1371/journal.pone.0073684
61. Czlonskowska A, Litwin T, Dusek P, et al. Wilson disease. *Nat Rev Dis Prim*. 2018;4(1):21. doi: 10.1038/s41572-018-0018-3
62. Dancis A, Roman DG, Anderson GJ, et al. Ferric reductase of *Saccharomyces cerevisiae*: molecular characterization, role in iron uptake, and transcriptional control by iron. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1992;89(9):3869–3873. doi: 10.1073/pnas.89.9.3869
63. Deng L, Meng T, Chen L, et al. The role of ubiquitination in tumorigenesis and targeted drug discovery. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5(1):11. doi: 10.1038/s41392-020-0107-0
64. Denoyer D, Masaldan S, La Fontaine S, Cater MA. Targeting copper in cancer therapy: 'Copper That Cancer'. *Metallomics*. 2015;7(11):1459–1476. doi: 10.1039/c5mt00149h
65. Denoyer D, Pearson HB, Clatworthy SAS, et al. Copper as a target for prostate cancer therapeutics: copperionophore pharmacology and altering systemic copper distribution. *Oncotarget*. 2016;7(24):37064–37080. doi: 10.18632/oncotarget.9245
66. Dexter DT, Carayon A, Jaroy-Agid F, et al. Alterations in the levels of iron, ferritin and other trace metals in Parkinson's disease and other neurodegenerative diseases affecting the basal ganglia. *Brain*. 1991;114(Part 4):1953–1975. doi: 10.1093/brain/114.4.1953
67. Diez M, Arroyo M, Cerdan FJ, et al. Serum and tissue trace metal levels in lung cancer. *Oncology*. 1989;46(4):230–234. doi: 10.1159/000226722
68. DiFiglia M, Sapp E, Chase KO, et al. Aggregation of huntingtin in neuronal intranuclear inclusions and dystrophic neurites in brain. *Science*. 1997;277(5334):1990–1993. doi: 10.1126/science.277.5334.1990
69. DiNicolantonio JJ, Mangan D, O'Keefe JH. Copper deficiency may be a leading cause of ischaemic heart disease. *Open Heart*. 2018;5(2):e000784. doi: 10.1136/openhrt-2018-000784
70. Doll S, Freitas S, Shah R, et al. FSP1 is a glutathione-independent ferroptosis suppressor. *Nature*. 2019;575(6):693–698. doi: 10.1038/s41586-019-1707-0
71. Donate F, Juarez JC, Burnett ME, et al. Identification of biomarkers for the antiangiogenic and antitumour activity of the superoxide dismutase 1 (SOD1) inhibitor tetrathiomolybdate (ATN-224). *Br J Cancer*. 2008;98(4):776–783. doi: 10.1038/sj.bjc.6604226
72. Du X, Zhang Y, Wang Z, et al. Inhibitory act of selenoprotein P on Cu(+)/Cu(2+)-induced tau aggregation and neurotoxicity. *Inorg Chem*. 2014;53(20):11221–11230. doi: 10.1021/ic501788v
73. Dusek P., Litwin T, Czlonskowska A. Wilson disease and other neurodegenerations with metal accumulations. *Neurol Clin*. 2015;33(1):175–204. doi: 10.1016/j.ncl.2014.09.006
74. Elchuri S, Oberley TD, Qi W, et al. CuZnSOD deficiency leads to persistent and widespread oxidative damage and hepatocarcinogenesis later in life. *Oncogene*. 2005;24(3):367–380. doi: 10.1038/sj.onc.1208207
75. Elsharif L, Wang L, Saari JT, Kang YJ. Regression of dietary copper restriction-induced cardiomyopathy by copper repletion in mice. *J Nutr*. 2004;134(4): 855–860. doi: 10.1093/jn/134.4.855
76. Elsasser S, Finley D. Delivery of ubiquitinated substrates to protein-unfolding machines. *Nat. Cell Biol*. 2005;7(8):742–749. doi: 10.1038/ncb0805-742
77. Enge TG, Ecroyd H, Jolley DF, et al. Longitudinal assessment of metal concentrations and copper isotope ratios in the G93A SOD1 mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Metallomics*. 2017;9(2):161–174. doi: 10.1039/c6mt00270f
78. Erler JT, Bennewith KL, Cox TR, et al. Hypoxia-induced lysyl oxidase is a critical mediator of bone marrow cell recruitment to form the premetastatic niche. *Cancer Cell*. 2009;15(1):35–44. doi: 10.1016/j.ccr.2008.11.012
79. Eskici G, Axelsen PH. Copper and oxidative stress in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Biochemistry*. 2012;51(32):6289–6311. doi: 10.1021/bi3006169
80. Factor SM, Cho S, Sternlieb I, et al. The cardiomyopathy of Wilson's disease. Myocardial alterations in nine cases. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol*. 1982;397(3):301–311. doi: 10.1007/BF00496571
81. Fang X, Cai Z, Wang H, et al. Loss of cardiac ferritin H facilitates cardiomyopathy via Slc7a11-mediated ferroptosis. *Circ Res*. 2020;127(4):486–501. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.316509
82. Fang X, Ardehali H, Min J, Wang F. The molecular and metabolic landscape of iron and ferroptosis in cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2022;1:7–23. doi: 10.1038/s41569-022-00735-4
83. Fang X, Wang H, Han D, et al. Ferroptosis as a target for protection against cardiomyopathy. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2019;116(7):2672–2680. doi: 10.1073/pnas.1821022116
84. Faux NG, Ritchie CW, Gunn A, et al. PBT2 rapidly improves cognition in Alzheimer's disease: additional phase II analyses. *J Alzheimers Dis*. 2010;20(2):509–516. doi: 10.3233/JAD-2010-1390
85. Feng W, Ye F, Xue W, et al. Copper regulation of hypoxia-inducible factor-1 activity. *Mol Pharmacol*. 2009;75(1):174–182. doi: 10.1124/mol.108.051516
86. Feng JF, Lu L, Zeng P, et al. Serum total oxidant/antioxidant status and trace element levels in breast cancer patients. *Int J Clin Oncol*. 2012;17(6):575–583. doi: 10.1007/s10147-011-0327-y
87. Festa RA, Thiele DJ. Copper: an essential metal in biology. *Curr Biol*. 2011;21(21):R877–R883. doi: 10.1016/j.cub.2011.09.040
88. Ford ES. Serum copper concentration and coronary heart disease among US adults. *Am J Epidemiol*. 2000;151(12):1182–1188. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a010168
89. Fox JH, Kama JA, Lieberman G., et al. Mechanisms of copper ion mediated Huntington's disease progression. *PLoS ONE*. 2007;2(3):e334. doi: 10.1371/journal.pone.0000334
90. Freisinger P, Horvath R, Macmillan C, et al. Reversion of hypertrophic cardiomyopathy in a patient with deficiency of the mitochondrial copper binding protein Sco2: is there a potential effect of copper? *J Inherit Metab Dis*. 2004;27(1):67–79. doi: 10.1023/B:BOLI.0000016614.47380.2f
91. Galluzzi L, Vitale I, Aaronson SA. et al. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the nomenclature committee on cell death 2018. *Cell Death Different*. 2018;25(3):486–541. doi: 10.1016/j.jtho.2016.05.021
92. Gao F, Yuan Y, Ding Y, et al. DLAT as a cuproptosis promoter and a molecular target of elesclomol in hepatocellular carcinoma. *Curr Med Sci*. 2023;43(3):526–538. doi: 10.1007/s11596-023-2755-0

93. Garcia-Santamarina S, Uzarska MA, Festa RA, et al. Cryptococcus neoformans iron–sulfur protein biogenesis machinery is a novel layer of protection against Cu stress. *mBio*. 2017;8(5):e01742–17. doi: 10.1128/mBio.01742-17
94. Georgatsou E, Mavrogiannis LA, Fragiadakis GS, Alexandraki D. The yeast Fre1p/Fre2p cupric reductases facilitate copper uptake and are regulated by the copper-modulated Mac1p activator. *J Biol Chem*. 1997;272(21):13786–13792. doi: 10.1074/jbc.272.21.13786
95. George DH, Casey RE. Menkes disease after copper histidine replacement therapy: case report. *Pediatr Dev Pathol*. 2001;4(3):281–288. doi: 10.1007/s100240010142
96. Gralla EB, Valentine JS. Null mutants of *Saccharomyces cerevisiae* Cu,Zn superoxide dismutase: characterization and spontaneous mutation rates. *J Bacteriol*. 1991;173(18):5918–5920. doi: 10.1128/jb.173.18.5918-5920.1991
97. Gromadzka G, Tarnacka B, Flaga A, Adamczyk A. Copper dyshomeostasis in neurodegenerative diseases Therapeutic Implications. *Int J Mol Sci*. 2020;21(23):9259. doi: 10.3390/ijms21239259
98. Gu M, Cooper JM, Butler P, et al. Oxidative-phosphorylation defects in liver of patients with Wilson's disease. *Lancet*. 2000;356(9228):469–474. doi: 10.1016/s0140-6736(00)02556-3
99. Gupta SK, Shukla VK, Vaidya MP, et al. Serum and tissue trace elements in colorectal cancer. *J Surg Oncol*. 1993;52(3):172–175. doi: 10.1002/jso.2930520311
100. Gupte A, Mumper RJ. Elevated copper and oxidative stress in cancer cells as a target for cancer treatment. *Cancer Treat Rev*. 2009;35(1):32–46. doi: 10.1016/j.ctrv.2008.07.004
101. Guzior N, Wieckowska A, Panek D, Malawska B. Recent development of multifunctional agents as potential drug candidates for the treatment of Alzheimer's disease. *Curr Med Chem*. 2015;22(3):373–404. doi: 10.2174/0929867321666141106122628
102. Halliwell B. Oxidative stress and neurodegeneration: where are we now? *J Neurochem*. 2006;97(6):1634–1658. doi: 10.1111/j.1471-4159.2006.03907.x
103. Hamza I, Prohaska J, Gitlin JD. Essential role for Atox1 in the copper-mediated intracellular trafficking of the Menkes ATPase. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100(3):1215–1220. doi: 10.1073/pnas.0336230100
104. Hands SL, Mason R, Sajjad MU, et al. Metallothioneins and copper metabolism are candidate therapeutic targets in Huntington's disease. *Biochem Soc Trans*. 2010;38(2):552–558. doi: 10.1042/BST0380552
105. Harms L, Meierkord H, Timm G, et al. Decreased n-acetyl-aspartate/choline ratio and increased lactate in the frontal lobe of patients with Huntington's disease: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997;62(1):27–30. doi: 10.1136/jnnp.62.1.27
106. Heaton DN, George GN, Garrison G, Winge DR. The mitochondrial copper metallochaperone Cox17 exists as an oligomeric, polycopper complex. *Biochemistry*. 2001;40(3):743–751. doi: 10.1021/bi002315x
107. Hicks JD, Domsante A, Pierson TM, et al. Increased frequency of congenital heart defects in Menkes disease. *Clin Dysmorphol*. 2012;21(2):59–63. doi: 10.1097/MCD.0b013e32834ea52b
108. Hilton JB, Merser SU, Lim NKH, et al. Cu(II)(atsm) improves the neurological phenotype and survival of SOD1(G93A) mice and selectively increases enzymatically active SOD1 in the spinal cord. *Sci Rep*. 2017;7:42292. doi: 10.1038/srep42292
109. Hottinger AF, Fine EG, Gurney ME, et al. The copper chelator D-penicillamine delays onset of disease and extends survival in a transgenic mouse model of familial amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurosci*. 1997;9(7):1548–1551. doi: 10.1111/j.1460-9568.1997.tb01511.x
110. Horng YC, Cobine PA, Maxfield AB, et al. Specific copper transfer from the Cox17 metallochaperone to both Sco1 and Cox11 in the assembly of yeast cytochrome C oxidase. *J Biol Chem*. 2004;279(34):35334–35340. doi: 10.1074/jbc.M404742000
111. Huang J, Campian JL, Gujar AD, et al. A phase I study to repurpose disulfiram in combination with temozolomide to treat newly diagnosed glioblastoma after chemoradiotherapy. *J Neurooncol*. 2016;128(2):259–266. doi: 10.1007/s11060-016-2104-2
112. Huster D. Structural and metabolic changes in Atp7b-/- mouse liver and potential for new interventions in Wilson's disease. *Ann NY Acad Sci*. 2014;1315:37–44. doi: 10.1111/nyas.12337
113. Jakola AS, Werlenius K, Mudaisi M, et al. Disulfiram repurposing combined with nutritional copper supplement as add-on to chemotherapy in recurrent glioblastoma (DIRECT): Study protocol for a randomized controlled trial. *F1000Res*. 2018;7:1797. doi: 10.12688/f1000research.16786.1
114. Jaksch M, Ogilvie I, Yao J, et al. Mutations in SCO2 are associated with a distinct form of hypertrophic cardiomyopathy and cytochrome c oxidase deficiency. *Hum Mol Genet*. 2000;9(5):795–801. doi: 10.1093/hmg/9.5.795
115. James SA, Churces QI, de Jonge MD, et al. Iron, copper, and zinc concentration in A beta plaques in the APP/PS1 mouse model of Alzheimer's disease correlates with metal levels in the surrounding neuropil. *ACS Chem Neurosci*. 2017;8(3):629–637. doi: 10.1021/acschemneuro.6b00362
116. Jenagaratnam L, McShane R. Clioquinol for the treatment of Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;25(1):CD005380. doi: 10.1002/14651858.CD005380.pub2
117. Ji MB, Arbel M, Zhang L, et al. Label-free imaging of amyloid plaques in Alzheimer's disease with stimulated Raman scattering microscopy. *Sci Adv*. 2018;4(11):eaat7715. doi: 10.1126/sciadv.aat7715
118. Jiang Y, Huo Z, Qi X, et al. Copper-induced tumor cell death mechanisms and antitumor therapeutic applications of copper complexes. *Nanomedicine (Lond)*. 2022;17(5):303–324. doi: 10.2217/nmm-2021-0374
119. Ishida S, Andreux P, Poitry-Yamate C, et al. Bioavailable copper modulates oxidative phosphorylation and growth of tumors. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013;110(48):19507–19512. doi: 10.1073/pnas.1318431110
120. Itoh S, Kim HW, Nakagawa O, et al. Novel role of anti-oxidant-1 (Atox1) as a copper-dependent transcription factor involved in cell proliferation. *J Biol Chem*. 2008;283(14):9157–9167. doi: 10.1074/jbc.M709463200
121. Kaler SG, Gahl WA, Berry SA, et al. Predictive value of plasma catecholamine levels in neonatal detection of Menkes disease. *J Inher Metab Dis*. 1993;16(5):907–908. doi: 10.1007/BF00714295
122. Kaler SG, Holmes CS, Goldstein DS, et al. Neonatal diagnosis and treatment of Menkes disease. *N Engl J Med*. 2008;358(6):605–614. doi: 10.1056/NEJMoa070613
123. Kaler SG. Neurodevelopment and brain growth in classic Menkes disease is influenced by age and symptomatology at initiation of copper treatment. *J Trace Elem Med Biol*. 2014;28(4):427–430. doi: 10.1016/j.jtemb.2014.08.008

124. Kang YJ, Wu H, Saari JT. Alterations in hypertrophic gene expression by dietary copper restriction in mouse heart. *Proc Soc Exp Biol Med*. 2000;223:282–287. doi: 10.1046/j.1525-1373.2000.22340.x
125. Kang X, Jadhav S, Annaji M, et al. Advancing cancer therapy with copper/disulfiram nanomedicines and drug delivery systems. *Pharmaceutics*. 2023;15(6):1567. doi: 10.3390/pharmaceutics15061567
126. Kasischke KA, Vishwasrao HD, Fisher PJ, et al. Neural activity triggers neuronal oxidative metabolism followed by astrocytic glycolysis. *Science*. 2004;305(5680):99–103. doi: 10.1126/science.1096485
127. Ke D, Zhang Z, Liu J, et al. Ferroptosis, necroptosis and cuproptosis: Novel forms of regulated cell death in diabetic cardiomyopathy. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1135723. doi: 10.3389/fcvm.2023.1135723
128. Kim BE, Turski ML, Nose Y, et al. Cardiac copper deficiency activates a systemic signaling mechanism that communicates with the copper acquisition and storage organs. *Cell Metab*. 2010;11(5):353–363. doi: 10.1016/j.cmet.2010.04.003
129. Kim JH, Lee BH, Kim YM, et al. Novel mutations and clinical outcomes of copper-histidine therapy in Menkes disease patients. *Metab Brain Dis*. 2015;30(1):75–81. doi: 10.1007/s11011-014-9569-5
130. Kim KK, Abelman S, Yano N, et al. Tetrathiomolybdate inhibits mitochondrial complex IV and mediates degradation of hypoxia-inducible factor-1 α in cancer cells. *Sci Rep*. 2015;5:14296. doi: 10.1038/srep14296
131. Kirshner JR, He S, Balasubramanyam V, et al. Elesclomol induces cancer cell apoptosis through oxidative stress. *Mol Cancer Ther*. 2008;7(8):2319–2327. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-08-0298
132. Kitazawa M, Hsu HW, Medeiros R. Copper exposure perturbs brain inflammatory responses and impairs clearance of amyloid-beta. *Toxicol Sci*. 2016;152(1):194–204. doi: 10.1093/toxsci/kfw081
133. Kohno T, Urao N, Ashino T, et al. Novel role of copper transport protein antioxidant-1 in neointimal formation after vascular injury. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013;33(4):805–813. doi: 10.1161/ATVBAHA.112.300862
134. Kok FJ, Van Duijn CM, Hofman A, et al. Serum copper and zinc and the risk of death from cancer and cardiovascular disease. *A J Epidemiol*. 1988;128(2):352–359. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a114975
135. Kong R, Sun G. Targeting copper metabolism: a promising strategy for cancer treatment. *Front Pharmacol*. 2023;14:1203447. doi: 10.3389/fphar.2023.1203447
136. Kopeina GS, Zhivotovsky B. Programmed cell death: Past, present and future. *Biochem Biophys Res Commun*. 2022;633:55–58. doi: 10.1016/j.bbrc.2022.09.022
137. Kumari N, Choi SH. Tumor-associated macrophages in cancer: recent advancements in cancer nanoimmunotherapies. *J Exp Clin Cancer Res*. 2022;41(1):68. doi: 10.1186/s13046-022-02272-x
138. Kuo YM, Gybina AA, Pyatskowitz JW, et al. Copper transport protein (Ctr1) levels in mice are tissue specific and dependent on copper status. *J Nutr*. 2006;136(1):21–26. doi: 10.1093/jn/136.1.21
139. La Fontaine S, Ackland ML, Mercer JF. Mammalian copper-transporting P-type ATPases, ATP7A and ATP7B: emerging roles. *Int J Biochem Cell Biol*. 2010;42(2):206–209. doi: 10.1016/j.biocel.2009.11.007
140. La Fontaine S, Mercer JF. Trafficking of the copper-ATPases, ATP7A and ATP7B: role in copper homeostasis. *Arch Biochem Biophys*. 2007;463(2):149–167. doi: 10.1016/j.abb.2007.04.021
141. Lang M, Fan Q, Wang L. Inhibition of human high-affinity copper importer Ctr1 orthologous in the nervous system of *Drosophila* ameliorates Abeta42-induced Alzheimer's disease-like symptoms. *Neurobiol Aging*. 2013;34(11):2604–2612. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2013.05.029
142. Lannfelt L, Blennow K, Zetterberg H, et al. Safety, efficacy, and biomarker findings of PBT2 in targeting Abeta as a modifying therapy for Alzheimer's disease: a phase IIa, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2008;7(9):779–786. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70167-4
143. Leary SC, Kaufman BA, Pellicchia G, et al. Human SCO1 and SCO2 have independent, cooperative functions in copper delivery to cytochrome c oxidase. *Hum Mol Genet*. 2004;13(17):1839–1848. doi: 10.1093/hmg/ddh197
144. Lee J, Petris MJ, Thiele DJ. Characterization of mouse embryonic cells deficient in the ctr1 high affinity copper transporter. Identification of a Ctr1-independent copper transport system. *J Biol Chem*. 2002;277(43):40253–40259. doi: 10.1074/jbc.M208002200
145. Lei P, Ayton S, Bush AI. The essential elements of Alzheimer's disease. *J Biol Chem*. 2021;296:100105. doi: 10.1074/jbc.REV120.008207
146. Lelie HL, Liba A, Bourassa MW, et al. Copper and zinc metalation status of copper-zinc superoxide dismutase from amyotrophic lateral sclerosis transgenic mice. *J Biol Chem*. 2011;286(4):2795–2806. doi: 10.1074/jbc.M110.186999
147. Lener MR, Scott RJ, Wiechowska-Kozłowska A, et al. Serum concentrations of selenium and copper in patients diagnosed with pancreatic cancer. *Cancer Res Treat*. 2016;48(3):1056–1064. doi: 10.4143/crt.2015.282
148. Li DD, Zhang W, Wang ZY, Zhao P. Serum copper, zinc, and iron levels in patients with Alzheimer's disease: a meta-analysis of case-control studies. *Front Aging Neurosci*. 2017;9:300. doi: 10.3389/fnagi.2017.00300
149. Liang ZD, Tsai WD, Lee MY, et al. Specificity protein 1 (sp1) oscillation is involved in copper homeostasis maintenance by regulating human high-affinity copper transporter 1 expression. *Mol Pharmacol*. 2020;8(1):155–464. doi: 10.1124/mol.111.076422
150. Linz R, Lutsenko S. Copper-transporting ATPases ATP7A and ATP7B: cousins, not twins. *J Bioenerg Biomembr*. 2007;39(5-6):403–407. doi: 10.1007/s10863-007-9101-2
151. Liu N, Lo LS, Askary SH, et al. Transcuprein is a macroglobulin regulated by copper and iron availability. *J Nutr Biochem*. 2007;18(9):597–608. doi: 10.1016/j.jnutbio.2006.11.005
152. Liu P, Brown S, Goktug T, et al. Cytotoxic effect of disulfiram/copper on human glioblastoma cell lines and ALDH-positive cancer-stem-like cells. *Br J Cancer*. 2012;107(9):1488–1497. doi: 10.1038/bjc.2012.442
153. Liu P, Kumar JS, Brown S, et al. Disulfiram targets cancer stem-like cells and reverses resistance and cross-resistance in acquired paclitaxel-resistant triple-negative breast cancer cells. *Br J Cancer*. 2013;109(7):1876–1885. doi: 10.1038/bjc.2013.534
154. Lonial S, Mitsiades CS, Richardson PG. Treatment options for relapsed and refractory multiple myeloma. *Clin Cancer Res*. 2011;17(6):1264–1277. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-1805
155. Lun X, Wells C, Grinshteyn N, et al. Disulfiram when combined with copper enhances the therapeutic effects of temozolomide for the treatment of glioblastoma. *Clin Cancer Res*. 2016;22(15):3860–3875. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1798
156. Luoqian J, Yang W, Ding X, et al. Ferroptosis promotes T-cell activation-induced neurodegeneration in multiple sclerosis. *Cell Mol Immunol*. 2022;19(8):913–924. doi: 10.1038/s41423-022-00883-0
157. Lutsenko S, Barnes NL, Bartee MY, Dmitriev OY. Function and regulation of human copper-transporting ATPases. *Physiol Rev*. 2007;87(3):1011–1046. doi: 10.1152/physrev.00004.2006

158. Lutsenko S, Bhattacharjee A, Hubbard AL. Copper handling machinery of the brain. *Metallomics*. 2010;2(9):596–608. doi: 10.1039/c0mt00006j
159. Lutsenko S. Copper trafficking to the secretory pathway. *Metallomics*. 2016;8(9):840–852. doi: 10.1039/c6mt00176a
160. Lucena-Valera A, Ruz-Zafra P, Ampuero J. Wilson disease: overview. *Med Clin (Barc)*. 2023;160(6):261–267. doi: 10.1016/j.medcli.2022.12.016
161. Lynch SM, Colon W. Dominant role of copper in the kinetic stability of Cu/Zn superoxide dismutase. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006;340(2):457–461. doi: 10.1016/j.bbrc.2005.12.024
162. Mammoto T, Jiang A, Jiang E, et al. Role of collagen matrix in tumor angiogenesis and glioblastoma multiforme progression. *Am J Pathol*. 2013;183(4):1293–1305. doi: 10.1016/j.ajpath.2013.06.026
163. Michniewicz F, Saletta F, Rouaen JRC, et al. Copper: An intracellular achilles' heel allowing the targeting of epigenetics, kinase pathways, and cell metabolism in cancer therapeutics. *Chem Med Chem*. 2021;16(15):2315–29. doi: 10.1002/cmdc.202100172
164. Maffia M, Greco M, Rizzo F, et al. Copper dyshomeostasis in neurodegenerative diseases. *Acta Physiologica*. 2019;227:58–58.
165. Mayr JA, Feichtinger RG, Tort F, et al. Lipoic acid biosynthesis defects. *J Inherit Metab Dis*. 2014;37(4):553–563. doi: 10.1007/s10545-014-9705-8
166. Margalioth EJ, Schenker JG, Chevion M. Copper and zinc levels in normal and malignant tissues. *Cancer*. 1983;52(5):868–872. doi: 10.1002/1097-0142(19830901)52:5<868::aid-cnrc2820520521>3.0.co;2-k
167. Maung MT, Carlson A, Olea-Flores M, et al. The molecular and cellular basis of copper dysregulation and its relationship with human pathologies. *FASEB J*. 2021;35(9):e21810. doi: 10.1096/fj.202100273RR
168. McAuslan BR, Reilly W. Endothelial cell phagocytosis in response to specific metal ions. *Exp Cell Res*. 1980;130(1):147–157. doi: 10.1016/0014-4827(80)90051-8
169. Medeiros DM, Wildman RE. Newer findings on a unified perspective of copper restriction and cardiomyopathy. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1997;215(4):299–313. doi: 10.3181/00379727-215-44141
170. Misra AK, Biswas A, Ganguly G, et al. Arthropathic presentation of Wilson's disease. *J Assoc Physicians India*. 2004;52:246–248.
171. Moller LB, Mogensen M, Horn N. Molecular diagnosis of Menkes disease: genotype–phenotype correlation. *Biochimie*. 2009;91(10):1273–1277. doi: 10.1016/j.biochi.2009.05.011
172. Moriguchi M, Nakajima T, Kimura H, et al. The copper chelator trientine has an antiangiogenic effect against hepatocellular carcinoma, possibly through inhibition of interleukin-8 production. *Int J Cancer*. 2002;102(5):445–452. doi: 10.1002/ijc.10740
173. Moriya M, Ho Yi-H, Grana A, et al. Copper is taken up efficiently from albumin and alpha2-macroglobulin by cultured human cells by more than one mechanism. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2008;295(3):C708–C721. doi: 10.1152/ajpcell.00029.2008
174. Nagai M, Vo NH, Ogawa LS, et al. The oncology drug elesclomol selectively transports copper to the mitochondria to induce oxidative stress in cancer cells. *Free Radic Biol Med*. 2012;52(10): 2142–2150. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2012.03.017
175. Nandi D, Tahiliani P, Kumar A, Chandu D. The ubiquitin-proteasome system. *J Biosci*. 2006;31(1):137–155. doi: 10.1007/BF02705243
176. Nayak SB, Bhat VR, Upadhyay D, Udupa SL. Copper and ceruloplasmin status in serum of prostate and colon cancer patients. *Indian J Physiol Pharmacol*. 2003;47(1):108–110.
177. Nikseresht S, Hilton JBW, Kysenius K, et al. Copper-atism as a treatment for ALS: support from mutant sod1 models and beyond. *Life (Basel)*. 2020;10(11):271. doi: 10.3390/life10110271
178. Noda Y, Asada M, Kubota M, et al. Copper enhances APP dimerization and promotes Abeta production. *Neurosci Lett*. 2013;547:10–15. doi: 10.1016/j.neulet.2013.04.057
179. Nose Y, Kim BE, Thiele DJ. Ctr1 drives intestinal copper absorption and is essential for growth, iron metabolism, and neonatal cardiac function. *Cell Metab*. 2006;4(3):235–244. doi: 10.1016/j.cmet.2006.08.009
180. Nyvltova E, Dietz JV, Seravalli J, et al. Coordination of metal center biogenesis in human cytochrome c oxidase. *Nat Commun*. 2022;13(1):3615. doi: 10.1038/s41467-022-31413-1
181. O'Day SJ, Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, et al. Final results of phase III symmetry study: randomized, doubleblind trial of elesclomol plus paclitaxel versus paclitaxel alone as treatment for chemotherapy-naïve patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol*. 2013;31(9):1211–1218. doi: 10.1200/JCO.2012.44.5585
182. Ojha R, Prasad AN. Menkes disease: what a multidisciplinary approach can do. *J Multidiscip Healthc*. 2016;9:371–385. doi: 10.2147/JMDH.S93454
183. Ohgami RS, Campagna DR, McDonald A, Fleming MD. The Steap proteins are metalloredoxases. *Blood*. 2006;108(4):1388–1394. doi: 10.1182/blood-2006-02-003681
184. Okado-Matsumoto A, Fridovich I. Subcellular distribution of superoxide dismutases (SOD) in rat liver: Cu, Zn-SOD in mitochondria. *J Biol Chem*. 2001;276(42):38388–38393. doi: 10.1074/jbc.M105395200
185. Osawa T, Ohga N, Akiyama K, et al. Lysyl oxidase secreted by tumour endothelial cells promotes angiogenesis and metastasis. *Br J Cancer*. 2013;109(8):2237–2247. doi: 10.1038/bjc.2013.535
186. Palmgren MG, Nissen P. P-type ATPases. *Annu Rev Biophys*. 2011;40:243–266. doi: 10.1146/annurev.biophys.093008.131331
187. Pan Q, Bao LW, Merajver SD. Tetrathiomolybdate inhibits angiogenesis and metastasis through suppression of the NFkappaB signaling cascade. *Mol Cancer Res*. 2003;1(10):701–706.
188. Pan Q, Rosenthal DT, Bao L. et al. Antiangiogenic tetrathiomolybdate protects against Her2/neu-induced breast carcinoma by hypoplastic remodeling of the mammary gland. *Clin Cancer Res*. 2009;15(23):7441–7446. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1361
189. Pan Q, Kleer CG, van Golen KL, et al. Copper deficiency induced by tetrathiomolybdate suppresses tumor growth and angiogenesis. *Cancer Res*. 2002;62(17):4854–4859.
190. Pamp K, Bramey T, Kirsch M, et al. NAD(H) enhances the Cu(II)-mediated inactivation of lactate dehydrogenase by increasing the accessibility of sulfhydryl groups. *Free Radic Res*. 2005;39(1):31–40. doi: 10.1080/10715760400023671
191. Park W, Wei S, Kim BS, et al. Diversity and complexity of cell death: a historical review. *Exper Mol Med*. 2023;55(8):1573–1594. doi: 10.1038/s12276-023-01078-x
192. Patterson BD, Foley PF, Ueno H, et al. Class II malocclusion correction with Invisalign: Is it possible? *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2021;159(1):e41–e48. doi: 10.1016/j.ajodo.2020.08.016
193. Pavithra V, Sathisha TG, Kasturi K, et al. Serum levels of metal ions in female patients with breast cancer. *J Clin Diagn Res*. 2015;9(1):BC25–c27. doi: 10.7860/JCDR/2015/116275476
194. Peng J, Wang P, Chen H, et al. Potential of copper and copper compounds for anticancer applications. *Pharmaceutical (Basel)*. 2023;16(2):234. doi: 10.3390/ph16020234

195. Poujois A, Woimant F. Wilson's disease: a 2017 update. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2018;42(6):512–520. doi: 10.1016/j.clinre.2018.03.007
196. Pratt AJ, Sin D, Merts GE, et al. Aggregation propensities of superoxide dismutase G93 hotspot mutants mirror ALS clinical phenotypes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014;111(43):E4568–E4576. doi: 10.1073/pnas.1308531111
197. Prohaska JR., Geissler J, Brokate B, Broderius M. Copper, zinc-superoxide dismutase protein but not mRNA is lower in copper-deficient mice and mice lacking the copper chaperone for superoxide dismutase. *Exp Biol Med. (Maywood)*. 2003;228(8):959–966. doi: 10.1177/153537020322800812
198. Prohaska J.R. Role of copper transporters in copper homeostasis. *Am J Clin Nutr*. 2008;88(3):826S–829S. doi: 10.1093/ajcn/88.3.826S
199. Prudovsky I, Bagala C, Tarantini F, et al. The intracellular translocation of the components of the fibroblast growth factor 1 release complex precedes their assembly prior to export. *J Cell Biol*. 2002;158(2):201–208. doi: 10.1083/jcb.200203084
200. Przybylowski A, Cromadzka G, Chabik G, et al. Liver cirrhosis in patients newly diagnosed with neurological phenotype of Wilson's disease. *Funct Neurol*. 2014;29(1):23–29.
201. Pufahl RA, Singer CP, Peariso KL, et al. Metal ion chaperone function of the soluble Cu(II) receptor Atx1. *Science*. 1997;278(5339):853–856. doi: 10.1126/science.278.5339.853
202. Puig S, Thiele DJ. Molecular mechanisms of copper uptake and distribution. *Curr Opin Chem Biol*. 2002;6(2):171–180. doi: 10.1016/s1367-5931(02)00298-3
203. Qiu L, Ding X, Zhang Z, Kang YJ. Copper is required for cobalt-induced transcriptional activity of hypoxia-inducible factor-1. *J Pharmacol Exp Ther*. 2012;342(2):561–567. doi: 10.1124/jpet.112.194662
204. Qin Z, Itoh S, Jeney V, et al. Essential role for the Menkes ATPase in activation of extracellular superoxide dismutase: implication for vascular oxidative stress. *FASEB J*. 2006;20(2):334–336. doi: 10.1096/fj.05-4564fje
205. Ramos D, Mar D, Ishida M, et al. Mechanism of copper uptake from blood plasma ceruloplasmin by Mammalian cells. *PLoS ONE*. 2016;11(3):e0149516. doi: 10.1371/journal.pone.0149516
206. Raju KS, Alessandri G, Ziche M, Gullino PM. Ceruloplasmin, copper ions, and angiogenesis. *J Natl Cancer Inst*. 1982;69(5):1183–1188.
207. Redman BG, Esper P, Pan Q, et al. Phase II trial of tetrathiomolybdate in patients with advanced kidney cancer. *Clin Cancer Res*. 2003;9(5):1666–1672.
208. Rezaei A, Khanamani Falahati-Pour S, Mohammadzadeh F, et al. Effect of a copper (II) complex on the induction of apoptosis in human hepatocellular carcinoma cells. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2018;19(10):2877–2884. doi: 10.22034/APJCP.2018.19.10.2877
209. Roberts BR, Lim NKH, McAllum EJ, et al. Oral treatment with Cu(II)(atsm) increases mutant SOD1 in vivo but protects motor neurons and improves the phenotype of a transgenic mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurosci*. 2014;34(23):8021–8031. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4196-13.2014
210. Rosen DR, Siddique T, Patterson D, et al. Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature*. 1993;362(6415):59–62. doi: 10.1038/362059a0
211. Roos PM, Vesterberg O, Syversen T, et al. Metal concentrations in cerebrospinal fluid and blood plasma from patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Biol Trace Elem Res*. 2013;151(2):159–170. doi: 10.1007/s12011-012-9547-x
212. Royce PM, Camakaris J, Danks DM. Reduced lysyl oxidase activity in skin fibroblasts from patients with Menkes' syndrome. *Biochem J*. 1980;192(2):579–586. doi: 10.1042/bj1920579
213. clinicaltrials.gov [Internet]. Treatment continuation study for patients with ALS/MND Who completed study CMD-2019-001. 2020. [cited 21 November 2024]. Available from: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04313166>
214. Rowland EA, Snowden CK, Cristea IM. Protein lipoylation: an evolutionarily conserved metabolic regulator of health and disease. *Curr Opin Chem Biol*. 2018;42:76–85. doi: 10.1016/j.cbpa.2017.11.003
215. Russell K, Gillanders LK, Orr DW, Plank LD. Dietary copper restriction in Wilson's disease. *Eur J Clin Nutr*. 2018;72(3):326–331. doi: 10.1038/s41430-017-0002-0
216. Saleh SAK, Adly HM, Abdelkhalik AA, Nassir AM. Serum levels of selenium, zinc, copper, manganese, and iron in prostate cancer patients. *Curr Urol*. 2020;14(1):44–49. doi: 10.1159/000499261
217. Sarkar B, Lingertat-Walsh K, Clarke JT. Copper-histidine therapy for Menkes disease. *J Pediatr*. 1993;123(5):828–830. doi: 10.1016/s0022-3476(05)80870-4
218. Scheinberg I. H, Sternlieb I. Wilson disease and idiopathic copper toxicosis. *Am J Clin Nutr*. 1996;63(5):842s–845s. doi: 10.1093/ajcn/63.5.842
219. Schilsky ML, Czlonkowska A, Zuin M, et al. Trientine tetrahydrochloride versus penicillamine for maintenance therapy in Wilson disease (CHELATE): a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022;7(12):1092–1102. doi: 10.1016/S2468-1253(22)00270-9
220. Schilsky ML. Wilson disease: diagnosis, treatment, and follow-up. *Clin Liver Dis*. 2017;21(4):755–767. doi: 10.1016/j.cld.2017.06.011
221. Schimmer AD. Clotrimazole - a novel copper-dependent and independent proteasome inhibitor. *Curr Cancer Drug Targets*. 2011;11(3):325–331. doi: 10.2174/156800911794519770
222. Schuschke DA, Saari JT, Miller FN. Leukocyte-endothelial adhesion is impaired in the cremaster muscle microcirculation of the copper-deficient rat. *Immunol Lett*. 2001;76(2):139–144. doi: 10.1016/S0165-2478(01)00171-7
223. Shanbhag V, Jasmer-McDonald K, Zhu S, et al. ATP7A delivers copper to the lysyl oxidase family of enzymes and promotes tumorigenesis and metastasis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2019;116(14):6836–6841. doi: 10.1073/pnas.1817473116
224. Sharma K, Mittal DK, Kesarwani RC, et al. Diagnostic prognostic significance of serum and tissue trace elements in breast malignancy. *Indian J Med Sci*. 1994;48(10):227–232.
225. Sheline CT, Choi DW. Cu²⁺ toxicity inhibition of mitochondrial dehydrogenases in vitro and in vivo. *Ann Neurol*. 2004;55(5):645–653. doi: 10.1002/ana.20047
226. Shen F, Cori WS, Li JL, et al. The association between serum levels of selenium, copper, and magnesium with thyroid cancer: a meta-analysis. *Biol Trace Elem Res*. 2015;167(2):225–235. doi: 10.1007/s12011-015-0304-9
227. Shim H, Harris ZL. Genetic defects in copper metabolism. *J Nutr*. 2003;133(5 Suppl 1):1527S–1531S. doi: 10.1093/jn/133.5.1527S
228. Shimada K, Reznik E, Stokes ME, et al. Copper-binding small molecule induces oxidative stress and cell-cycle arrest in glioblastoma-patient-derived cells. *Cell Chem Biol*. 2018;25(5): 585–594e587. doi: 10.1016/j.chembiol.2018.02.010

229. Singh I, Sogare AP, Coma M, et al. Low levels of copper disrupt brain amyloid-beta homeostasis by altering its production and clearance. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013;110(36):14771–14776. doi: 10.1073/pnas.1302212110
230. Sinha S, Taly AB, Ravishankar S, et al. Wilson's disease: cranial MRI observations and clinical correlation. *Neuroradiology*. 2006;48(9):613–621. doi: 10.1007/s00234-006-0101-4
231. Skrott Z, Mistrik M, Andersen KK, et al. Alcohol-abuse drug disulfiram targets cancer via p97 segregase adaptor NPL4. *Nature*. 2017;552(7684):194–199. doi: 10.1038/nature25016
232. Smirnova J, Kabin E, Järving I, et al. Copper(II)-binding properties of de-coppering drugs for the treatment of Wilson disease. alpha-Lipoic acid as a potential anti-copper agent. *Sci Rep*. 2018;8(1):1463. doi: 10.1038/s41598-018-19873-2
233. Solmonson A, DeBerardinis RJ. Lipoic acid metabolism and mitochondrial redox regulation. *J Biol Chem*. 2018;293(20):7522–7530. doi: 10.1074/jbc.TM117.000259
234. Son M, Pattaparthi K, Kawamata H, et al. Overexpression of CCS in G93A-SOD1 mice leads to accelerated neurological deficits with severe mitochondrial pathology. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104(14):6072–6077. doi: 10.1073/pnas.0610923104
235. Soon CPW, Donnelly PS, Turner BJ, et al. Diacetylbis(N(4)-methylthiosemicarbazonato) copper(II) (Cull(atm)) protects against peroxynitrite-induced nitrosative damage and prolongs survival in amyotrophic lateral sclerosis mouse model. *J Biol Chem*. 2011;286(51):44035–44044. doi: 10.1074/jbc.M111.274407
236. Sozeri E, Feist D, Ruder H, Schärer K. Proteinuria and other renal functions in Wilson's disease. *Pediatr Nephrol*. 1997;11(3):307–311. doi: 10.1007/s004670050282
237. Starkebaum G, Harlan JM. Endothelial cell injury due to copper-catalyzed hydrogen peroxide generation from homocysteine. *J Clin Invest*. 1986;77(4):1370–1376. doi: 10.1172/JCI112442
238. Steinberg D. Low density lipoprotein oxidation and its pathobiological significance. *J Biol Chem*. 1997;272(34):20963–20966. doi: 10.1074/jbc.272.34.20963
239. Stockwell BR, Angeli JPF, Bayir H, et al. Ferroptosis: a regulated cell death nexus linking metabolism, redox biology, and disease. *Cell*. 2017;171(2):273–285. doi: 10.1016/j.cell.2017.09.021
240. Squitti R, Simonelli I, Ventriglia M, et al. Meta-analysis of serum non-ceruloplasmin copper in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2014;38(4):809–822. doi: 10.3233/JAD-131247
241. Squitti R, Lupoi D, Pasqualetti P, et al. Elevation of serum copper levels in Alzheimer's disease. *Neurology*. 2002;59(8):1153–1161. doi: 10.1212/wnl.59.8.1153
242. Sternlieb I, Quintana N, Volenberg I, Schilsky ML. An array of mitochondrial alterations in the hepatocytes of Long-Evans Cinnamon rats. *Hepatology*. 1995;22(6):1782–1787.
243. Streltsov VA, Titmus SJ, Epa VC, et al. The structure of the amyloid-beta peptide high-affinity copper II binding site in Alzheimer disease. *Biophys J*. 2008;95(7):3447–3456. doi: 10.1529/biophysj.108.134429
244. Sturtz LA, Diekert K, Jensen LT, et al. A fraction of yeast Cu,Zn-superoxide dismutase and its metallochaperone, CCS, localize to the intermembrane space of mitochondria. A physiological role for SOD1 in guarding against mitochondrial oxidative damage. *J Biol Chem*. 2001;276(41):38084–38089. doi: 10.1074/jbc.M105296200
245. Sturrock A, Leavitt BR. The clinical and genetic features of Huntington disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2010;23(4):243–259. doi: 10.1177/0891988710383573
246. Swinnen B, Robberecht W. The phenotypic variability of amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2014;10(11): 661–670. doi: 10.1038/nrneurol.2014.184
247. Szauter KM, Cao T, Boyd CD, Csiszar K. Lysyl oxidase in development, aging and pathologies of the skin. *Pathol Biol (Paris)*. 2005;53(7):448–456. doi: 10.1016/j.patbio.2004.12.033
248. Tafuri F, Ronchi D, Magri F, et al. SOD1 misplacing and mitochondrial dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis pathogenesis. *Front Cell Neurosci*. 2015;9:336. doi: 10.3389/fncel.2015.00336
249. Takahashi Y, Kako K, Kashiwabara SI, et al. Mammalian copper chaperone Cox17p has an essential role in activation of cytochrome C oxidase and embryonic development. *Mol Cell Biol*. 2002;22(21):7614–7621. doi: 10.1128/MCB.22.21.7614-7621.2002
250. Tallaksen-Greene SJ, Janiszewska A, Benton K, et al. Evaluation of tetrathiomolybdate in the R6/2 model of Huntington disease. *Neurosci Lett*. 2009;452(1):60–62. doi: 10.1016/j.neulet.2009.01.040
251. Tang X, Yan Z, Miao Y, et al. Copper in cancer: from limiting nutrient to therapeutic target. *Front Oncology*. 2023;13:1209156. doi: 10.3389/fonc.2023.1209456
252. Thiele DJ. Integrating trace element metabolism from the cell to the whole organism. *J Nutr*. 2003;133(5 Suppl 1):1579S–1580S. doi: 10.1093/jn/133.5.1579S
253. Theophanides T, Anastassopoulou J. Copper and carcinogenesis. *Crit Rev Oncol Hematol*. (2002;42(1):57–64. doi: 10.1016/S1040-8428(02)00007-0
254. Tiwari A, Liba A, Sohn SH, et al. Metal deficiency increases aberrant hydrophobicity of mutant superoxide dismutases that cause amyotrophic lateral sclerosis. *J Biol Chem*. 2009;284(40):27746–27758. doi: 10.1074/jbc.M109.043729
255. Tokuda E, Ono S-I, Ishige K, et al. Ammonium tetrathiomolybdate delays onset, prolongs survival, and slows progression of disease in a mouse model for amyotrophic lateral sclerosis. *Exp Neurol*. 2008;213(1):122–128. doi: 10.1016/j.expneurol.2008.05.011
256. Tokuda E, Okawa E, Ono S. Dysregulation of intracellular copper trafficking pathway in a mouse model of mutant copper/zinc superoxide dismutase-linked familial amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurochem*. 2009;111(1):181–191. doi: 10.1111/j.1471-4159.2009.06310.x
257. Tokuda E, Okawa E, Watanabe S, et al. Dysregulation of intracellular copper homeostasis is common to transgenic mice expressing human mutant superoxide dismutase-1s regardless of their copper-binding abilities. *Neurobiol Dis*. 2013;54:308–319. doi: 10.1016/j.nbd.2013.01.001
258. Thrower JS, Hoffman L, Rechsteiner M, Pickart CM. Recognition of the polyubiquitin proteolytic signal. *EMBO J*. 2000;19(1):94–102. doi: 10.1093/emboj/19.1.94
259. Tsang T, Posimo JM, Gudiel AA, et al. Copper is an essential regulator of the autophagic kinases ULK1/2 to drive lung adenocarcinoma. *Nat Cell Biol*. 2020;22(4):412–424. doi: 10.1038/s41556-020-0481-4
260. Tsvetkov P, Detappe A, Cai K, et al. Mitochondrial metabolism promotes adaptation to proteotoxic stress. *Nat Chem Biol*. 2019;15(7):681–689. doi: 10.1038/s41589-019-0291-9
261. Tsvetkov PA, Coy S, Petrova B, et al. Copper induces cell death by targeting lipoylated TCA cycle proteins. *Science*. 2022;375(6586):1254–1261. doi: 10.1126/science.abf0529
262. Tumlund JR, Keyes WR, Anderson HL, Acord LL. Copper absorption and retention in young men at three levels of dietary copper by use of the stable isotope ⁶⁵Cu. *Am J Clin Nutr*. 1989;49(5):870–878. doi: 10.1093/ajcn/49.5.870

263. Tumer Z, Moller LB. Menkes disease. *Eur J Hum Genet.* 2010;18(5):511–518. doi: 10.1038/ejhg.2009.187
264. Turski ML, Bredy DS, Kim HJ, et al. A novel role for copper in Ras/mitogen-activated protein kinase signaling. *Mol Cell Biol.* 2012;32(7):1284–1295. doi: 10.1128/MCB.05722-11
265. Vallieres C, Holland SL, Avery SV. Mitochondrial ferredoxin determines vulnerability of cells to copper excess. *Cell Chem Biol.* 2017;24(10):1228–1237.e3. doi: 10.1016/j.chembiol.2017.08.005
266. Viola-Rhenals M, Patel KR, James-Santamaria L, et al. Recent advances in Antabuse (Disulfiram): the importance of its metal-binding ability to its anticancer activity. *Curr Med Chem.* 2018;25(4):506–524. doi: 10.2174/0929867324666171023161121
267. Voli F, Vali E, Lerra L, et al. Intratumoral copper modulates PD-L1 expression and influences tumor immune evasion. *Cancer Res.* 2020;80(19):4129–4144. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-20-0471
268. Volker W, Unruh V, Dorszewski A, et al. Copper-induced inflammatory reactions of rat carotid arteries mimic restenosis/arteriosclerosis like neointima formation. *Atherosclerosis.* 1997;130(1-2):29–36. doi: 10.1016/s0021-9150(96)06039-x
269. Voss K, Harris C, Ralle H, et al. Modulation of tau phosphorylation by environmental copper. *Transl Neurodegener.* 2014;3(1):24. doi: 10.1186/2047-9158-3-24
270. Walshe JM. Penicillamine, a new oral therapy for Wilson's disease. *Am J Med.* 1956;21(4):487–495. doi: 10.1016/0002-9343(56)90066-3
271. Wang D, Tian Z, Zhang P, et al. The molecular mechanisms of cuproptosis and its relevance to cardiovascular disease. *Biomed Pharmacotherapy.* 2023;163:4830. doi: 10.1016/j.biopha.2023.114830
272. Wang Y, Li W, Patel SS, et al. Blocking the formation of radiation-induced breast cancer stem cells. *Oncotarget.* 2014;5(11):3743–3755. doi: 10.18632/oncotarget.1992
273. Wang Q, Sun J, Chen T, et al. Ferroptosis, pyroptosis, and cuproptosis in alzheimer's disease. *ACS Chem Neurosci.* 2023;14(19):3564–3587. doi: 10.1021/acscchemneuro.3c00343
274. Wang Y, Zhang L, Zhou F. Cuproptosis: a new form of programmed cell death. *Cell Mol Immunology.* 2022;19(8): 867–868. doi: 10.1038/s41423-022-00866-1
275. Wang Z, Jin D, Zhou S, et al. Regulatory roles of copper metabolism and cuproptosis in human cancers. *Front Oncol.* 2023;13:1123420. doi: 10.3389/fonc.2023.1123420
276. Wei H, Frei B, Beckman JS, Zhang WJ. Copper chelation by tetrathiomolybdate inhibits lipopolysaccharide-induced inflammatory responses in vivo. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2011;301(3): H712–H720. doi: 10.1152/ajpheart.01299.2010
277. Wei H, Zhang WJ, McMillen TS, et al. Copper chelation by tetrathiomolybdate inhibits vascular inflammation and atherosclerotic lesion development in apolipoprotein E-deficient mice. *Atherosclerosis.* 2012;223(2):306–313. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.06.013
278. Wei H, Zhang WJ, Leboeuf R, Frei B. Copper induces and copper chelation by tetrathiomolybdate inhibits endothelial activation in vitro. *Redox Rep.* 2014;19(1):40–48. doi: 10.1179/1351000213Y.0000000070
279. Weiss KH, Thurik F, Gotthardt DN, et al. Efficacy and safety of oral chelators in treatment of patients with Wilson disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11(8):1028–1035. doi: 10.1016/j.cgh.2013.03.012
280. Weiss KH, Askari FK, Czlonkowska A, et al. Bis-choline tetrathiomolybdate in patients with Wilson's disease: an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2(12):869–876. doi: 10.1016/S2468-1253(17)30293-5
281. Williams JR, Trias E, Beiby PR, et al. Copper delivery to the CNS by CuATSM effectively treats motor neuron disease in SOD(G93A) mice co-expressing the Copper Chaperone-for-SOD. *Neurobiol Dis.* 2016;89:1–9. doi: 10.1016/j.nbd.2016.01.020.
282. Wong W. Managed care considerations to improve health care utilization for patients with ALS. *Am J Manag Care.* 2023;29(7S):S120–S126. doi: 10.37765/ajmc.2023.89388
283. Wu L, Meng F, Dong L, et al. Disulfiram and BKM120 in combination with chemotherapy impede tumor progression and delay tumor recurrence in tumor initiating cell-rich TNBC. *Sci Rep.* 2019;9(1):236. doi: 10.1038/s41598-018-35619-6
284. Xie J, Yang Y, Gao Y, He J. Cuproptosis: mechanisms and links with cancer. *Mol Cancer.* 2023;22(1):46. doi: 10.1186/s12943-023-01732-y
285. Xie Y, Hou W, Song X, et al. Ferroptosis: process and function. *Cell Death Differ.* 2016;23(3):369–379. doi: 10.1038/cdd.2015.158
286. Xiao Y, Chen DI, Zhang X, et al. Molecular study on copper-mediated tumor proteasome inhibition and cell death. *Int J Oncol.* 2010;37(1):81–87. doi: 10.3892/ijo_00000655
287. Xu Y, Liu SY, Zeng L, et al. Enzyme-engineered nonporous copper(I) coordination polymer nanoplatfor for cuproptosis-based synergistic cancer therapy. *Adv Mater.* 2022;34(43):e2204733. doi: 10.1002/adma.202204733
288. Yadav D, Lee JY, Puranik N, et al. Modulating the ubiquitin–proteasome system: a therapeutic strategy for autoimmune diseases. *Cell.* 2022;11(7):1093. doi: 10.3390/cells11071093
289. Yaman M, Kaya G, Simsek M. Comparison of trace element concentrations in cancerous and noncancerous human endometrial and ovary tissues. *Int J Gynecol Cancer.* 2007;17(1):220–228. doi: 10.1111/j.1525-1438.2006.00742.x
290. Yan R, Xie E, Li Y, et al. The structure of erastin-bound xCT-4F2hc complex reveals molecular mechanisms underlying erastin-induced ferroptosis. *Cell Res.* 2022;32(7):687–690. doi: 10.1038/s41422-022-00642-w
291. Yan HF, Zou T, Tuo Q-Z, et al. Ferroptosis: mechanisms and links with diseases. *Signal Transduct Target Ther.* 2021;6(1):49. doi: 10.1038/s41392-020-00428-9
292. Yang H, Chen X, Li K, et al. Repurposing old drugs as new inhibitors of the ubiquitin–proteasome pathway for cancer treatment. *Semin Cancer Biol.* 2021;68:105–122. doi: 10.1016/j.semcancer.2019.12.013
293. Yoshii J, Yoshiji H, Kuriyama S, et al. The copper-chelating agent, trientine, suppresses tumor development and angiogenesis in the murine hepatocellular carcinoma cells. *Int J Cancer.* 2001;94(6):768–773. doi: 10.1002/ijc.1537
294. Yu Y, Jiang L, Wang H, et al. Hepatic transferrin plays a role in systemic iron homeostasis and liver ferroptosis. *Blood.* 2020;136(6):726–739. doi: 10.1182/blood.2019002907
295. Zhang H, Chen D, Ringler J, et al. Disulfiram treatment facilitates phosphoinositide 3-kinase inhibition in human breast cancer cells in vitro and in vivo. *Cancer Res.* 2010;70(10):3996–4004. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-3752
296. Zheng J, Conrad M. The metabolic underpinnings of ferroptosis. *Cell Metab.* 2020;32(6):920–937. doi: 10.1016/j.cmet.2020.10.011
297. Zheng P, Zhou C, Lu L, et al. Elesclomol: a copper ionophore targeting mitochondrial metabolism for cancer therapy. *J Exp Clin Cancer Res.* 2022;41:271. doi: 10.1186/s13046-022-02485-0
298. Zhuo X, Liu Z, Aishajiang R, et al. Recent progress of copper-based nanomaterials in tumor-targeted photothermal therapy/photodynamic therapy. *Pharmaceutics.* 2023;15(9):2293. doi: 10.3390/pharmaceutics15092293

ОБ АВТОРАХ

***Владимир Иванович Ващенко**, д-р биол. наук,
Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова,
адрес: Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика
Лебедева, 6; e-mail: vladimir-vaschenko@yandex.ru

Алексей Борисович Чухловин, д-р мед. наук;
eLibrary SPIN: 3050-7030; e-mail: alexei.chukh@mail.ru

Петр Дмитриевич Шабанов, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0003-1464-1127; eLibrary SPIN: 8974-7477;
e-mail: pdshabanov@mail.ru

AUTHORS INFO

***Vladimir I. Vashchenko**, Dr. Sci. (Biology),
Military Medical Academy named after S.M. Kirov;
address: Russia, 194044 Saint Petersburg, Academician
Lebedev str., 6; e-mail: vladimir-vaschenko@yandex.ru

Alexey B. Chuklovin, MD, Dr. Sci. (Medicine);
eLibrary SPIN: 3050-7030; e-mail: alexei.chukh@mail.ru

Petr D. Shabanov, MD, Dr. Sci. (Medicine), professor,
ORCID: 0000-0003-1464-1127; eLibrary SPIN: 8974-7477;
e-mail: pdshabanov@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author