

铜死亡相关基因LIAS：疾病机制与治疗新方向

吴琳, 仝同钢*

山东大学第二医院基础医学研究所, 山东 济南

收稿日期: 2025年2月11日; 录用日期: 2025年3月4日; 发布日期: 2025年3月10日

摘要

硫辛酸合成酶(lipoic acid synthetase, LIAS)主要分布于线粒体之中, 它具有多种活性, 例如能够催化反应、结合铁离子、参与脂酸合成酶相关过程以及与金属离子结合, 在脂酸生物合成这一过程中有着重要的参与作用。在正常生理状态下, LIAS基因发挥着合成硫辛酸的关键功能。硫辛酸是一种重要的辅酶, 能够参与到众多重要的代谢过程中。Tsvetkov等人在2022年发现一种新型的调节性细胞死亡形式, 称为“Cuproptosis”, 它依赖于铜, 受到调节, 该途径与细胞凋亡、细胞焦亡、自噬、铁死亡等细胞死亡形式不同, 同时Tsvetkov等人还鉴定了10个关键基因, LIAS就是其中之一。本文回顾了近年来对铜代谢作用机制的理解进展, 重新整合了LIAS在代谢调控、免疫浸润中的作用, 分析了LIAS与癌症等疾病的潜在关系, 旨在为未来的研究提供理论支持和参考。

关键词

硫辛酸合成酶(LIAS), 铜代谢, 铜死亡, 铜死亡相关基因

Cuproptosis-Related Gene LIAS: Disease Mechanism and New Therapeutic Directions

Lin Wu, Tonggang Qi*

Institute of Basic Medicine, The Second Hospital of Shandong University, Jinan Shandong

Received: Feb. 11th, 2025; accepted: Mar. 4th, 2025; published: Mar. 10th, 2025

Abstract

Lipoic acid synthetase (LIAS) is mainly distributed in mitochondria, and it has a variety of activities,

*通讯作者。

文章引用: 吴琳, 仝同钢. 铜死亡相关基因 LIAS: 疾病机制与治疗新方向[J]. 临床医学进展, 2025, 15(3): 621-628.
DOI: 10.12677/acm.2025.153656

such as being able to catalyze reactions, bind iron ions, participate in fatty acid synthase-related processes, and bind to metal ions, and play an important role in the process of fatty acid biosynthesis. Under normal physiological conditions, the LIAS gene plays a key function in the synthesis of lipoic acid. Lipoic acid is an important coenzyme that is involved in many important metabolic processes. In 2022, Tsvetkov *et al.* discovered a novel form of regulatory cell death, called “Cuproptosis”, which is dependent on copper and is regulated, and this pathway is different from apoptosis, pyroptosis, autophagy, ferroptosis, etc., while Tsvetkov *et al.* also identified 10 key genes, LIAS is one of them. In this paper, we review the progress in understanding the mechanism of copper metabolism in recent years, reintegrate the role of LIAS in metabolic regulation and immune infiltration, and analyze the potential relationship between LIAS and cancer and other diseases, aiming to provide theoretical support and reference for future research.

Keywords

Lipoic Acid Synthase (LIAS), Copper Metabolism, Cuproptosis, Cuproptosis-Related Genes

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 铜代谢与铜死亡

铜离子作为酶的辅因子, 是几乎所有生物体的生物过程所必需的, 包括氧化磷酸化、铁动员、结缔组织交联、色素形成、神经肽酰胺化、儿茶酚胺合成和抗氧化防御等过程[1]。铜稳态在所有生物体中通过摄取、运输、贮存和排泄的精确比例机制, 严格维持[2], 对于真核生物的能量代谢、活性氧解毒、铁摄取和信号传导等生命过程至关重要。线粒体收集铜用于组装铜酶, 例如呼吸复合物 IV、细胞色素 c 氧化酶和抗氧化酶超氧化物歧化酶[3]。铜缺乏与多种遗传、神经、心血管和代谢疾病有关[4] [5]。常见的临床表现包括贫血、中性粒细胞减少症和骨骼异常[6]。此外, 铜缺乏还可能导致心肌损伤, 其特征是脂质氧化水平高和铜锌超氧化物歧化酶活性显著降低, 导致氧化应激状态[7]。铜缺乏还可能影响免疫系统, 导致体液和细胞介导的免疫功能下降, 以及非特异性免疫功能的减退[8]。铜缺乏还与神经退行性病变有关, 因为它影响了铜稳态, 进而影响了能量代谢途径中涉及的各种酶[9]。然而, 如果浓度超过进化保守的稳态机制维持的阈值, 铜离子可能会变得有毒[10]。已发现铜的细胞内浓度会影响许多类型的癌症, 例如乳腺癌[11]、头颈癌[12]、子宫内膜癌[13]、肺癌[14]-[16]、前列腺[17]和甲状腺癌[18]。

在机体内, 进入血液的铜主要与铜蓝蛋白(ceruloplasmin)结合进行运输, 与铜蓝蛋白结合的氧化还原 Cu(II)在血液中占主导地位。Cu(II)通过还原酶还原为 Cu(I), 并通过铜转运蛋白(CTR1)转运到细胞质中。输入的 Cu(I)结合金属硫蛋白(GSH 等)和金属吡啶酮(超氧化物歧化酶等), 将 Cu(I)分布到不同的亚细胞位置[19]。金属硫蛋白(MT)是一类富含半胱氨酸的蛋白质, 能够与铜离子结合, 从而限制铜过量引起的细胞毒性。谷胱甘肽(GSH)等抗氧化物质也可以与铜结合, 调节细胞内铜的浓度, 并且帮助抵御铜诱导的氧化应激。铜离子载体(如 elesclomol)是铜结合的小分子, 可将铜穿梭到细胞中, 而忽略离子浓度梯度。研究发现, 在氧化磷酸化率高的细胞中, 几种铜离子载体(如 elesclomol 和双硫仑)可促进铜依赖性调节细胞死亡(RCD), 即铜蛋白形成[20]。因此, 它们是研究铜毒性的有用工具[21] [22]。一系列研究表明, 铜离子载体诱导的细胞死亡机制涉及细胞内铜的积累, 而不是小分子伴侣本身的作用[23]。然而, 目前尚不清楚过量的铜如何诱导细胞死亡, 直到 Tsvetkov 等人发现铜直接靶向三羧酸(TCA)循环的硫辛酰化蛋白以诱导铜蛋白生成[24]。

2. LIAS 在铜死亡中的关键作用

2.1. LIAS 与蛋白质硫辛酰化

蛋白质硫辛酰化是指将硫辛酸连接到蛋白质上的过程, 是一种高度保守的赖氨酸翻译后修饰, 对调控三羧酸循环的关键酶非常重要。LIAS 编码硫辛酸合酶(LIAS), LIAS 是一种含铁硫簇的酶, 可催化硫辛酸生物合成所需的反应之一[25][26], 硫辛酸通过酰胺键与蛋白质赖氨酸残基连接, 参与蛋白质硫辛酰化修饰。

硫辛酸是一种辅酶, 被多种线粒体酶使用, 包括丙酮酸脱氢酶(PDH)、 α -酮戊二酸脱氢酶(KGDH)、支链酮酸脱氢酶(BCKDH)、 α -酮己二酸脱氢酶(KADH)和甘氨酸裂解系统(GCS)[27][28]。在真核生物中, 硫辛酸影响多种 α -酮酸脱氢酶的活性, 在真核生物的能量代谢中发挥关键作用。蛋白质硫辛酰化可能调节这些酶的活性, 从而影响细胞的能量产生和利用。在原核生物中, 酶蛋白硫辛酰化途径研究得较为清楚, 包括依赖于 LipB-LipA 的硫辛酸从头合成途径和依赖于 LplA 的硫辛酸补救合成途径[29]。虽然没有明确证据表明真核生物中存在完全相同的途径, 但可能存在类似的酶参与硫辛酰化过程。例如, 真核生物中可能存在与 LipB、LipA 或 LplA 功能相似的酶, 负责硫辛酸的合成和连接到蛋白质上[29]。硫辛酸具有很强的抗氧化性, 蛋白质硫辛酰化可能赋予蛋白质抗氧化能力, 保护细胞免受氧化损伤。同时, 蛋白质硫辛酰化可能参与调节真核生物细胞的多种生理过程, 如细胞生长、分化、凋亡等。通过修饰特定的蛋白质, 硫辛酰化可以改变蛋白质的结构和功能, 从而影响细胞的信号传导和代谢途径。

2.2. LIAS 与铜死亡

在生物体的发育和稳态维持中, 细胞死亡起着关键作用。众所周知, 细胞死亡分为意外性细胞死亡(ACD)和调节性细胞死亡(RCD)。其中, 意外性细胞死亡(ACD)是一个不可控的生物过程, 而调节性细胞死亡(RCD)指可以加以调控的死亡方式, 如细胞凋亡、细胞焦亡、自噬、铁死亡等[30]。2022 年, Tsvetkov 等人发现一种新型的调节性细胞死亡形式, 称为“Cuproptosis”[24], 它依赖于铜, 受到调节, 该途径不同于细胞凋亡、细胞焦亡、自噬、铁死亡等, 然而, 它在癌症中的整体调控仍然难以捉摸。细胞内铜离子过载是触发铜死亡的关键因素, 过量的铜积累会与三羧酸(tricarboxylic acid cycle, TCA)循环中的硫辛酰化蛋白结合, 使其异常聚集, 这种异常聚集会引发一系列后续反应, 进而触发细胞死亡。具体来说, 铜通过与三羧酸循环中的脂质酰化成分直接结合, 导致脂质化蛋白质聚集[24]。铜死亡的一个重要特征是线粒体功能的丧失。铜离子与线粒体内的关键酶结合后, 干扰了三羧酸循环中的代谢过程, 导致 ATP 合成受阻。而 ATP 是细胞能量的核心, ATP 合成的减少直接导致细胞能量匮乏, 使细胞无法维持正常的生理功能。

此外, Tsvetkov 等人还鉴定了 10 个关键基因, 包括铁氧还蛋白 1(FDX1)、硫辛酸合成酶(LIAS)、硫辛酰转移酶 1 (LIPT1)、二氢硫辛酰胺脱氢酶(DLD)、果辛酰胺 S-乙酰转移酶(DLAT)、丙酮酸脱氢酶 E1 亚基 α 1 (PDHA1)和丙酮酸脱氢酶 E1 亚基 β (PDHB)、金属调节转录因子-1 (MTF1)、谷氨酰胺酶(GLS)和细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 2A (CDKN2A), 其中 LIAS 是正调节因子[24]。

2.3. LIAS 与其他铜死亡相关基因

此外, 有实验证明 LIAS 与 FDX1 之间存在直接的相互作用关系, FDX1 通过与 LIAS 结合, 在细胞的蛋白质脂酰化过程中发挥着关键的调节作用, FDX1 与 LIAS 的相互作用确保了蛋白质脂酰化的正常进行, 而脂酰化修饰的蛋白质在调节关键碳进入三羧酸循环(TCA 循环)中起重要作用, 如调节 α -酮酸脱氢酶的活性[31]。

同时, LIAS 和 DLAT 都与硫辛酸代谢密切相关。LIAS 负责合成硫辛酸, 而硫辛酸作为一种重要的辅酶, 在多个代谢过程中发挥关键作用。DLAT 则在丙酮酸脱氢酶复合物和 α -酮戊二酸脱氢酶复合物中,

利用硫辛酸作为辅酶参与代谢反应。LIAS 和 DLAT 的正常表达对于维持细胞内代谢平衡至关重要。当 LIAS 功能异常时,可能会导致硫辛酸合成不足,进而影响 DLAT 参与的代谢反应,使细胞代谢出现紊乱。反过来,DLAT 的异常也可能影响硫辛酸的代谢和利用,进一步影响 LIAS 的功能表现[24]。

3. LIAS 在不同疾病中的作用表现

3.1. 癌症中的 LIAS

通过多个生物信息学平台(如 TIMER 2.0、GEPIA 2.0 和 HPA 等)对 LIAS 在泛癌中的表达水平进行研究,发现,LIAS 在不同癌症中的表达情况存在差异。LIAS 在一些癌症中表达上调,如胆管癌(CHOL)、肝细胞癌(LIHC)、LUAD 和肺鳞状细胞癌(LUSC)。相反,LIAS 在大多数癌症中的表达下调,如乳腺癌(BRCA)、结肠腺癌(COAD)、KIRC、肾乳头状细胞癌(KIRP)、前列腺腺癌(PRAD)、直肠腺癌(READ)、甲状腺癌(THCA)和子宫体子宫内膜癌(UCEC)。同时,LIAS 在淋巴瘤弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(DLBC)、脑低级别胶质瘤(LGG)和胸腺瘤(THYM)中表达显著上调。相反,LIAS 在急性髓系白血病(LAML)、OV 和睾丸生殖细胞肿瘤(TGCT)中的表达水平下调。然而,LIAS 在肾上腺皮质癌(ACC)、宫颈鳞状细胞癌和宫颈内膜腺癌(CESC)、多形性胶质母细胞瘤(GBM)、胰腺癌(PAAD)、嗜铬细胞瘤和副神经节瘤(PCPG)、肉瘤(SARC)和子宫癌肉瘤(UCS)中均无明显变化。而 LIAS 在癌症中表达的高低通常与癌症的预后相关,例如,在肾透明细胞癌(KIRC)、直肠腺癌(READ)、乳腺癌和卵巢癌患者中,高 LIAS 表达与良好的预后相关;而在肺癌患者中,高 LIAS 表达则显示出不良的预后[32]。LIAS 表达与病理分期的相关性方面,LIAS 表达与 KIRC 和 LUAD 患者的分期有很强的关系,但与其他类型癌症的病理分期之间没有明显的相关性[33]。而造成 LIAS 表达量不同的原因是不同肿瘤的代谢特征,在 KIRC 中,肿瘤微环境可能通过增强脂酰化代谢需求,上调 LIAS 表达以维持细胞能量稳态,而在肺癌中,LIAS 的高表达可能与缺氧微环境相关,促进肿瘤细胞适应氧化应激并增强侵袭性[33]。

此外,LIAS 的表达还能预测癌症患者对免疫疗法的反应,LIAS 表达水平越高,免疫治疗的疗效越差,而 LIAS 表达与免疫治疗之间的相关性仍需进一步研究[33]。

3.2. LIAS 与自身免疫性疾病

以前的研究发现,线粒体稳态的失衡可能导致各种自身免疫性疾病的发展,包括类风湿性关节炎、硬皮病、干燥综合征和系统性红斑狼疮[34][35]。铜死亡是一种不同于铁死亡和坏死性凋亡的新型细胞死亡模式,其相关基因包括 SLC31A1、PDHB、PDHA1、LIPT1、FDX1、DLD、DLST、DBT、LIAS、DLAT、GCSH、ATP7A 和 ATP7B[20]。铜通过与三羧酸循环中的脂质酰化成分直接结合,导致脂质化蛋白质聚集,铁硫簇蛋白质丢失,从而引起蛋白质毒性应激,最终导致细胞死亡[36]。这种蛋白质毒性应激主要发生在线粒体中,因为线粒体是细胞内进行三羧酸循环的主要场所,而铜离子(Cu^{2+})是酶的辅助因子,铜稳态与线粒体调节的存在密切相关[37]。

有研究对 1444 名类风湿性关节炎患者进行分析,结果显示,与健康人群相比,类风湿性关节炎患者的血清铜水平显著升高[38]。研究结果表明,除了 GCSH 基因外,LIPT1、FDX1、DLD、DBT、LIAS 和 ATP7A 等基因在类风湿性关节炎样本中的表达水平显著高于非类风湿性关节炎样本[39]。同时,还有研究表明,当人滑膜暴露于缺氧条件或细胞过度糖酵解时,铜死亡可能会受到抑制,从而导致成纤维细胞样滑膜细胞、效应 T 细胞和巨噬细胞等各种免疫细胞过度存活和增殖,进一步导致类风湿性关节炎患者的炎症反应和骨破坏;同时,铜细胞凋亡的重要调节基因(如 PDHA1、DLAT、FDX1MTF1 和 LIAS)已被证明与类风湿性关节炎过程密切相关[40]。通过生物信息学方法对类风湿性关节炎的基因芯片数据进行分析,发现 RA 组与对照组(正常人)相比,LIAS 的表达水平存在显著差异[41]。共识聚类分析将 39 名 RA

患者分为三个亚型, LIAS 可能是影响 RA 发生和发展的关键基因, 其主要是通过调节糖酵解、三羧酸循环、免疫细胞、PI3K/AKT/mTOR 信号通路和补体系统等途径来发挥作用。

另一方面, 2023 年的研究探讨了 LIAS 与系统性红斑狼疮(SLE)中的铜死亡(cuproptosis)的关系。该研究发现, 与健康个体相比, SLE 患者中 LIAS 的表达显著降低, 而 CDKN2A 的表达显著增加。通过免疫浸润分析和功能富集分析, 研究揭示了 LIAS 低表达和高表达样本中免疫细胞比例的差异, 以及与 LIAS 表达水平相关的基因集可能涉及 JAK1 的去磷酸化、STAT2 的磷酸化、免疫系统中的细胞因子信号传导、干扰素- α 和 β 的表达、SOCS1/3 对 JAK 激酶活性的抑制等多个途径。最后, 细胞间通讯结果表明, CCL-(CCL5 + CCR1)和 ANNEXIN-(ANXA1 + FPR1)可能在 LIAS-low 和 LIAS-high 细胞之间的通讯网络中发挥重要作用[42]。

3.3. LIAS 与炎症性肠病

此外, LIAS 在炎症性肠病(IBD)的诊断中具有重要意义。根据最新的研究, LIAS 是最敏感的 IBD 诊断指标之一[43]。与铜死亡相关的调节因子在克罗恩病(CD)、溃疡性结肠炎(UC)、乳糜泻(CEL)和 IBD 诱导的癌症(IBD-CA)中表现出广泛的差异表达, 这些癌症具有共同的差异基因(PDHA1, DBT, DLAT, LIAS)[43]。作为参与代谢通路的多种酶的辅助因子, 铜一直保持在基于浓度梯度的极低水平, 从而阻断由累积效应引起的细胞内细胞毒性[44]。最近, 人们开始关注铜本身, 而不是铜离子载体, 铜离子载体引发了一种独特的细胞死亡形式, 称为铜死亡。与铜离子载体的结合一起, 线粒体呼吸的硫辛酸化成分在铜质呼吸的信号转导过程中最为重要, 硫辛酸化的关键调节因子(FDX1 和 LIAS)的缺失赋予了细胞对铜蛋白酸化的抵抗力, 突出了蛋白硫辛酸化和铜蛋白酸化之间的功能联系[24]。研究显示, 与铜死亡相关的调节因子与 IBD 的风险变异、免疫细胞、免疫功能和药物疗效广泛相关[43]。

3.4. LIAS 与神经系统疾病

Lias 编码合成硫辛酸合成酶(LIAS), 这是一种含铁硫簇的酶, 可催化硫辛酸生物合成所需的反应之一[25][26], 而硫辛酸(LA)是多种线粒体酶使用的辅酶。已在人类中发现硫辛酸生物合成缺陷[45]。受影响的个体具有相似的临床特征, 包括血乳酸升高、代谢性酸中毒、脑病、癫痫以及发育迟缓和/或退化。由于 Lias 中的致病性变异导致的 Lias 活性缺陷从而导致常染色体隐性高甘氨酸血症、乳酸性酸中毒和癫痫发作, 其特征是婴儿发作的肌张力减退、严重的精神运动延迟、癫痫性脑病、非酮症高甘氨酸血症和乳酸酸中毒[46]。同时, 有论文研究了硫辛酸(LA)对脂多糖(LPS)诱导的帕金森病(PD)模型的潜在治疗作用及其机制[47]。通过实验发现 LA 可改善模型小鼠的运动功能障碍、保护多巴胺能神经元、抑制小胶质细胞炎症反应, 提示 LA 可能是一种有潜力的抗神经炎症和抗氧化剂, 为治疗帕金森病提供了新的思路 and 理论依据[47]。

4. 结论

本文深入探讨了硫辛酸合成酶(LIAS)在铜死亡中的作用以及与癌症等疾病的潜在关系。研究发现, Lias 在铜死亡中起着关键作用, 作为蛋白质脂酰化的关键调节因子, 参与了包括二氢脂酰转氨酶(DLAT)在内的蛋白质脂酰化的调节。铜离子与线粒体呼吸中的三羧酸循环(TCA)中的脂酰化成分直接结合, 导致脂酰化蛋白质聚集和随后的铁硫簇蛋白下调, 从而引发蛋白质毒性应激并最终导致细胞死亡。在这个过程中, Lias 与 FDX1 等基因协同作用, 促进铜死亡的发生。

在癌症治疗方面, 以铜死亡为导向的癌症治疗策略为攻克癌症带来了新的希望。铜死亡纳米胶囊在受电离辐射后能够精确释放铜离子, 诱导肿瘤细胞发生铜死亡, 有效消除对放疗产生抗性的残留肿瘤[48]。

同时, 铜死亡纳米胶囊与免疫检查点抑制剂 α PD-L1 的联合治疗具有广阔的前景, 可通过改善肿瘤免疫原性逆转辐射抗性并增强转移性肿瘤的远隔效应[49]。LIAS 在这个过程中表达上调, 使得肿瘤细胞对铜死亡更加敏感, 进而增强了肿瘤的免疫原性。

此外, LIAS 作为癌症治疗靶点具有一定的可行性, 但也面临一些挑战。未来的研究方向包括进一步深入研究 LIAS 的作用机制、开发针对 LIAS 的特异性抑制剂或激活剂、探索 LIAS 在不同类型癌症中的表达和功能差异以及开展大规模的临床前和临床研究。

总之, LIAS 在铜死亡及疾病治疗中具有重要的研究价值和潜在的应用前景, 为疾病治疗提供了新的思路 and 方向。

基金项目

山东省自然科学基金资助项目(ZR2020MH224)。

参考文献

- [1] Robinson, N.J. and Winge, D.R. (2010) Copper Metallochaperones. *Annual Review of Biochemistry*, **79**, 537-562. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-030409-143539>
- [2] Ruiz, L.M., Libedinsky, A. and Elorza, A.A. (2021) Role of Copper on Mitochondrial Function and Metabolism. *Frontiers in Molecular Biosciences*, **8**, Article 711227. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.711227>
- [3] Acín-Pérez, R., Fernández-Silva, P., Peleato, M.L., Pérez-Martos, A. and Enriquez, J.A. (2008) Respiratory Active Mitochondrial Supercomplexes. *Molecular Cell*, **32**, 529-539. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2008.10.021>
- [4] Weihl, C.C. and Lopate, G. (2006) Motor Neuron Disease Associated with Copper Deficiency. *Muscle & Nerve*, **34**, 789-793. <https://doi.org/10.1002/mus.20631>
- [5] Su, T.A., Shihadih, D.S., Cao, W., Detomasi, T.C., Heffern, M.C., Jia, S., *et al.* (2018) A Modular Ionophore Platform for Liver-Directed Copper Supplementation in Cells and Animals. *Journal of the American Chemical Society*, **140**, 13764-13774. <https://doi.org/10.1021/jacs.8b08014>
- [6] Uauy, R., Olivares, M. and Gonzalez, M. (1998) Essentiality of Copper in Humans. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **67**, 952S-959S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/67.5.952s>
- [7] Olivares, R.W.I., Postma, G.C., Schapira, A., Iglesias, D.E., Valdez, L.B., Breininger, E., *et al.* (2018) Biochemical and Morphological Alterations in Hearts of Copper-Deficient Bovines. *Biological Trace Element Research*, **189**, 447-455. <https://doi.org/10.1007/s12011-018-1476-x>
- [8] Stabel, J.R. and Spears, J.W. (1989) Effect of Copper on Immune Function and Disease Resistance. In: Kies, C., Ed., *Copper Bioavailability and Metabolism*, Springer, 243-252. https://doi.org/10.1007/978-1-4613-0537-8_22
- [9] Cendrowska-Pinkosz, M., Ostrowska-Lesko, M., Ognik, K., Krauze, M., Juskiewicz, J., Dabrowska, A., *et al.* (2022) Dietary Copper Deficiency Leads to Changes in Gene Expression Indicating an Increased Demand for NADH in the Prefrontal Cortex of the Rat's Brain. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 6706. <https://doi.org/10.3390/ijms23126706>
- [10] Ge, E.J., *et al.* (2022) Connecting Copper and Cancer: From Transition Metal Signalling to Metalloplasia. *Nature Reviews Cancer*, **22**, 102-113.
- [11] Jouybari, L., Kiani, F., Islami, F., Sanagoo, A., Sayehmiri, F., Hosnedlova, B., *et al.* (2020) Copper Concentrations in Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Current Medicinal Chemistry*, **27**, 6373-6383. <https://doi.org/10.2174/0929867326666190918120209>
- [12] Ressenrova, A., Raudenska, M., Holubova, M., Svobodova, M., Polanska, H., Babula, P., *et al.* (2016) Zinc and Copper Homeostasis in Head and Neck Cancer: Review and Meta-analysis. *Current Medicinal Chemistry*, **23**, 1304-1330. <https://doi.org/10.2174/0929867326666160405111543>
- [13] Lukanović, D., Herzog, M., Kobal, B. and Černe, K. (2020) The Contribution of Copper Efflux Transporters ATP7A and ATP7B to Chemoresistance and Personalized Medicine in Ovarian Cancer. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **129**, Article ID: 110401. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110401>
- [14] Díez, M., Cerdà, F.J., Arroyo, M. and Balibrea, J.L. (1989) Use of the Copper/Zinc Ratio in the Diagnosis of Lung Cancer. *Cancer*, **63**, 726-730. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19890215\)63:4<726::aid-cnrc2820630421>3.0.co;2-p](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19890215)63:4<726::aid-cnrc2820630421>3.0.co;2-p)
- [15] Jin, Y., Zhang, C., Xu, H., Xue, S., Wang, Y., Hou, Y., *et al.* (2011) Combined Effects of Serum Trace Metals and Polymorphisms of CYP1A1 or GSTM1 on Non-Small Cell Lung Cancer: A Hospital Based Case-Control Study in China.

- Cancer Epidemiology*, **35**, 182-187. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2010.06.004>
- [16] Oyama, T., Matsuno, K., Kawamoto, T., Mitsudomi, T., Shirakusa, T. and Kodama, Y. (1994) Efficiency of Serum Copper/Zinc Ratio for Differential Diagnosis of Patients with and without Lung Cancer. *Biological Trace Element Research*, **42**, 115-127. <https://doi.org/10.1007/bf02785383>
 - [17] Saleh, S.A.K., Adly, H.M., Abdelkhalik, A.A. and Nassir, A.M. (2020) Serum Levels of Selenium, Zinc, Copper, Manganese, and Iron in Prostate Cancer Patients. *Current Urology*, **14**, 44-49. <https://doi.org/10.1159/000499261>
 - [18] Baltaci, A.K., Dundar, T.K., Aksoy, F. and Mogulkoc, R. (2016) Changes in the Serum Levels of Trace Elements before and after the Operation in Thyroid Cancer Patients. *Biological Trace Element Research*, **175**, 57-64. <https://doi.org/10.1007/s12011-016-0768-2>
 - [19] Cobine, P.A. and Brady, D.C. (2022) Cuproptosis: Cellular and Molecular Mechanisms Underlying Copper-Induced Cell Death. *Molecular Cell*, **82**, 1786-1787. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2022.05.001>
 - [20] Tsvetkov, P., Detappe, A., Cai, K., Keys, H.R., Brune, Z., Ying, W., *et al.* (2019) Mitochondrial Metabolism Promotes Adaptation to Proteotoxic Stress. *Nature Chemical Biology*, **15**, 681-689. <https://doi.org/10.1038/s41589-019-0291-9>
 - [21] Oliveri, V. (2020) Biomedical Applications of Copper Ionophores. *Coordination Chemistry Reviews*, **422**, Article ID: 213474. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2020.213474>
 - [22] Hunsaker, E.W. and Franz, K.J. (2019) Emerging Opportunities to Manipulate Metal Trafficking for Therapeutic Benefit. *Inorganic Chemistry*, **58**, 13528-13545. <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.9b01029>
 - [23] Graham, R.E., Elliott, R.J.R., Munro, A.F. and Carragher, N.O. (2023) A Cautionary Note on the Use of N-Acetylcysteine as a Reactive Oxygen Species Antagonist to Assess Copper Mediated Cell Death. *PLOS ONE*, **18**, e0294297. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0294297>
 - [24] Tsvetkov, P., Coy, S., Petrova, B., Dreishpoon, M., Verma, A., Abdusamad, M., *et al.* (2022) Copper Induces Cell Death by Targeting Lipoylated TCA Cycle Proteins. *Science*, **375**, 1254-1261. <https://doi.org/10.1126/science.abf0529>
 - [25] Morikawa, T., Yasuno, R. and Wada, H. (2001) Do Mammalian Cells Synthesize Lipoic Acid? Identification of a Mouse cDNA Encoding a Lipoic Acid Synthase Located in Mitochondria. *FEBS Letters*, **498**, 16-21. [https://doi.org/10.1016/s0014-5793\(01\)02469-3](https://doi.org/10.1016/s0014-5793(01)02469-3)
 - [26] Schonauer, M.S., Kastaniotis, A.J., Kursu, V.A.S., Hiltunen, J.K. and Dieckmann, C.L. (2009) Lipoic Acid Synthesis and Attachment in Yeast Mitochondria. *Journal of Biological Chemistry*, **284**, 23234-23242. <https://doi.org/10.1074/jbc.m109.015594>
 - [27] Solmonson, A. and DeBerardinis, R.J. (2018) Lipoic Acid Metabolism and Mitochondrial Redox Regulation. *Journal of Biological Chemistry*, **293**, 7522-7530. <https://doi.org/10.1074/jbc.tml117.000259>
 - [28] Mayr, J.A., Feichtinger, R.G., Tort, F., Ribes, A. and Sperl, W. (2014) Lipoic Acid Biosynthesis Defects. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, **37**, 553-563. <https://doi.org/10.1007/s10545-014-9705-8>
 - [29] 马建荣, 余永红, 陈艺彩, 鄢明峰, 张文彬. 细菌中酶蛋白疏辛酰化途径研究进展[J]. 微生物学报, 2021, 61(8): 2278-2293.
 - [30] Galluzzi, L., Vitale, I., Aaronson, S.A., Abrams, J.M., Adam, D., Agostinis, P., *et al.* (2018) Molecular Mechanisms of Cell Death: Recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. *Cell Death & Differentiation*, **25**, 486-541. <https://doi.org/10.1038/s41418-017-0012-4>
 - [31] Dreishpoon, M.B., Bick, N.R., Petrova, B., Warui, D.M., Cameron, A., Booker, S.J., *et al.* (2023) FDX1 Regulates Cellular Protein Lipoylation through Direct Binding to LIAS. *Journal of Biological Chemistry*, **299**, Article ID: 105046. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2023.105046>
 - [32] Cai, Y., He, Q., Liu, W., Liang, Q., Peng, B., Li, J., *et al.* (2022) Comprehensive Analysis of the Potential Cuproptosis-Related Biomarker LIAS That Regulates Prognosis and Immunotherapy of Pan-Cancers. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article 952129. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.952129>
 - [33] Cai, Y., He, Q., Liu, W., Liang, Q., Peng, B., Li, J., *et al.* (2022) Comprehensive Analysis of the Potential Cuproptosis-Related Biomarker LIAS That Regulates Prognosis and Immunotherapy of Pan-Cancers. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article 952129. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.952129>
 - [34] Leishangthem, B.D., Sharma, A. and Bhatnagar, A. (2015) Role of Altered Mitochondria Functions in the Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus. *Lupus*, **25**, 272-281. <https://doi.org/10.1177/0961203315605370>
 - [35] Ryu, C., Walia, A., Ortiz, V., Perry, C., Woo, S., Reeves, B.C., *et al.* (2020) Bioactive Plasma Mitochondrial DNA Is Associated with Disease Progression in Scleroderma-Associated Interstitial Lung Disease. *Arthritis & Rheumatology*, **72**, 1905-1915. <https://doi.org/10.1002/art.41418>
 - [36] Wang, Y., Zhang, L. and Zhou, F. (2022) Cuproptosis: A New Form of Programmed Cell Death. *Cellular & Molecular Immunology*, **19**, 867-868. <https://doi.org/10.1038/s41423-022-00866-1>
 - [37] Baker, Z.N., Cobine, P.A. and Leary, S.C. (2017) The Mitochondrion: A Central Architect of Copper Homeostasis. *Metallomics*,

- 9, 1501-1512. <https://doi.org/10.1039/c7mt00221a>
- [38] Xin, L., Yang, X., Cai, G., Fan, D., Xia, Q., Liu, L., *et al.* (2015) Serum Levels of Copper and Zinc in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Meta-Analysis. *Biological Trace Element Research*, **168**, 1-10. <https://doi.org/10.1007/s12011-015-0325-4>
- [39] Zhou, Y., Li, X., Ng, L., Zhao, Q., Guo, W., Hu, J., *et al.* (2023) Identification of Copper Death-Associated Molecular Clusters and Immunological Profiles in Rheumatoid Arthritis. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article 1103509. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1103509>
- [40] Zhao, J., Guo, S., Schrodi, S.J. and He, D. (2022) Cuproptosis and Cuproptosis-Related Genes in Rheumatoid Arthritis: Implication, Prospects, and Perspectives. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 930278. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.930278>
- [41] 杨添祥. 铜死亡基因在类风湿性关节炎中的生物信息学分析[D]: [硕士学位论文]. 衡阳: 南华大学, 2023.
- [42] Li, Y., Xu, B., Zhang, J., Liu, X., Ganesan, K. and Shi, G. (2023) Exploring the Role of LIAS-Related Cuproptosis in Systemic Lupus Erythematosus. *Lupus*, **32**, 1598-1609. <https://doi.org/10.1177/09612033231211429>
- [43] Chen, Y., Li, X., Sun, R., Ji, J., Yang, F., Tian, W., *et al.* (2022) A Broad Cuproptosis Landscape in Inflammatory Bowel Disease. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 1031539. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1031539>
- [44] Lutsenko, S. (2010) Human Copper Homeostasis: A Network of Interconnected Pathways. *Current Opinion in Chemical Biology*, **14**, 211-217. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2010.01.003>
- [45] Habarou, F., Hamel, Y., Haack, T.B., Feichtinger, R.G., Lebigot, E., Marquardt, I., *et al.* (2017) Biallelic Mutations in LIPT2 Cause a Mitochondrial Lipoylation Defect Associated with Severe Neonatal Encephalopathy. *The American Journal of Human Genetics*, **101**, 283-290. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2017.07.001>
- [46] Mayr, J.A., Zimmermann, F.A., Fauth, C., Bergheim, C., Meierhofer, D., Radmayr, D., *et al.* (2011) Lipoic Acid Synthetase Deficiency Causes Neonatal-Onset Epilepsy, Defective Mitochondrial Energy Metabolism, and Glycine Elevation. *The American Journal of Human Genetics*, **89**, 792-797. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2011.11.011>
- [47] Li, Y., He, Q., Yu, J., Liu, C., Feng, L., Chai, Z., *et al.* (2015) Lipoic Acid Protects Dopaminergic Neurons in Lps-Induced Parkinson's Disease Model. *Metabolic Brain Disease*, **30**, 1217-1226. <https://doi.org/10.1007/s11011-015-9698-5>
- [48] Liao, Y., Wang, D., Gu, C., Wang, X., Zhu, S., Zheng, Z., *et al.* (2024) A Cuproptosis Nanocapsule for Cancer Radiotherapy. *Nature Nanotechnology*, **19**, 1892-1902. <https://doi.org/10.1038/s41565-024-01784-1>
- [49] Guo, B., Yang, F., Zhang, L., Zhao, Q., Wang, W., Yin, L., *et al.* (2023) Cuproptosis Induced by ROS Responsive Nanoparticles with Elesclomol and Copper Combined with α PD-L1 for Enhanced Cancer Immunotherapy. *Advanced Materials*, **35**, Article ID: 2212267. <https://doi.org/10.1002/adma.202212267>