

阿尔茨海默症铜和铁代谢的研究进展

黄沙沙, 黄丹丹, 高韵涵, 尹琳茜, 徐 微*

嘉兴南湖学院新材料工程学院, 浙江 嘉兴

收稿日期: 2025年4月27日; 录用日期: 2025年6月26日; 发布日期: 2025年7月4日

摘 要

阿尔茨海默症(Alzheimer's disease, AD)是一种复杂的神经退行性疾病, 其发病机制尚未完全阐明。近年来的研究表明, 体内金属离子的代谢异常, 尤其是铜和铁的代谢失衡, 与该病的发病密切相关。铜和铁的异常积累对淀粉样斑块的形成和氧化应激水平的增加有显著影响, 从而加速阿尔茨海默症的病程发展。同时, 铜和铁在细胞内存在竞争与平衡, 因此调节铜和铁的代谢可能为该疾病的预防和治疗提供新的策略。本文综述了铜与铁在神经系统中的生理功能, 以及二者失衡对阿尔茨海默症发病进程的影响, 并结合最新研究进展, 探讨了基于铜和铁代谢的AD生物标志物及可能的治疗策略, 为该病的预防、诊断及治疗提供思路。

关键词

阿尔茨海默症, 铜代谢, 铁代谢, 金属离子

Research Progress on Copper and Iron Metabolism in Alzheimer's Disease

Shasha Huang, Dandan Huang, Yunhan Gao, Linqian Yin, Wei Xu*

School of Advanced Materials Engineering, Jiaxing Nanhu University, Jiaxing Zhejiang

Received: Apr. 27th, 2025; accepted: Jun. 26th, 2025; published: Jul. 4th, 2025

Abstract

Alzheimer's disease (AD) is a complex neurodegenerative disorder and its pathogenesis has not been fully elucidated. Recent studies have shown that abnormal metabolism of metal ions in the brain, particularly the imbalance of copper and iron, is closely related to the onset of the disease. Abnormal accumulation of copper and iron significantly affects the formation of amyloid plaques

*通讯作者。

文章引用: 黄沙沙, 黄丹丹, 高韵涵, 尹琳茜, 徐微. 阿尔茨海默症铜和铁代谢的研究进展[J]. 生物医学, 2025, 15(4): 681-687. DOI: 10.12677/hjbm.2025.154075

and increases oxidative stress levels, thereby accelerating the progression of Alzheimer's disease. Further, there is competition and equilibrium between copper and iron within cells, so regulating their metabolism may provide new strategies for the prevention and treatment of the disease. This article reviews the physiological functions of copper and iron in the nervous system, as well as the impact of their imbalance on the progression of Alzheimer's disease. It also discusses AD biomarkers and potential therapeutic strategies based on copper and iron metabolism, providing insights for the prevention, diagnosis, and treatment of the disease.

Keywords

Alzheimer's Disease, Copper Metabolism, Iron Metabolism, Metal Ions

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. 引言

阿尔茨海默症(Alzheimer's disease, AD)是一种复杂的神经退行性疾病,其发病机制尚未完全阐明。近年来的研究表明,体内金属离子的代谢异常,尤其是铜和铁的代谢失衡,与该病的发病密切相关。铜和铁在细胞代谢、能量产生以及抗氧化防御中发挥着重要作用,如铜可促进神经元的生长和突触的形成,影响神经元的可塑性和功能。阿尔茨海默症患者的脑组织中的铜与铁代谢异常已被许多研究证实。铜的过量积累可促进 β -淀粉样蛋白(A β)斑块的形成,从而加剧神经退行性变[1],而铁的过量积累会导致氧化应激增加,从而促进神经细胞的死亡[2]。因此,调节铜和铁的代谢可能为该疾病的预防和治疗提供新的策略[3][4]。本文综述了铜与铁在神经系统中的生理功能,以及二者失衡对阿尔茨海默症发病进程的影响,并结合最新研究进展,探讨了基于铜和铁代谢的AD生物标志物及可能的治疗策略,为该病的预防、诊断及治疗提供思路。

2. 铜代谢与阿尔茨海默症的关系

2.1. 铜的生理功能及其对神经元的影响

铜是一种重要的微量元素,在人体内发挥着多种生理功能。作为多种酶的辅因子,铜参与能量代谢、抗氧化防御和神经传递等关键生物过程[4]。在神经元中,铜的适当浓度对于维持神经元的正常功能至关重要。研究表明,铜的缺乏或过量均可导致神经元的功能障碍,进而引发一系列神经退行性疾病,包括阿尔茨海默症(AD)[5]。铜通过调节神经递质的释放、促进神经元的生长和突触的形成,影响神经元的可塑性和功能[6]。此外,铜还参与细胞内信号传导,影响神经元的生存和死亡。

2.2. 铜代谢失调与阿尔茨海默症的关联

在阿尔茨海默症患者中,铜代谢的失调被认为是病理进程的重要因素之一。研究发现,AD患者的脑组织中铜的浓度显著升高,这种铜的积累与 β -淀粉样蛋白(A β)的沉积密切相关[1]。铜的过量不仅促进了A β 的聚集,还会引发氧化应激和神经炎症,这些都是AD的主要病理特征[7]。此外,铜的异常代谢还可能导致神经元的凋亡和功能障碍,进一步加重认知功能的下降。因此,铜的代谢失调不仅是AD的一个重要病理特征,也可能成为潜在的治疗靶点。

2.3. 铜离子在淀粉样斑块形成中的作用机制

铜离子在淀粉样斑块的形成中发挥着复杂的作用。研究表明,铜离子可以通过不同的氧化态影响 A β 的聚集过程。Cu²⁺在一定 pH 条件下能够抑制 A β 的聚集,而 Cu⁺离子则可能促进 A β 的聚集[8],这种使得铜离子在调节 A β 聚集动力学中扮演了双重角色。此外,铜与 A β 的相互作用还可能导致活性氧(ROS)的产生,进一步加剧氧化应激水平,促进神经细胞的损伤和死亡[9]。调节铜的浓度和氧化态,可能为 AD 的治疗提供新的思路,尤其是在干预淀粉样斑块形成的策略方面[10]。该机制的深入理解将有助于开发新的治疗方法,减缓该病的病理进程。

3. 铁代谢与阿尔茨海默症的关系

3.1. 铁的生物学功能及其对大脑的影响

铁是生物体内必不可少的微量元素,参与多种生理过程,包括氧气运输、细胞能量代谢和神经递质合成等。在大脑中,铁的正常代谢对于神经元的功能至关重要。研究表明,铁的缺乏或过量均会对神经元的健康产生负面影响。铁的过量积累会导致氧化应激的增加,进而引发细胞损伤和死亡,这在阿尔茨海默症(AD)等神经退行性疾病中尤为明显[11]。铁的生物学功能不仅限于参与细胞代谢,还与神经元的发育和功能维持密切相关,铁的异常代谢可导致认知功能的下降和记忆障碍[12]。

3.2. 铁过载与神经毒性的关系

铁过载被认为是导致阿尔茨海默症病理进展的重要因素之一。研究表明,AD 患者大脑中铁的积累与神经毒性密切相关,过量的铁会通过 Fenton 反应生成羟基自由基,导致细胞膜、蛋白质和 DNA 的氧化损伤[13]。铁的过量积累不仅直接导致神经元的死亡,还可能通过激活铁依赖的细胞死亡途径(如铁死亡)加剧神经毒性[14]。此外,铁的积累还与 AD 的两个主要病理特征——淀粉样 β 蛋白(A β)和 tau 蛋白的异常聚集相关,从而形成恶性循环,进一步加重病情[15]。

3.3. 铁代谢失衡对阿尔茨海默症病理进展的影响

研究发现,AD 患者大脑中铁的异常积累与认知功能的下降密切相关,且铁的过量会促进 A β 的聚集和 tau 蛋白的磷酸化,从而加速神经元的损伤和死亡[16][17]。此外,铁代谢失衡还可能通过干扰神经元的能量代谢和增加氧化应激,进一步推动 AD 的进展[14]。因此,针对铁代谢的干预,如使用铁螯合剂,可能为阿尔茨海默症的治疗提供新的思路和策略。

4. 铜与铁的相互作用

4.1. 铜和铁在细胞内的竞争与协同作用

研究表明,铜和铁之间存在竞争性吸收的关系,过量的铁会抑制铜的吸收,反之亦然。这种相互作用在神经系统中尤为重要,因为神经元对这两种金属的需求相对较高。铜的缺乏会导致铁的积累,从而引发氧化应激和神经元损伤,而铁的过量则可能导致铜的缺乏,进一步加重神经退行性疾病的进展[18][19]。例如,在阿尔茨海默病患者的大脑中,发现铁的积累与铜的缺乏存在显著相关性,这种金属的不平衡被认为是导致神经退行性变的一个重要因素[20][21]。又如,补充锌可以抑制肠道对铜的吸收,从而改善阿尔茨海默症患者的认知功能,这提示我们在治疗中需要综合考虑铜和铁的平衡[22]。此外,铜和铁的协同作用能够促进 A β 斑块形成。Cu²⁺可还原为 Cu⁺ (通过 A β 或抗坏血酸) [8],进一步催化自由基生成,导致 A β 氧化交联,而 Fe³⁺与 Cu²⁺可共同促进 A β 聚集体的不可溶性。

4.2. 铜与铁的失衡加剧氧化应激

铜和铁的失衡会显著加剧氧化应激的发生。氧化应激是指体内活性氧(ROS)生成与清除之间的失衡,过量的 ROS 会损害细胞的结构和功能。在阿尔茨海默病中,异常的铜和铁水平会导致 ROS 的生成增加,从而引发细胞损伤和凋亡[20] [23]。具体而言,铜的过量会促进铁的氧化还原反应,形成更多的自由基,而铁的过量则通过 Fenton 反应生成更多的 ROS,这些反应都与神经元的死亡密切相关[24] [25]。因此,维持铜和铁的平衡对于防止氧化应激引起的细胞损伤至关重要。

4.3. 铜铁相互作用与病理机制研究进展

近年来,关于铜和铁相互作用的研究逐渐增多,揭示了其在多种神经退行性疾病中的病理机制。研究表明,铜和铁的异常代谢与阿尔茨海默病、帕金森病等疾病的发生密切相关[19]。例如,铜的缺乏可能导致铁的过量积累,从而引发神经炎症和细胞凋亡,进一步加重病理变化[20] [26]。此外,金属离子与蛋白质的相互作用也被认为是导致神经退行性疾病的重要机制,铜和铁的异常结合可能导致蛋白质聚集,从而影响细胞功能[21]。这些研究为开发针对铜和铁代谢失衡的治疗策略提供了新的思路,未来可能通过调节金属离子的平衡来改善神经退行性疾病的症状。

5. 铜和铁代谢在 AD 中的最新研究进展

近年来,铜和铁代谢在阿尔茨海默症的研究中引起了广泛关注。最新的研究进展主要聚焦于筛选铜和铁相关生物标志物、探索铜或铁的螯合剂以及在动物模型上的金属代谢研究等方面。

5.1. 铜和铁代谢相关的生物标志物研究

通过生物信息学分析,可识别出与铜代谢相关的生物标志物,这些标志物在 AD 患者中表现出显著的表达差异,可能为早期诊断和治疗提供新的靶点[15]。如铜代谢相关的基因 *COX11*、*LDHA* 和 *SOD1* 等,被确定为潜在的 AD 早期诊断生物标志物,这些基因的表达水平在患者与健康对照组之间存在显著差异[27]。此外,研究还发现,某些铜代谢相关基因的表达与 AD 的病理变化密切相关,这为开发新的生物标志物提供了理论基础。

5.2. 相关治疗策略的探索

针对铜和铁代谢异常的治疗策略正在不断探索中。铜螯合剂被认为是一种潜在的治疗手段,能够通过降低铜的生物可用性来减轻 AD 的病理进程[6]。此外,研究还发现,某些天然化合物如多酚类物质可能通过调节铜代谢来改善神经退行性疾病的症状[4]。铁螯合剂也显示出在减少铁积累和改善认知功能方面的潜力。临床试验表明,铁螯合治疗能够有效改善 AD 患者的认知能力[28]。同时,结合抗氧化剂和抗炎药物的联合治疗策略也在研究中显示出良好的前景,这些策略可能通过多重机制改善 AD 的病理状态。

5.3. 动物模型中观察到的金属代谢变化

在动物模型中,铜和铁代谢的变化为理解 AD 的发病机制提供了重要线索。研究表明,AD 动物模型中铜和铁的积累与神经元的损伤和死亡密切相关[7]。例如,使用转基因小鼠模型,研究发现铜的过量积累导致了线粒体功能障碍和细胞死亡,进一步加重了 AD 的病理特征[4]。此外,铁的过量也被证实会引发氧化应激和神经炎症反应,这些反应在 AD 的进展中起着关键作用[29]。通过对这些动物模型的研究,科学家们能够更好地理解金属代谢失调如何影响神经退行性疾病的发生,为未来的治疗策略提供了基础。

6. 未来研究方向

6.1. 金属代谢靶向治疗的可能性

金属代谢的失调被认为是阿尔茨海默症(AD)发病机制中的关键因素之一,尤其是铜和铁异常代谢。近年来,针对金属代谢的靶向治疗策略逐渐受到关注。例如,研究表明,使用金属螯合剂可以有效降低脑内铜和铁的积累,从而减缓AD的进展。此外,普鲁士蓝纳米颗粒(PBNPs)在体外研究中显示出能够通过螯合铜来减少淀粉样 β 纤维的形成[30]。未来的研究可以进一步探索不同金属螯合剂的组合使用,以及其在临床试验中的有效性和安全性,以期AD患者提供更有效的治疗方案。

6.2. 结合多组学技术的综合研究

随着技术的发展,多组学研究(如基因组学、转录组学、蛋白质组学和代谢组学)的结合为我们提供了更全面的生物学视角。在阿尔茨海默症的研究中,整合多组学数据可以帮助我们理解金属代谢与疾病之间的复杂关系。例如,通过分析不同组学数据,可以揭示金属离子在神经元损伤中的作用机制以及其与淀粉样蛋白和tau蛋白的相互作用[31]。未来的研究应着重于建立多组学数据的整合平台,以便更好地识别AD的生物标志物,并为个体化治疗提供依据。

7. 小结

阿尔茨海默症的发病机制复杂,其中铜和铁的代谢异常是其关键因素之一。干预金属离子的代谢调节可能是预防和治疗阿尔茨海默症的一个重要方向。铜和铁的缺乏可能导致神经元功能障碍,而过量的金属离子同样对神经系统造成危害。这提示我们,未来需要制定更加精细化的研究方案,以探索铜和铁在阿尔茨海默症病程的不同阶段中的双重角色,从而在临床应用中找到合理的平衡点。未来的研究应着重于开发针对金属代谢的干预策略,例如通过药物或营养补充剂来调节铜和铁的水平。

总之,铜和铁在阿尔茨海默症中的角色尚需深入探讨,未来的研究应在多学科合作的基础上,推动金属代谢干预策略的发展,以期AD患者带来更有效的治疗方案。这一领域的探索不仅将丰富我们对这一疾病的理解,也可能为其他神经退行性疾病的研究提供重要参考。

基金项目

嘉兴市公益性研究计划项目(2022AD10030)、浙江省教育厅一般科研项目(Y202147818)。

参考文献

- [1] Zhang, Y., Yang, Y., Wang, C., Chen, W., Chen, X., Wu, F., *et al.* (2023) Copper Metabolism-Related Genes in Entorhinal Cortex for Alzheimer's Disease. *Scientific Reports*, **13**, Article No. 17458. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-44656-9>
- [2] Zhang, Y., Wang, M. and Chang, W. (2022) Iron Dyshomeostasis and Ferroptosis in Alzheimer's Disease: Molecular Mechanisms of Cell Death and Novel Therapeutic Drugs and Targets for AD. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article ID: 983623. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.983623>
- [3] Locatelli, M. and Farina, C. (2024) Role of Copper in Central Nervous System Physiology and Pathology. *Neural Regeneration Research*, **20**, 1058-1068. <https://doi.org/10.4103/nrr.nrr-d-24-00110>
- [4] Zhong, G., Wang, X., Li, J., Xie, Z., Wu, Q., Chen, J., *et al.* (2024) Insights into the Role of Copper in Neurodegenerative Diseases and the Therapeutic Potential of Natural Compounds. *Current Neuropharmacology*, **22**, 1650-1671. <https://doi.org/10.2174/1570159x22666231103085859>
- [5] Wang, Y., Li, D., Xu, K., Wang, G. and Zhang, F. (2024) Copper Homeostasis and Neurodegenerative Diseases. *Neural Regeneration Research*, **20**, 3124-3143. <https://doi.org/10.4103/nrr.nrr-d-24-00642>
- [6] Zhu, Z., Song, M., Ren, J., Liang, L., Mao, G. and Chen, M. (2024) Copper Homeostasis and Cuproptosis in Central

- Nervous System Diseases. *Cell Death & Disease*, **15**, Article No. 850. <https://doi.org/10.1038/s41419-024-07206-3>
- [7] Li, Y., Han, Y., Shu, Q., Kan, Y. and Wang, Z. (2025) Cuproptosis and Copper as Potential Mechanisms and Intervention Targets in Alzheimer's Disease. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **183**, Article ID: 117814. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2025.117814>
- [8] Sasanian, N., Bernson, D., Horvath, I., Wittung-Stafshede, P. and Esbjörner, E.K. (2020) Redox-Dependent Copper Ion Modulation of Amyloid- β (1-42) Aggregation *in Vitro*. *Biomolecules*, **10**, Article No. 924. <https://doi.org/10.3390/biom10060924>
- [9] Crnich, E., Lullo, R., Tabaka, A., Havens, M.A. and Kissel, D.S. (2021) Interactions of Copper and Copper Chelate Compounds with the Amyloid Beta Peptide: An Investigation into Electrochemistry, Reactive Oxygen Species and Peptide Aggregation. *Journal of Inorganic Biochemistry*, **222**, Article ID: 111493. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2021.111493>
- [10] Cheignon, C., Tomas, M., Bonnefont-Rousselot, D., Faller, P., Hureau, C. and Collin, F. (2018) Oxidative Stress and the Amyloid Beta Peptide in Alzheimer's Disease. *Redox Biology*, **14**, 450-464. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2017.10.014>
- [11] Mezzanotte, M. and Stanga, S. (2024) Brain Iron Dyshomeostasis and Ferroptosis in Alzheimer's Disease Pathophysiology: Two Faces of the Same Coin. *Aging and Disease*.
- [12] Peng, Y., Chang, X. and Lang, M. (2021) Iron Homeostasis Disorder and Alzheimer's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article No. 12442. <https://doi.org/10.3390/ijms222212442>
- [13] Wang, T., Xu, S., Fan, Y., Li, L. and Guo, C. (2019) Iron Pathophysiology in Alzheimer's Diseases. In: Chang, Y.-Z., Ed., *Brain Iron Metabolism and CNS Diseases*, Springer, 67-104. https://doi.org/10.1007/978-981-13-9589-5_5
- [14] Peng, W., Chung, K.B., Lawrence, B.P., O'Banion, M.K., Dirksen, R.T., Wojtovich, A.P., *et al.* (2024) DMT1 Knockout Abolishes Ferroptosis Induced Mitochondrial Dysfunction in C. Elegans Amyloid B Proteotoxicity. *Free Radical Biology and Medicine*, **224**, 785-796. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2024.09.034>
- [15] Zhuang, X., Xia, Y., Liu, Y., Guo, T., Xia, Z., Wang, Z., *et al.* (2024) SCG5 and MITF May Be Novel Markers of Copper Metabolism Immunorelevance in Alzheimer's Disease. *Scientific Reports*, **14**, Article No. 13619. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-64599-z>
- [16] Zhang, G., Zhang, Y., Shen, Y., Wang, Y., Zhao, M. and Sun, L. (2021) The Potential Role of Ferroptosis in Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, **80**, 907-925. <https://doi.org/10.3233/jad-201369>
- [17] Wang, J., Fu, J., Zhao, Y., Liu, Q., Yan, X. and Su, J. (2023) Iron and Targeted Iron Therapy in Alzheimer's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article No. 16353. <https://doi.org/10.3390/ijms242216353>
- [18] Gromadzka, G., Wilkaniec, A., Tarnacka, B., Hadrian, K., Bendykowska, M., Przybyłkowski, A., *et al.* (2024) The Role of Glia in Wilson's Disease: Clinical, Neuroimaging, Neuropathological and Molecular Perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article No. 7545. <https://doi.org/10.3390/ijms25147545>
- [19] Soczewka, P., Tribouillard-Tanvier, D., di Rago, J., Zoladek, T. and Kaminska, J. (2021) Targeting Copper Homeostasis Improves Functioning of Vps13 δ Yeast Mutant Cells, a Model of Vps13-Related Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article No. 2248. <https://doi.org/10.3390/ijms22052248>
- [20] Singh, R., Panghal, A., Jadhav, K., Thakur, A., Verma, R.K., Singh, C., *et al.* (2024) Recent Advances in Targeting Transition Metals (Copper, Iron, and Zinc) in Alzheimer's Disease. *Molecular Neurobiology*, **61**, 10916-10940. <https://doi.org/10.1007/s12035-024-04256-8>
- [21] Gromadzka, G., Tarnacka, B., Flaga, A. and Adamczyk, A. (2020) Copper Dyshomeostasis in Neurodegenerative Diseases—Therapeutic Implications. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article No. 9259. <https://doi.org/10.3390/ijms21239259>
- [22] Metsla, K., Kirss, S., Laks, K., Sildnik, G., Palgi, M., Palumaa, T., *et al.* (2022) A-Lipoic Acid Has the Potential to Normalize Copper Metabolism, Which Is Dysregulated in Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, **85**, 715-728. <https://doi.org/10.3233/jad-215026>
- [23] Cilliers, K. (2021) Trace Element Alterations in Alzheimer's Disease: A Review. *Clinical Anatomy*, **34**, 766-773. <https://doi.org/10.1002/ca.23727>
- [24] Simunkova, M., Alwasel, S.H., Alhazza, I.M., Jomova, K., Kollar, V., Rusko, M., *et al.* (2019) Management of Oxidative Stress and Other Pathologies in Alzheimer's Disease. *Archives of Toxicology*, **93**, 2491-2513. <https://doi.org/10.1007/s00204-019-02538-y>
- [25] Doroszkiewicz, J., Farhan, J.A., Mroczko, J., Winkel, I., Perkowski, M. and Mroczko, B. (2023) Common and Trace Metals in Alzheimer's and Parkinson's Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article No. 15721. <https://doi.org/10.3390/ijms242115721>
- [26] Wang, H., Yu, P., Guo, X., Wang, W., Wang, L., Zhang, H., *et al.* (2025) Mechanistic Insights for Efficient Removal of Intracellular and Extracellular Antibiotic Resistance Genes by Iron-Based Nanocopper: Intracellular Oxidative Stress

-
- and Internalization of Nanocopper. *Journal of Hazardous Materials*, **484**, Article ID: 136745. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2024.136745>
- [27] Du, Y., Chen, X., Zhang, B., Jin, X., Wan, Z., Zhan, M., *et al.* (2023) Identification of Copper Metabolism Related Biomarkers, Polygenic Prediction Model, and Potential Therapeutic Agents in Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, **95**, 1481-1496. <https://doi.org/10.3233/jad-230565>
 - [28] Cerasuolo, M., Di Meo, I., Auriemma, M.C., Trojsi, F., Maiorino, M.I., Cirillo, M., *et al.* (2023) Iron and Ferroptosis More than a Suspect: Beyond the Most Common Mechanisms of Neurodegeneration for New Therapeutic Approaches to Cognitive Decline and Dementia. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article No. 9637. <https://doi.org/10.3390/ijms24119637>
 - [29] Zhang, B. and Burke, R. (2023) Copper Homeostasis and the Ubiquitin Proteasome System. *Metallomics*, **15**, mfa010. <https://doi.org/10.1093/mtomcs/mfad010>
 - [30] Kowalczyk, J., Grapsi, E., Espargaró, A., Caballero, A.B., Juárez-Jiménez, J., Busquets, M.A., *et al.* (2021) Dual Effect of Prussian Blue Nanoparticles on A β 40 Aggregation: B-Sheet Fibril Reduction and Copper Dyshomeostasis Regulation. *Biomacromolecules*, **22**, 430-440. <https://doi.org/10.1021/acs.biomac.0c01290>
 - [31] Kawahara, M., Kato-Negishi, M. and Tanaka, K. (2023) Dietary Trace Elements and the Pathogenesis of Neurodegenerative Diseases. *Nutrients*, **15**, Article No. 2067. <https://doi.org/10.3390/nu15092067>