

# 铜伴侣蛋白 CCS 介导铜锌 - 超氧化物歧化酶激活的过程

唐玲<sup>1,2</sup> 冯琳<sup>1,2</sup> 刘扬<sup>1,2</sup> 胡凯<sup>1,2</sup> 周小秋<sup>1,2,3\*</sup>

(1. 四川农业大学动物营养研究所, 雅安 625014; 2. 鱼类营养与安全生产四川省高校重点实验室, 雅安 625014; 3. 动物抗病营养教育部重点实验室, 雅安 625014)

**摘要:** CCS 是细胞质中铜锌 - 超氧化物歧化酶 (SOD1) 的铜伴侣蛋白。本文综述了 CCS 介导 SOD1 激活的过程。CCS 与 SOD1 通过蛋白 - 蛋白相互作用的方式将铜离子插入到不含铜离子的 SOD1 (apoSOD1) 中, 并促进二硫键的形成而激活 SOD1。影响 CCS 活性的因素包括: X 连锁的细胞凋亡抑制蛋白 (XIAP)、神经接头蛋白 X11 $\alpha$  和铜代谢中含结构域 Murr1 蛋白 (COMMD1)。

**关键词:** CCS; 铜; SOD1

**中图分类号:** S852.2

**文献标识码:** A

**文章编号:** 1006-267X(2011)08-1259-05

铜是具有氧化还原活性的动物必需的微量元素, 它以酶的催化基团或结构辅因子的形式参与多种功能活动, 如电子传递、氧合与催化等<sup>[1]</sup>。铜容易得失电子, 即使在低浓度情况下也具有很强的毒性, 因此动物机体铜的吸收、分配和排出都受到严格调控, 以预防其积累所导致的大分子物质的氧化损伤<sup>[2]</sup>。铜离子在胞内的定位主要由 3 种铜伴侣蛋白实现: ATX1<sup>[3]</sup>、COX17<sup>[4]</sup> 和 CCS<sup>[5]</sup>。CCS, 即 copper chaperone for superoxide dismutase 1, Culotta 等<sup>[5]</sup>首次在啤酒酵母菌株上用基因遗传学方法将其鉴定出来。CCS 与细胞质中的铜锌 - 超氧化物歧化酶 (SOD1) 通过蛋白 - 蛋白相互作用的方式将铜离子插入到 SOD1 铜结合位点<sup>[5-7]</sup>。CCS 与 SOD1 活性有关<sup>[5,7-11]</sup>。本文就 CCS 介导的 SOD1 激活的过程作一综述。

## 1 CCS 的结构

CCS 是由 270 ~ 300 个氨基酸组成的一条多肽, 分子量大约是 28 ku<sup>[5,12]</sup>。这些氨基酸形成 3 个结构域: CCS 氮端即结构域 I, 从 Met 1 ~

Ser 80, 包含 2 个  $\alpha$  - 螺旋片段与 4 股反向平行的  $\beta$  折叠, 其中含有 1 个金属结合序列 (即 MH-CXXC), CCS 结构域 I 的组成与铜伴侣蛋白 ATX1 高度相似<sup>[13-15]</sup>; CCS 的中间部分即结构域 II, 从 Leu 86 ~ Ala 234, 包含 8 股希腊钥匙  $\beta$  折叠桶结构, 这是超氧化物歧化酶 (SOD) 家族的典型结构, 并且其氨基酸序列与 SOD 亚基同源性高达 47%, 结构域 II 包含了 SOD1 中所有结合锌离子的 His 位点以及 3 个结合铜离子的 His 位点, SOD1 中第 4 个结合铜离子的 His 位点在 CCS 中被 Asp 取代<sup>[13-15]</sup>; CCS 的碳端即结构域 III, 大约由 40 个氨基酸组成, 碳端是无规则卷曲, 该结构域氨基酸序列在各物种间高度保守, 保守性达到 90%, 其中含有 2 个 Cys 残基 (即 CXC) 在所有物种上全部保守, 也具有结合铜离子的能力<sup>[13,15]</sup>。人 CCS 在生理条件下以同源二聚体形式存在 (图 1)。

## 2 CCS 介导 SOD1 激活的过程

铜离子是 SOD1 活性中心的重要组成部分,

收稿日期: 2011-03-03

基金项目: 国家公益性行业 (农业) 科研专项 (201003020)

作者简介: 唐玲 (1986-), 女, 重庆垫江人, 硕士研究生, 从事水生动物营养研究。E-mail: mmtanglingy@163.com

\* 通讯作者: 周小秋, 教授, 博士生导师, E-mail: zhouxq@sicau.edu.cn

SOD1 催化超氧阴离子 ( $O_2^-$ ) 歧化为氧气 ( $O_2$ ) 和过氧化氢 ( $H_2O_2$ ) 是由 SOD1 活性中心的铜离子通过得失电子实现<sup>[15-16]</sup>, 而细胞中的铜离子均以螯合形式存在, 几乎没有游离铜离子<sup>[17]</sup>, 因此各种含铜蛋白中铜离子的获取途径是近年来研究的热点。有关啤酒酵母的一系列遗传学研究表明, 铜离子在胞内的定位由铜伴侣蛋白家族介导<sup>[2-5]</sup>。CCS 是铜伴侣蛋白家族中的一员, 介导铜离子向 SOD1 定位<sup>[5]</sup>。在 CCS 基因缺陷型酵母中, SOD1 的蛋白含量不受影响, 但是该 SOD1 蛋白没有活性<sup>[9]</sup>。CCS 基因缺陷型小鼠胚胎成纤维细胞 SOD1 没有活性是由于该蛋白不含铜离子<sup>[18]</sup>。而变性的不含铜离子的 SOD1 (apoSOD1) 在 CCS 和铜盐同时存在时有活性, 仅有铜盐时不具有活性<sup>[13]</sup>。Amy 等<sup>[18]</sup>在 CCS 基因缺陷型小鼠胚胎成纤维细胞中转入 CCS 后, 发现 SOD1 的活性得以恢复, 并且该 SOD1 蛋白中铜离子含量也得以恢复。而铜离子进出细胞以及在胞内的定位是由亲和力梯度驱动, SOD1 对铜离子的亲和力是 CCS 的 10 倍, 因此铜离子从 CCS 传递到 SOD1 具有热力学优势<sup>[19]</sup>。这些研究表明 CCS 能够介导 SOD1 中铜的定位以及 SOD1 的激活。

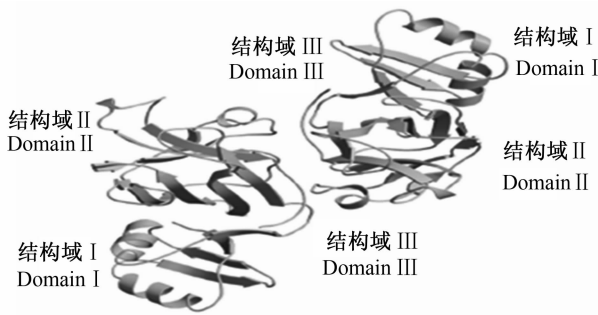


图 1 CCS 形成的同源二聚体结构图

Fig. 1 Homodimer structure of CCS<sup>[14]</sup>

CCS 的结构域 I 分子量大约 8 ku<sup>[12]</sup>, 它在 CCS 介导的 SOD1 激活过程中有重要作用。Schmidt 等<sup>[7]</sup>用铜离子特异性螯合剂 BCS (bathocuproine sulfonate) 螯合细胞中游离铜离子, 即模拟生理条件下无游离铜离子状态, 在 CCS 基因缺陷型酵母中转入缺失结构域 I 的 CCS 发现 SOD1 没有活性。Amy 等<sup>[18]</sup>在小鼠胚胎成纤维细胞中的研究得到相同的结果, 并进一步分析发现该 SOD1 蛋白不含铜离子。这说明在铜离子极其有限的情

况下, CCS 的结构域 I 是 CCS 激活 SOD1 必需的。而在生理条件下, 铜离子均以螯合物的形式存在, 细胞内几乎没有游离的铜离子<sup>[17]</sup>, 因此 CCS 的结构域 I 在生理条件下对 SOD1 激活有重要作用。研究发现 CCS 结构 I 中金属结合位点 MXCXXC 的 2 个 Cys 残基参与结合铜离子<sup>[13]</sup>。铜离子结合后 CCS 的稳定性增强<sup>[7,13]</sup>。酵母 CCS 结构域 I 能够与其结构域 III 相识别和结合, 并将铜离子转移到结构域 III 中的 CXC 位点<sup>[7]</sup>。因此生理条件下, CCS 结构域 I 在 CCS 激活 SOD1 中的必需性与其能够从螯合剂中获取铜离子并将铜离子转移到 CCS 结构域 III 中有关, 结构域 I 缺失后导致 SOD1 蛋白中不含铜离子而使 SOD1 没有活性, 因而 CCS 结构域 I 的主要生理功能是从铜离子螯合剂获取铜离子<sup>[13,17]</sup>。

CCS 的结构域 II, 分子量大约 16 ku<sup>[12]</sup>。虽然 CCS 结构域 II 与 SOD1 同源性高, 且含有 SOD1 中所有结合锌离子的 His 位点以及 3 个结合铜离子的 His 位点, 但是 CCS 没有 SOD 活性<sup>[7]</sup>。CCS 结构域 II 与 SOD1 一样结合锌离子, 锌离子的结合可能有利于其结构的稳定, 这对 CCS 功能的发挥是必需的<sup>[20]</sup>, 但是 CCS 结构域 II 中潜在的铜离子结合位点却不是 CCS 将铜离子传递给 SOD1 所必需的, 因为将这 3 个 His 残基定点突变为 Gly 之后, 使铜离子不在该结构域结合, SOD1 仍具有活性<sup>[13]</sup>。由于 CCS 与 SOD1 的序列同源性以及二聚体界面的相似性, CCS 可能与 SOD1 通过结构域 II 相互识别<sup>[6]</sup>。Hwanga 等<sup>[21]</sup>发现 CCS 与 SOD1 在沙鼠椎体细胞中的分布完全一致。Falconi 等<sup>[12]</sup>发现 CCS 结构域 II 与 SOD1 表面电荷分布相互匹配, 并推断 CCS 与 SOD1 可能通过这种电荷互补性相识别和结合。酵母 CCS 能与 SOD1 相识别和结合, 并且这种结合需要 CCS 的结构域 II 和 III<sup>[6]</sup>。Lamb 等<sup>[14]</sup>研究发现 His 48 定点突变成 Phe 的 SOD1 不能结合铜离子, 突变的 SOD1 与 CCS 形成了异源二聚体 (图 2), 二聚体界面有 4 个氢键: SOD1 中 Gly 52 和 Gly 115 与 CCS 中 217 Arg, CCS 中 Arg 187 和 Gly 137 与 SOD1 中 Leu 152 分别形成 2 个氢键。而将酵母 CCS 结构域 II 形成二聚体界面 Phe 136 和 Gly 137 突变为 Glu 以后, 酵母体内的 SOD1 则没有活性<sup>[8,18]</sup>, 这种 SOD1 不含有铜离子<sup>[18]</sup>。因此 CCS 的结构域 II 与 SOD1 相互识别和结合, 结构域 II 中的潜在

铜离子结合位点与 SOD1 激活无关,但是该结构域中形成二聚体界面的氨基酸残基突变后导致 CCS 无法与 SOD1 识别而使铜离子不能插入到 SOD1 中,进而导致 SOD1 没有活性<sup>[8,18]</sup>。

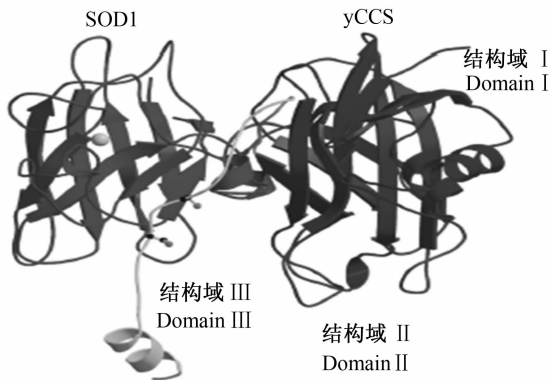


图 2 CCS 与 SOD1 形成的异源二聚体

Fig. 2 Heterodimer structure of the complex between CCS and SOD1<sup>[14]</sup>

CCS 的结构域 III 是由 30 ~ 40 个氨基酸组成的多肽,是一段无规则卷曲<sup>[7,12]</sup>。在所有物种中,CCS 结构域 III 中 CXC 序列高度保守,CCS 结构域 III 对于 SOD1 的活性至关重要<sup>[7]</sup>。在 CCS 基因缺陷型酵母中转入缺失结构域 III 的 CCS 或者转入结构域 III 中 Cys 定点突变的 CCS, SOD1 均没有活性<sup>[7,8]</sup>。酵母 SOD1 完全不能与缺失结构域 III 的 CCS 相结合,但是 SOD1 与 Cys 定点突变的 CCS 相结合的量不受影响<sup>[8]</sup>。这表明结构域 III 是 CCS 与 SOD1 相识别与结合必需的,Cys 虽与识别过程无关但却是铜离子插入 SOD1 必需的。转入结构域 III 中 Cys 定点突变的 CCS 后, SOD1 没有活性<sup>[8,18]</sup>,该 SOD1 蛋白不含铜离子<sup>[18]</sup>。结构域 III 与结构域 I 相识别并结合铜离子<sup>[7]</sup>。Lamb 等<sup>[14]</sup>发现 CCS 的结构域 III 延伸到 SOD1 的铜结合位点,并且 CCS 中 Cys 229 与 SOD1 中 Cys 57 形成二硫键。因此,CCS 结构域 III 从结构域 I 中获取铜离子后延伸到 SOD1 的铜结合位点,并将铜离子插入到 SOD1 的铜结合位点,是激活 SOD1 必需的<sup>[8,14,18]</sup>。

CCS 介导 SOD1 激活过程一般包括 2 步,第 1 步是 CCS 介导铜离子插入到 SOD1 中,第 2 步是 SOD1 二硫键的形成<sup>[15]</sup>。SOD1 是同源二聚体,各亚基都有一个保守的二硫键,这与 SOD1 结构稳定以及活性中心形成有关,将 SOD1 中 Cys 57 或

Cys 146 定点突变使其不能形成二硫键时,虽然其中的铜和锌的含量不受影响,但 SOD1 蛋白没有活性<sup>[10]</sup>。酵母和大肠杆菌 CCS 激活 SOD1 需要氧的参与<sup>[9-10]</sup>。在厌氧条件下,CCS 与 SOD1 不能相识别和结合<sup>[22]</sup>。Furukawa 等<sup>[10]</sup>研究报道,仅有 CCS 和 CuSO<sub>4</sub> 处理时几乎检测不到二硫键,而在氧、CCS 和 CuSO<sub>4</sub> 同时处理时检测到大量二硫键,表明氧能够诱导二硫键的形成。结合 Cu<sup>+</sup> 的人 CCS 与变性 SOD1 在有氧条件下孵育,Cu<sup>+</sup> 被快速氧化为 Cu<sup>2+</sup>,而在厌氧情况下孵育 Cu<sup>+</sup> 没有被氧化<sup>[9]</sup>。Cu<sup>2+</sup> 能够氧化 Cys 形成二硫键<sup>[23]</sup>。CCS 中 Cys 229 与 SOD1 中 Cys 57 形成分子间二硫键<sup>[14]</sup>。而 CCS 能够促进氧诱导的分子间二硫键的异构化形成 SOD1 分子内二硫键<sup>[10]</sup>。

综上所述,在生理条件下,CCS 的结构域 I 从螯合剂中获取铜离子并结合到其金属结合框 CXXC 中,结构域 II 则与 apoSOD1 相互识别而形成异源二聚体,结构域 III 与结构域 I 相互作用使铜离子转移到结构域 III 中金属结合位点 CXC 上并延伸到 SOD1 的铜结合位点,在氧的作用下氧化 Cu<sup>+</sup> 为 Cu<sup>2+</sup>,Cu<sup>2+</sup> 使 CCS 中 Cys 229 与 SOD1 中 Cys 57 氧化形成二硫键,同时释放铜离子到 SOD1 铜结合位点,CCS 促进该分子间二硫键异构化而形成 SOD1 分子内二硫键。此时,异源二聚体分开,各自形成同源二聚体,SOD1 被激活。

### 3 影响 CCS 活性的因素

目前研究发现,有 3 种蛋白能够影响 CCS 活性:X 连锁的细胞凋亡抑制蛋白(XIAP)、神经接头蛋白 X11α 和铜代谢中含结构域 Murr1 蛋白(COMMD1)。

XIAP 能提高 CCS 活性。Brady 等<sup>[11]</sup>研究发现,XIAP 基因敲除或小干扰 RNA(siRNA)干扰其在酵母和小鼠胚胎成纤维细胞表达后,SOD1 活性降低。生理条件下 CCS 结构域 II 能与 XIAP 相互识别和结合并且 XIAP 诱导 CCS 中 Lys 241 不依赖于蛋白体的泛素化,提高 CCS 作为 SOD1 铜伴侣蛋白的活性。而铜浓度较高时,CCS 介导铜离子传递给 XIAP,使 CCS 结构域 III 中的 Cys 泛素化,从而进入 26S 蛋白体途径降解<sup>[11,18,24]</sup>。

X11α 抑制 SOD1 活性。McLoughlin 等<sup>[25]</sup>在鼠卵巢细胞上的研究表明,CCS 与 X11α 分布相同,且 X11α 的 PDZ 2 结构域与 CCS 结构域 III 结

合。因此 X11 $\alpha$  对 SOD1 活性的抑制作用是由于其与 CCS 结构域 III 结合,导致 CCS 不能将铜离子插入到 SOD1 中所致。

COMMD1 也能抑制 SOD1 活性。Willianne 等<sup>[26]</sup>在人胚肾细胞的研究中发现,COMMD1 过量表达影响 SOD1 二聚体的含量而使 SOD1 活性降低,而 siRNA 干扰其表达后,SOD1 活性升高。因此,COMMD1 通过抑制 SOD1 二聚化而降低 SOD1 活性。

#### 4 小 结

铜是动物必需的微量元素之一,也是 SOD1 活性中心的重要组成部分,SOD1 的激活主要由 CCS 介导。研究 CCS 介导 SOD1 激活的过程,一方面有助于完善铜离子在细胞内定位和 SOD1 激活的理论知识,另一方面也为营养物质对机体抗氧化防御的影响方式提供研究方向和依据。关于 CCS 激活 SOD1 的研究还存在以下问题:1)铜离子从 CCS 结构域 I 到结构域 III 以及 SOD1 铜结合位点中,CCS 和 SOD1 具体构象改变有待研究;2)CCS 和 SOD1 中具体哪些氨基酸残基参与铜离子的转运有待深入研究。

#### 参考文献:

- [ 1 ] KIM B E, TRACY N, THIELE D J, et al. Mechanisms for copper acquisition, distribution and regulation [ J ]. *Nature Chemical Biology*, 2008, 4 ( 3 ) : 176 - 185.
- [ 2 ] VALENTINE S J, GRALLA E B. Delivering copper inside yeast and human cells [ J ]. *Science*, 1997, 278 ( 5339 ) : 817 - 818.
- [ 3 ] KLOMP L W, LIN S J, YUAN D, et al. Identification and functional expression of HAH1, a novel human gene involved in copper homeostasis [ J ]. *The Journal of Biological Chemistry*, 1997, 272 ( 14 ) : 9221 - 9226.
- [ 4 ] GLERUM D M, SHTANKO A, TZAGOLOFF A. Characterization of COX17, a yeast gene involved in copper metabolism and assembly of cytochrome oxidase [ J ]. *The Journal of Biological Chemistry*, 1996, 271 ( 24 ) : 14504 - 14509.
- [ 5 ] CULOTTA V C, KLOMP L W. The copper chaperone for superoxide dismutase [ J ]. *The Journal of Biological Chemistry*, 1997, 272 ( 38 ) : 23469 - 23472.
- [ 6 ] CASARENO R L, DARREL W, GITLIN J D, et al. The copper chaperone CCS directly interacts with copper/zinc superoxide dismutase [ J ]. *The Journal of Biological Chemistry*, 1998, 273 ( 37 ) : 23625 - 23628.
- [ 7 ] SCHMIDT P J, RAE T D, PUFAHL R A, et al. Multiple protein domains contribute to the action of the copper chaperone for superoxide dismutase [ J ]. *The Journal of Biological Chemistry*, 1999, 274 ( 34 ) : 23719 - 23725.
- [ 8 ] SCHMIDT P J, KUNST C, CLOTTA V C, et al. Copper activation of superoxide dismutase 1 ( SOD1 ) *in vivo* [ J ]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2000, 275 ( 43 ) : 33771 - 33776.
- [ 9 ] BROWN N M, TORRES A S, DOAN P E, et al. Oxygen and the copper chaperone CCS regulate post-translational activation of Cu,Zn superoxide dismutase [ J ]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2004, 101 ( 15 ) : 5518 - 5523.
- [ 10 ] FURUKAWA Y, TORRES A S, OHALLORAN T V, et al. Oxygen-induced maturation of SOD1: a key role for disulfide formation by the copper chaperone CCS [ J ]. *The EMBO Journal*, 2004, 23 ( 14 ) : 2872 - 2881.
- [ 11 ] BRADY G F, GALBAN S, LIU X W, et al. Regulation of the copper chaperone CCS by XIAP-mediated ubiquitination [ J ]. *Molecular and Cellular Biology*, 2010, 30 ( 8 ) : 1923 - 1936.
- [ 12 ] FALCONI M, IOVINO M, DESIDERI A, et al. A model for the incorporation of metal from the copper chaperone CCS into Cu,Zn superoxide dismutase [ J ]. *Structure*, 1999, 7 ( 8 ) : 903 - 908.
- [ 14 ] LAMB A L, TORRES A S, OHALLORAN T V, et al. Heterodimeric structure of superoxide dismutase in complex with its metallochaperone [ J ]. *Nature*, 2001, 8 ( 9 ) : 751 - 755.
- [ 15 ] FURUKAWA Y, THOMAS V O. Posttranslational modifications in Cu,Zn-superoxide dismutase and mutations associated with amyotrophic lateral sclerosis [ J ]. *Antioxidants & Redox Signaling*, 2006, 8 ( 5 ) : 847 - 867.
- [ 16 ] BARTNIKAS T B, GITLIN J D. Mechanisms of biosynthesis of mammalian copper/zinc superoxide dismutase [ J ]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2003, 278 ( 35 ) : 33602 - 33608.
- [ 17 ] RAE T D, SCHMIDT P J, PUFAHL R A, et al. Undetectable intracellular free copper: the requirement of a copper chaperone for superoxide dismutase [ J ]. *Science*, 1999, 284 ( 805 ) : 805 - 808.

- [18] AMY L C, BARTNIKAS T B, GITLIN J D, et al. Mechanisms of the copper-dependent turnover of the copper chaperone for superoxide dismutase [J]. The Journal of Biological Chemistry, 2006, 281 (19): 13581 – 13587.
- [19] BANCIL, BERTINI I, BAFFONI S C, et al. Affinity gradients drive copper to cellular destinations [J]. Nature, 2010, 10(465):1 – 4.
- [20] ENDO T, FUJII T, SATO K, et al. A pivotal role of Zn-binding residues in the function of the copper chaperone for SOD1 [J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2000, 276 (3): 999 – 1004.
- [21] HWANGA I K, EUMB W S, YOO K Y, et al. Copper chaperone for Cu, Zn-SOD supplement potentiates the Cu, Zn-SOD function of neuroprotective effects against ischemic neuronal damage in the gerbil hippocampus [J]. Free Radical Biology & Medicine, 2005, 39(3):392 – 402.
- [22] TORRES A S, PETRI V, RAE T D, et al. Copper stabilizes a heterodimer of the yCCS metallochaperone and its target superoxide dismutase [J]. The Journal of Biological Chemistry, 2001, 276 (42): 38410 – 38416.
- [23] KACHUR A V, KOCH C J, BIAGLOW J E. Mechanism of copper-catalyzed autoxidation of cysteine [J]. Free Radical Research, 1999, 31(1):23 – 34.
- [24] BERTINATO J, LABBE M R. Copper modulates the degradation of copper chaperone for Cu, Zn superoxide dismutase by the 26 S proteasome [J]. The Journal of Biological Chemistry, 2003, 278 (37): 35071 – 35078.
- [25] MCLOUGHLIN D M, STANDEN C L, LAU K F, et al. The neuronal adaptor protein X11 $\alpha$  interacts with the copper chaperone for SOD1 and regulates SOD1 activity [J]. The Journal of Biological Chemistry, 2001, 276(12):9303 – 9307.
- [26] WILLIANNE I M, WIJMENGA C, BERGER R, et al. Cu, Zn superoxide dismutase maturation and activity are regulated by COMMD1 [J]. The Journal of Biological Chemistry, 2010, 285 (37): 28991 – 29000.

## Activation Process of Copper/Zinc Superoxide Dismutase Mediated by CCS

TANG Ling<sup>1,2</sup> FENG Lin<sup>1,2</sup> LIU Yang<sup>1,2</sup> HU Kai<sup>1,2</sup> ZHOU Xiaoqiu<sup>1,2,3\*</sup>

(1. Institute of Animal Nutrition, Sichuan Agricultural University, Ya'an 625014, China; 2. Fish Nutrition and Safety Production University Key Laboratory of Sichuan Province, Sichuan Agricultural University, Ya'an 625014, China; 3. Key Laboratory for Animal Disease-resistance Nutrition of China Ministry of Education, Sichuan Agricultural University, Ya'an 625014, China)

**Abstract:** CCS is the copper chaperone for copper/zinc-superoxide dismutase I (SOD1) in cytoplasm. This review described the activation process of cytosolic SOD1 mediated by CCS. With the protein-protein interaction of CCS and SOD1, CCS can directly insert the copper ion into apoSOD1 and promote the formation of intramolecular disulfide bond in SOD1, then finish the activation of SOD1. The activity of CCS can be affected by X-linked inhibitor of apoptosis protein (XIAP), neuronal adaptor protein X11 $\alpha$  and copper metabolism (Murr1) domain containing 1 (COMMD1). [*Chinese Journal of Animal Nutrition*, 2011, 23 (8): 1259-1263]

**Key words:** CCS; copper; SOD1