

铁硫簇的生物合成

吴根福* 王莹

(浙江大学生命科学学院, 杭州 310058)

摘要 铁硫簇在细胞的生物学过程中起着重要的作用, 可参与电子传递、代谢控制和基因调节等过程。研究显示铁硫簇具有多样性, 它的合成依赖于 ISC 和 SUF 系统, 固氮酶中还需要 NIF 系统的参与。ISC 系统由 *iscSUA-hscBA-fdx* 基因串编码, 合成的是一类“管家”蛋白, 适于在正常条件下表达。SUF 系统由基因串 *sufABCDSE* 编码, 常在恶劣环境如氧化应激和铁饥饿条件下表达。NIF 系统由 *nifSU* 基因编码, 适于固氮酶(厌氧条件下起作用)铁硫簇的合成。

关键词 铁硫簇; 半胱氨酸脱硫酶; 铁氧还蛋白; 固氮酶; 基因调控

铁硫簇在细胞的新陈代谢过程中起着非常重要的作用^[1], 其中最广为所知的是作为电子传递蛋白的辅助基团参与能量转移, 此外, 一些重要的酶, 如 TCA 循环中的顺乌头酸酶和延胡索酸酶、生物固氮过程中的铁蛋白和铁钼蛋白、氨基酸生物合成中的丝氨酸脱氢酶等都含有铁硫簇, 血红素和生物素的合成也需要铁硫簇, 甚至 DNA 的合成和修复, 基因表达的调控等过程也需要铁硫簇的参与^[2]。但是有关铁硫簇的生物合成过程、铁与硫相互配合的机制还不是很清楚。近年来, 国外学者对铁硫簇的结构及合成机制进行了广泛的研究, 而国内对这方面的研究几乎还是空白, 本文就铁硫簇的结构与合成机制的研究进展作一综述。

1 铁硫簇的结构

最简单的铁硫蛋白只含有一个铁原子, 与 4 个半胱氨酸的硫原子结合形成四面体, 如红氧还蛋白的铁硫簇; 复杂的铁硫蛋白有无机硫原子的参与(图 1)。植物型铁氧还蛋白通常含有 [2Fe-2S] 簇, 每个铁原子除与一个无机硫形成共价键外, 还与两个半胱氨酸的硫原子配位。植物光合系统 I、细菌型铁氧还蛋白(ferredoxin, fdx)和高电位铁蛋白(high potential iron protein)含有呈立方体的 [4Fe-4S] 簇, 簇中的每一个铁原子与 3 个无机硫和一个半胱氨酸的硫结合。顺乌头酸酶的活性中心也存在 [4Fe-4S] 簇, 但 4 个铁原子中只有 3 个与半胱氨酸的硫结合, 另一个不与硫配位, 被称为活性铁(很可能与反应中间体顺乌头酸配位), 活性铁很容易从 [4Fe-4S] 簇中解离下来, 进而形成 [3Fe-4S] 核心。此外, 施氏芽孢杆菌(*Bacillus*

schlegelii)的铁氧还蛋白中存在 [7Fe-8S] 簇, 巴氏着色菌(*Chromatium pasteurianum*)的铁氧还蛋白中存在 [8Fe-8S] 簇, 固氮菌的铁钼蛋白中还存在 [7Fe-9S-Mo] 簇, 而在含 [2Fe-2S] 的 Rieske 硫蛋白中与铁配位的除了半胱氨酸外, 还可以是组氨酸、天冬氨酸甚至精氨酸^[3]。

2 铁硫簇的生物合成

铁硫簇的装配是铁硫蛋白转录后成熟的关键步骤。在大肠杆菌中, 参与这一过程的有两个独立的系统: 由 *iscSUA-hscBA-fdx* 基因串编码的 ISC 系统和由 *sufABCDSE* 操纵子编码的 SUF 系统^[4]。从功能上看这两个系统之间的区别非常小, SUF 系统似乎更有利于细菌在氧化应激下的生长^[5]。而固氮菌中铁硫蛋白的成熟还需要 *nifSU* 基因编码的 NIF 系统参与^[6]。研究发现 NifU 和 NifS 是固氮酶成熟所必需的, 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*)的 *nifSU* 基因可互补大肠杆菌的 *isc* 和 *suf* 操纵子, 但这种互补作用在厌氧条件下才更有效^[5]。因此 *nifSU* 基因似乎更有利于厌氧酶中铁硫簇的生物合成。

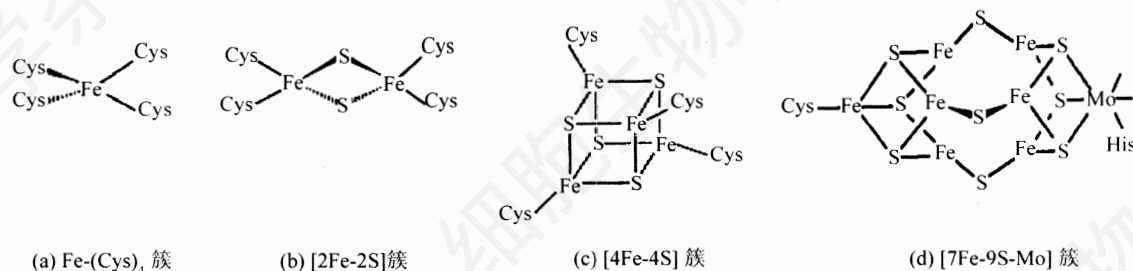
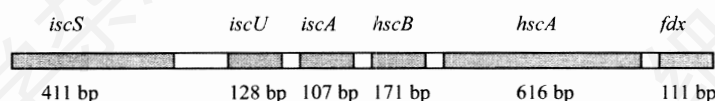
3 *iscSUA-hscBA-fdx* 基因串

iscSUA-hscBA-fdx(图 2)是参与铁硫簇生物合成的主要基因串^[7]。该基因串非常保守, 可编码 6 个蛋白质, 其中 IscS、IscU 和 IscA 是铁硫簇合成的主要蛋白质, HscB 和 HscA 是一对热激关联蛋白, 与 IscU

收稿日期: 2006-06-12 接受日期: 2007-01-15

国家自然科学基金资助项目(No.30371703)

*通讯作者。Tel: 0571-88206626, E-mail: wugenfu@zju.edu.cn

图1 铁硫簇的结构示意图^[3]图2 大肠杆菌中的 *iscSUA-hscBA-fdx* 基因串(引自 <http://www.biology.lsu.edu/webfac/hding>)

活性的修饰有关^[8], 而 Fdx 是一种铁氧还蛋白, 在铁硫簇的装配过程中起着电子供体的作用^[9]。

3.1 IscS、IscA 和 IscU

IscS 是一种分子量约为 44 kDa 的半胱氨酸脱硫酶^[10], 可催化 L-半胱氨酸(L-Cys)脱硫形成丙氨酸, 并将脱下的硫传递到支架 IscU 上, 通过蛋白质-蛋白质的特异作用在 IscU 上形成一个过渡态 [2Fe-2S] 或 [4Fe-4S] 簇^[11]。IscU 是一种分子量为 14 kDa 的二聚体蛋白, 它似乎作为铁硫簇装配的支架, 并能将装配好的铁硫簇传递给目标蛋白^[12]。IscA 是一种 11 kDa 的蛋白质, 最初也被认为是铁硫簇装配的支架, 因为从大肠杆菌 (*Escherichia coli*)、棕色固氮菌 (*Azotobacter vinelandii*)、集胞蓝细菌 (*Synechocystis* sp. PCC6803) 和粟酒裂殖酵母 (*Schizosaccharomyces pombe*) 纯化而得的 IscA 具有组装铁硫簇并将其传递给靶蛋白的能力^[13]。但 IscA 的结构与 IscU 完全不同, 序列相似性很低, 遗传学研究也显示棕色固氮菌 *A. vinelandii* 中 *iscU* 的缺失是致死的^[5], 使人怀疑 IscA 作为铁硫簇装配支架的可靠性。

3.1.1 IscA 和 IscU 的结构 核磁共振研究显示海栖热袍菌 (*Thermotoga maritima*) IscU 的结构不稳定, 可在多种构象间互变^[14]; 而 X 射线晶体结构分析表明大肠杆菌 IscA 的结构相当稳定, 由一个折叠的球状功能域和一个明显可动的 C 末端组成^[15]。IscA 常以四聚体形式存在, 四个单体聚合后形成一中央通道, 每一单体向通道内伸出 3 个半胱氨酸残基, 形成一“半胱氨酸口袋 (cysteine pocket)”, 以利于与蛋白质的单核铁中心结合。在 IscA 的电子密度图谱中, 看不到 C 末端的 9 个氨基酸残基 (从 99~107 位氨基酸, 包括

第 99 位和 101 位 2 个半胱氨酸)^[16], 推测半胱氨酸口袋是可折叠的。IscA 的这种独特结构说明它除了可作为支架外, 可能还具有别的功能。

3.1.2 IscA 和 IscU 的铁结合与传递活性 IscA 与 IscU 之间更大的不同是它们与铁的结合活性, Ding 等^[17]发现大肠杆菌 IscA 与铁之间的缔合常数为 $3.0 \times 10^{19} \text{ M}^{-1}$, 而铁 (Fe^{2+} , Fe^{3+}) 与 IscU 之间的结合能力非常弱^[18]。大肠杆菌 IscA 的铁中心不会被氧气氧化, 但用连二亚硫酸钠还原后, 载铁 IscA 所特有的电子顺磁共振信号 ($g=4\sim6$) 就会消失, 说明 IscA 中的铁中心处于氧化状态, 其中铁与 IscA 单体的结合比例为 1:2, 即四聚体的 IscA 上应有两个铁原子^[17]。Ding 等^[17]还发现载铁 IscA 与 L-Cys、IscS 和二硫苏糖醇一起保温后, 可将铁有效地传递给 IscU。但是二硫苏糖醇是一种合成的还原试剂, 为了在生理学条件下证明 IscA 的功能, Ding 等^[17]用大肠杆菌的硫氧还蛋白还原酶系统进行了一系列实验, 结果发现硫氧还蛋白还原酶系统可介导 IscA 与铁的结合, 并促进铁硫簇在 IscU 上的装配。

离体条件下的动力学研究发现作为铁硫簇合成所需的铁源, 载铁 IscA 与溶液中游离的铁相比无任何优点, 但细胞内自由铁的浓度不可能象离体装配实验中那么高, 因为过高的铁会引起 Fenton 反应, 产生羟自由基, 从而损伤细胞^[19]。若在离体实验中用柠檬酸钠来螯合自由铁, 则可有效阻断以 IscS 为介导的铁硫簇在 IscU 上的装配, 如果再加入 IscA, 则铁硫簇的装配又可恢复^[20], 说明 IscA 可从柠檬酸螯合物中募集铁并把铁传递到 IscU 上。因此, IscA 的作用很可能是募集细胞内的自由铁, 并把这些铁传递到 IscU 上

用于铁硫簇的装配。

3.1.3 铁从 IscA 传递到 IscU 的机制 铁从 IscA 传递到 IscU 的机制目前还不是很清楚。一种可能的机制是蛋白质与蛋白质的相互作用。因为已经发现 IscA 能将装配好的铁硫簇传递给脱铁铁氧还蛋白和脱铁腺苷酰硫酸还原酶(转移的速率非常慢,需要1~2 h)^[11,21],由此推测 IscA 也可通过蛋白质与蛋白质相互作用将装配好的铁硫簇传递给 IscU。但在缺少 L-Cys 的情况下,将载铁 IscA 与 IscU 在 37 °C 保温 60 min 却没有发现铁的传递,而在相同条件下体内(IscU 上)由 IscA 介导的铁硫簇装配 30 min 即可完成,说明铁从 IscS 到 IscU 的传递需要特异的半胱氨酸残基参与^[22]。另外,载铁 IscA 的铁信号($g=4\sim6$ 的 EPR 信号)在 L-Cys 存在下可转变为溶液中的铁信号($g=4.0$)这一事实^[20],进一步说明 IscA 上的铁中心可被 L-Cys 移动并释放。

铁中心被 L-Cys 移动的机制目前还处于推测阶段。虽然 pH 7.0 时还原性谷胱甘肽的氧化还原电位和 pKa(分别为 -250 mV 和 8.3)与半胱氨酸(分别为 -264 mV 和 8.6)相当,但谷胱甘肽并不能移动 IscA 上的铁中心^[23],推测可能与 L-Cys 上的巯基和羧基基团能与铁构成三中心 π 系统有关, π 系统中的硫、铁和氧原子协同作用可能促进了电子的转移;而谷胱甘肽中的羧基基团会干扰 Cys-Fe 复合物的几何构象,限制移动铁中心的能力。另一方面,L-Cys 也不能从脱硫氧还蛋白(一种单核的铁结合蛋白)中释放铁,说明铁中心的移动具有特异性,L-Cys 的独特结构使它容易接近 IscA 上的铁中心,但光有 L-Cys 还不足以将铁从 IscA 转移到 IscU,只有当 L-Cys 和 IscS 共同存在时,才能进行有效的转移^[23]。

关于铁硫簇的转移提出过两个模型:(1)IscS 催化半胱氨酸脱硫并将硫提供给 IscA 用于过渡态铁硫簇的组装,然后再将组装好的簇转移到 IscU 上;(2)L-Cys 触发 IscA 中铁中心的移动,并形成一过渡态 Cys-Fe 复合物,该复合物被 IscS 作用后产生的[S-Fe],通过蛋白质-蛋白质相互作用直接转移到 IscU 上^[24]。离体研究表明 IscA 并不能将组装好的簇转移到 IscU 上^[25],说明前一个模型可能是错误的。而当 IscA、L-Cys、IscS 和 IscU 一起保温培养后,IscA 上几乎所有的铁都被传递到 IscU 上^[20],说明 L-Cys 可移动 IscA 上的铁中心。所以 L-Cys 可能具有两种功能:移动 IscA 上的铁中心并通过半胱氨酸脱硫酶将硫提供给 IscU(图 3)。

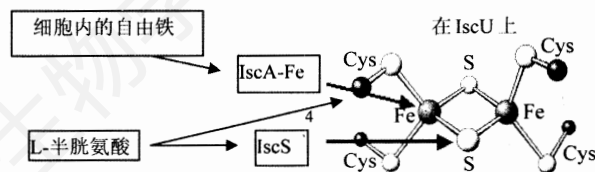


图 3 铁硫簇在 IscU 上装配的工作模型(引自 <http://www.biology.lsu.edu/webfac/hding>)

IscA 的结构从细菌到人类中高度保守,都含有 3 个半胱氨酸残基: Cys35, Cys99 和 Cys101,它们对 IscA 的活性起着重要的作用。定点突变研究^[20]显示,Cys35 并不是与铁结合所必需的,虽然用丝氨酸替代(C35S)后会降低结合亲和力。而用丝氨酸取代 Cys99 和 Cys101 可使 IscA 的铁结合活性完全丧失。在自由铁限量的条件下,IscA 的突变子 C99S 和 C101S 不能与铁结合,也不能介导铁的传递。所以 IscA 的作用可能是作为铁的供体参与铁硫簇的组装。Kaut 等^[26]以啤酒酵母为材料对 IscA 的遗传学研究也证明了 Cys99 和 Cys101 的重要性。

只有 L-Cys 才能移动 IscA 上的铁中心这一特性具有重要的生理学意义:细胞内的小分子含硫化合物(如谷胱甘肽)通常很丰富,如果所有硫都能移动 IscA 上的铁中心,则该中心将会变得非常不稳定;而胞内 L-Cys 的含量似乎被控制在较低的范围内(过高将促进 Fenton 反应)。考虑到 L-Cys 在铁中心移动过程中的作用以及可将硫提供给 IscU 用于铁硫簇装配这一事实,我们有充分的理由相信通过调控胞内 L-Cys 含量可调节铁硫簇的生物合成。

3.2 HscA 和 HscB

HscA 和 HscB 是一对特异的伴侣蛋白,它们可选择性地与 IscU 结合,辅助铁硫蛋白的生物合成^[8]。

HscA(分子量 66 kDa)具有 ATP 酶活性和肽结合活性。研究显示 HscA 与 IscU 的离散区(包括 99~103 位氨基酸 LPPVK 在内的一些肽段)结合后可激活 HscA 的 ATP 酶活性,一段人工合成的短肽 Glu98~Cys106(与 IscU 离散区 98~106 位氨基酸相当)也具有相似的功能。为了确定 LPPVK 这 5 个氨基酸在与 HscA 的结合和调控过程中的作用,Hoff 等^[27]对 Glu98~Cys106 肽段和 IscU 的相应区域分别进行了丙氨酸突变扫描分析。结果显示 Glu98~Cys106 肽段的每一个氨基酸分别用丙氨酸替代后都会使 HscA 的 ATP 酶活性下降(2~10 倍不等),特别是用 A 代替 101 位的 P(P101A)后会使其活性下降 10 倍以上,究其原因主要是由于结合亲和力下降所致。用丙氨酸分别替

代 IscU 的 99~103 位氨基酸后也显示出同样的特性,特别是 Pro101、Val102 和 Lys103 被丙氨酸取代后可使结合的 K_m 值分别下降 77 倍、4 倍和 15 倍。P101A 和 K103A 突变子与 HscA-ADP 复合物的结合亲和性也会降低。所以 LPPVK 肽段在 IscU 与 HscA 的结合过程中起着关键的作用。

HscB(20 kDa)是一种辅助伴侣,可增强 HscA 与 IscU 的结合能力。存在 HscB 时,上述突变子(P101A、V102A 和 K103A)与 HscA 的结合亲和性明显增强,但 P101A 和 V102A 的 ATP 酶活力有所下降^[28]。定点突变的结果显示 IscU 中的第 37 和第 63 位半胱氨酸对该支架与 HscB 的结合是必需的。研究还显示除了少部分疏水基团外, HscB 的 C 末端大多为酸性氨基酸,可形成一个三螺旋束状结构,能与靶蛋白结合,至于究竟哪些残基参与了与 IscU 的结合,怎样来识别 IscU 上的 Cys37 和 Cys63,目前还不是很清楚。

HscA 有两种存在形式: HscA-ATP(紧张态,低亲和性)和 HscA-ADP(松弛态,高亲和性)。HscA-ATP 既可与 IscU 结合,也可与 HscB 结合,虽然结合亲和性很低,但结合后可加速 HscA-ATP 转变成 HscA-ADP 的速率, IscU 和 HscB 共同存在时可使反应速率加快 60~500 倍,并形成 HscA-ADP-IscU 复合物(图 4);而 HscA-ADP 只能与 IscU 结合,结合后能加快 HscA-ADP 转变成 HscA-ATP 的速率(约 50 倍),从而加快 HscA-ATP 的再生^[8,28]。研究发现 IscU 的第 102 位缬氨酸对与 HscA 的结合是必需的,该氨基酸用谷氨酸取代后构建成的带电荷突变子就不能与 HscA-ATP 或 HscA-ADP 结合,但仍能与 HscB 结合,并在 HscB 这

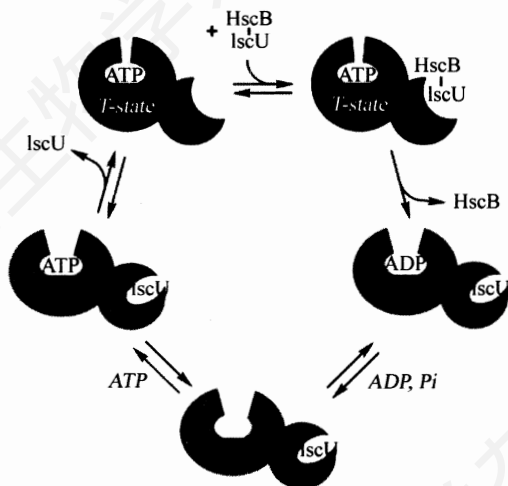


图 4 IscU 与 HscA 的结合模型^[28]

T-state: HscA 的紧张态; R-state: HscA 的松弛态。

一辅助伴侣存在下微弱增强 HscA 的 ATP 酶活力。

蛋白质之间的相互结合试验证明了 HscA 和 HscB 能与 IscU、脱铁 IscA 和脱铁 IscU 相互作用, HscA 还能与 IscA 结合,由此推测,伴侣系统的功能似乎是通过稳定脱铁蛋白的构象来辅助 IscU 和 IscA,以形成过渡态铁硫簇^[8,28]。

3.3 Fdx

Fdx 是一类铁氧还蛋白,分子量 13~14 kDa,在铁硫簇装配过程中起着电子供体的作用。大肠杆菌的铁氧还蛋白属于皮质铁氧还蛋白类,在分子的边缘有一个稳定的 [2Fe-2S] 簇,通过 Cys42、Cys48、Cys51 和 Cys87 与蛋白质主体相连,分子表面有一半胱氨酸 Cys46,可能与铁硫簇的形成有关。Fdx 的表面有两个负电荷区,被一疏水区分隔,其中的一个负电荷区相当保守,可能与皮质铁氧还蛋白还原酶的结合有关^[29]。

4 NifS 和 NifU

NifS 和 NifU 是固氮菌中分离出的两种蛋白质,在固氮酶铁硫簇装配过程中起着主要的作用^[30]。NifS 是一种含磷酸吡哆醛的半胱氨酸脱硫酶,由两个相同的亚基聚集而成,可催化半胱氨酸脱硫并将硫传递到 NifU 上。生化试验表明,脱硫过程中最初形成的是一种“底物-半胱氨酸-磷酸吡哆醛”复合物,其后由 NifS 上的半胱氨酸残基活化而成的硫化阴离子对“底物-半胱氨酸”上的硫进行亲核攻击,形成“酶-过硫化物”,并最终将硫传递到 NifU 上。这种脱硫机制避免了具有代谢毒性的自由硫化物的产生,是有机体进化过程中选择适应的结果。

NifU 也是一种同型二聚体蛋白,在铁硫簇装配过程中起着支架的作用。每个亚基上有 9 个保守的半胱氨酸残基,其中分子中间的 4 个半胱氨酸残基可与 [2Fe-2S] 簇结合参与铁的获得,也可能参与 NifS 中过硫化物的释放或 NifU 中铁硫簇前体的释放; N 端的 3 个半胱氨酸残基是过渡态 [2Fe-2S] 簇(该簇最终将传递至固氮酶)装配所必需的; C 端的 2 个半胱氨酸残基在空间上非常接近,可能参与铁硫簇装配和转运过程中二硫化物的氧化还原反应,也可能是为铁硫簇的聚集提供另外一个装配位点^[2]。

5 sufABCDSE 操纵子

最近有报道说一种与人类弗里德赖希氏共济失调有关的线粒体蛋白 frataxin 能将铁提供给 ISU(相当

表1 大肠杆菌 K-12 菌株 *sufABCDSE* 基因的转录产物*

基因	位置	转录产物的功能
<i>sufA</i>	1 762 042-1 762 410	铁硫簇装配的支架蛋白, 铁载体
<i>sufB</i>	1 760 546-1 762 072	半胱氨酸脱硫酶活化复合物的一个组分
<i>sufC</i>	1 759 790-1 760 536	半胱氨酸脱硫酶活化复合物的 ATP 酶组分
<i>sufD</i>	1 758 544-1 759 815	半胱氨酸脱硫酶活化复合物的一个组分
<i>sufS</i>	1 757 327-1 758 547	L- 硒代半胱氨酸裂解酶(L- 半胱氨酸脱硫酶)单体
<i>sufE</i>	1 756 898-1 757 314	可活化半胱氨酸脱硫酶硫受体

* 引自 <http://biocyc.org/new-image?type=OPERON&object=TU0-2621>。

于 IscU)用于血红素生物合成中铁硫簇的组装^[31], 从大肠杆菌和啤酒酵母中分离得到的 frataxin 类似物也能与 IscU 相互作用^[32], 说明细胞中除了 IscA 外, 其他一些蛋白质也参与了铁的传递。

Jensen 等^[33]发现, 去除啤酒酵母的 IscA 会导致线粒体中铁的积累和细胞中铁硫蛋白的缺失, 但并不造成细胞死亡, Takahashi 等^[34]对大肠杆菌 *iscA* 基因失活的研究也显示, *iscA* 基因的失活会减少铁硫蛋白的生物合成, 但并不致死。推测细胞中 IscA 的类似物(SufA 和一种功能未知的蛋白质 YadR)可补充 IscA 的特异活性。比较发现 SufA 与 IscA 具有 47% 的同源性, 是铁硫蛋白生物合成冗余途径基因串 *sufABCDSE* 的一个产物。

同样, 如果将大肠杆菌的 *iscS* 基因剔除, 将会使铁硫蛋白的特异活性急剧下降, 但不会完全消失, 说明 IscS 是铁硫簇生物合成过程中起主要作用的半胱氨酸脱硫酶, 基因串 *sufABCDSE* 编码的 SufS 也具有半胱氨酸脱硫酶活性, 代表的是铁硫簇生物合成的冗余活力。

基因串 *sufABCDSE* 的表达受细胞的氧化应激和铁离子饥饿刺激, 暗示该基因串的产物很可能与铁硫簇损伤的修复有关^[34]。基因串中其他基因的功能目前还不是很清楚, 可能起着辅助活化的作用(表 1)。

6 铁硫簇生物合成的调节

铁硫蛋白的合成还受着其他基因的调控。有报道显示细菌 *iscSUA* 基因串中 IscS、IscU 和 IscA 的表达受一氧化还原转录因子 IscR 的控制。IscR 本身就是一个铁硫蛋白, 在正常情况下起着抑制子的作用, 可阻断 *iscSUA* 基因的表达。在大肠杆菌中, IscR 的编码基因 *iscR* 位于 *iscSUA* 的上游, 构成一个 *iscRSUA* 操纵子。如果把 *iscR* 基因剔除, 不仅会引起 *iscR* 的活性丧失, 还会引起 *iscSUA* 的去阻遏。 *iscRSUA* 的转录起始于 *iscR* 上游的启动子, 由于在 *iscR* 和 *iscS* 之间没有其他的启动子, 所以 *iscR* 与 *iscSUA* 进行共

转录。电子顺磁共振研究发现厌氧条件下分离得到的 IscR 是一个单体, 包含一个相对不稳定的 $[2Fe-2S]^+$ 簇, 这个铁硫簇对 IscR 的功能是必需的, 因为在缺失铁硫簇装配基因 *iscS* 或 *hscA* 的突变子中, IscR 的抑制作用显著减弱, 说明这个蛋白质可能通过自体调节的方式来感受细胞的铁硫簇聚集状态: 当细胞有合成铁硫簇的需要时, IscR 中的铁硫簇处于解离状态, 脱铁 IscR 就不能抑制该基因的表达; 而当铁硫簇的合成超过需求时, IscR 装配完整, 反馈抑制了铁硫簇的合成^[35]。所以 IscS(硫供体)、IscU(支架)和 IscA(铁供体)是铁硫簇生物合成机器的核心, 而由 *hscBA-fdx* 和 *iscR* 基因编码的其他蛋白质则主要起着调节的作用。

铁硫簇存在于所有细胞生物中, 在光合、呼吸和固氮这 3 个生命最基本的代谢途径中不可或缺, 使人们有理由相信铁硫簇的生物合成是生命起源过程中必须解决的一个关键问题。但铁硫簇对 O_2 或活性氧高度敏感, 以至于好氧生物必须发展出过氧化物酶和超氧化物歧化酶来降低活性氧的副作用^[36], 由此推测铁硫簇可能是早期缺氧条件下生物进化的遗迹, 有氧进化过程中是否会出现不依赖于铁硫簇的生命体, 是一个非常值得探究的课题。因此, 对不同生物中铁硫簇的组成与其生物合成机理的比较研究, 不但有利于揭示生命进化的轨迹, 在应用领域也具有非常广阔的前景(如探究铁硫簇作为药物靶标的可能性)。

感谢美国路易斯安那州立大学的丁焕根副教授提供的建议和部分资料。

参考文献(References)

- [1] Zheng L et al. *J Biol Chem*, 1998, **273**: 13264
- [2] Frazzon J et al. *Curr Opin Chem Biol*, 2003, **7**: 166
- [3] Beinert H et al. *Science*, 1997, **277**: 653
- [4] Barras F et al. *Adv Microb Physiol*, 2005, **50**: 41
- [5] Tokumoto U et al. *J Biochem (Tokyo)*, 2004, **136**: 199
- [6] Johnson DC et al. *Biochem Soc Trans*, 2005, **33**: 90

- [7] Tokumoto U *et al. J Biochem (Tokyo)*, 2001, **130**: 63
- [8] Silberg JJ *et al. J Biol Chem*, 2004, **279**: 53924
- [9] Kakuta Y *et al. Biochemistry*, 2001, **40**: 11007
- [10] Schwart CJ *et al. Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, **97**: 9009
- [11] Wollenberg M *et al. Eur J Biochem*, 2003, **270**: 1662
- [12] Agar JN *et al. Biochemistry*, 2000, **39**: 7856
- [13] Klebs C *et al. Biochemistry*, 2001, **40**: 14069
- [14] Mansy SS *et al. J Biol Chem*, 2004, **279**: 10469
- [15] Bilder PW *et al. Biochemistry*, 2004, **43**: 133
- [16] Cupp-Vickery JR *et al. J Mol Biol*, 2004, **338**: 127
- [17] Ding H *et al. J Biol Chem*, 2005, **280**: 30432
- [18] Adinolfi S *et al. Eur J Biochem*, 2004, **271**: 2093
- [19] Keyer K *et al. Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, **93**: 13635
- [20] Ding H *et al. J Biol Chem*, 2004, **279**: 37499
- [21] Bonomi F *et al. J Biol Chem*, 2005, **280**: 29513
- [22] Kato S *et al. Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, **99**: 5948
- [23] Ding B *et al. Biochem J*, 2005, **389**: 797
- [24] Urbina HD *et al. J Biol Chem*, 2001, **276**: 44521
- [25] Ollagnier DCS *et al. J Biol Inorg Chem*, 2004, **9**: 828
- [26] Kaut A *et al. J Biol Chem*, 2000, **275**: 15955
- [27] Hoff KG *et al. J Biol Chem*, 2003, **278**: 37582
- [28] Hoff KG *et al. Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, **97**: 7790
- [29] Kakuta Y *et al. Biochemistry*, 2001, **40**: 11007
- [30] Yuvaniyama P *et al. Biochemistry*, 2000, **97**: 599
- [31] Yoon T *et al. J Am Chem Soc*, 2003, **125**: 6078
- [32] Ramazzotti A *et al. FEBS Lett*, 2004, **557**: 215
- [33] Jensen LT *et al. Mol Cell Biol*, 2000, **20**: 3918
- [34] Takahashi Y *et al. J Biol Chem*, 2002, **277**: 28380
- [35] Schwartz CJ *et al. Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, **98**: 14895
- [36] Imlay JA. *Mol Microbiol*, 2006, **59**: 1073

Biosynthesis of Iron-sulfur Cluster

Gen-Fu Wu*, Ying Wang

(College of Life Sciences, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China)

Abstract Owing to the versatile electronic properties of iron and sulfur, iron-sulfur clusters are important in diverse biological processes, including electron transfer chains, metabolic pathways and gene regulatory circuits. Chemistry has revealed the great diversity of Fe-S clusters occurring in proteins. Biological studies showed Fe-S cluster biogenesis depends upon ISC and SUF systems, or a NIF system in nitrogenase. ISC system is encoded by a gene cluster *iscSUA-hscBA-fdx*, which can be transcribed to form 6 proteins named IscS, IscU, IscA, HscB, HscA and ferredoxin. SUF system is coded by a gene cluster *sufABCDSE*, which can be transcribed to form 6 proteins including a scaffold protein, a L-cysteine desulfurase, a sulfur acceptor and 3 components of an activator complex. It seems that ISC is the house-keeping one that functions under normal laboratory conditions, while the SUF system is required in harsh environmental conditions such as oxidative stress and iron starvation. NIF system is composed of two proteins nifS and nifU, which is encoded by *nifSU* gene and take an important role in iron-sulfur cluster assembly of nitrogenase that is active in anaerobic condition.

Key words iron-sulfur cluster; cysteine desulfurase; ferredoxin; nitrogenase; gene regulation

Received: June 12, 2006 Accepted: January 15, 2007

This work was partly supported by the National Natural Science Foundation of China (No.30371703)

*Corresponding author. Tel: 86-571-88206626, E-mail: wugenfu@zju.edu.cn