

· 特邀综述 ·

植物线粒体铁硫簇合成系统及其调控的研究进展

谢涛, 章一帆, 刘云辉, 游慧玉, 夏季奔奔, 马蓉, 张春妮, 华学军*

浙江理工大学, 生命科学与医药学院, 杭州 310018

摘要 铁硫[Fe-S]簇作为铁硫蛋白的辅助因子广泛参与光合作用、呼吸作用和电子传递等多种生物学过程, 并参与合成一些必需的维生素和辅助因子等。其在细胞内的生物合成受到一系列蛋白的催化和调控, 并被区隔在不同的亚细胞结构中。线粒体是细胞能量代谢的主要场所, 其中许多关键代谢酶是铁硫蛋白, 需要线粒体铁硫簇组装系统ISC (iron-sulfur cluster) 提供铁硫簇。目前, 得益于细菌和酵母中的相关研究成果, 植物线粒体ISC系统中的重要催化和调控蛋白的鉴定与功能分析, 以及铁硫簇在植物生长发育中的功能研究取得了长足进步。对铁硫簇合成系统中植物特有组分的发掘与鉴定, 以及铁硫簇合成系统响应环境胁迫的机制也日益引起人们的重视。该文对植物铁硫簇合成机制特别是线粒体ISC合成系统的研究进展进行总结, 同时对ISC合成系统的重要基因在植物生长发育和非生物胁迫响应中的作用进行了简要综述。

关键词 铁硫簇, 线粒体, ISC系统, 植物, 胁迫响应

谢涛, 章一帆, 刘云辉, 游慧玉, 夏季奔奔, 马蓉, 张春妮, 华学军 (2025). 植物线粒体铁硫簇合成系统及其调控的研究进展. 植物学报 60, 499–514.

Wächtershäuser (1992)推测, 地球上早期的生命可能是在铁硫矿化合物表面形成, 这解释了生物体内存在大量铁硫蛋白的原因。铁硫蛋白以铁硫[Fe-S]簇为辅助因子, 在许多重要的生物学过程, 如呼吸作用、光合作用、固氮反应、催化氧化还原、DNA复制和修复、基因表达调控、翻译后修饰和tRNA修饰中起重要作用(Beinert et al., 1997; Balk and Pilon, 2011; Balk and Schaedler, 2014; Zuo et al., 2017; Van et al., 2023)。铁硫蛋白种类繁多, 有不同的时空表达模式, 广泛存在于细胞核、质体、线粒体和细胞质中(Dunkley et al., 2006; Wu et al., 2012; Qin et al., 2015; Wang et al., 2019)。

自20世纪60年代早期发现铁氧还蛋白以来, 仅在模式植物拟南芥(*Arabidopsis thaliana*)中就已鉴定出200多种(Przybyla-Toscano et al., 2021)不同类型的酶和蛋白质含有铁硫簇。铁硫簇的相关研究, 包括其组装、转移和代谢过程及调控是国际上的研究热点之一。本文主要总结了目前国内外植物线粒体铁硫簇的组装机制及其调控的研究进展和铁硫簇组装对于

植物生长发育与胁迫响应的影响。关于铁硫簇在植物细胞叶绿体和细胞质中, 或者其它真核细胞中合成的更多细节, 请参见黄霞等(2008)、Netz等(2014)、杜璟等(2015)、Przybyla-Toscano等(2018)以及Lill和Freibert (2020)的综述。

1 铁硫簇

1.1 铁硫簇的定义

铁硫簇是由铁和硫两种元素组成的基团。虽然化学组成比较简单, 但却能作为铁硫蛋白的辅基, 对铁硫蛋白的功能至关重要。例如, 可介导氧化还原反应中的电子转移, 帮助维持酶分子高级结构以利于结合和激活底物。此外, 铁硫簇也是生物体内铁和硫的重要贮存方式之一。在未出现氧气(O₂)的古地球时代, 铁(Fe)和硫(S)是具有最高生物利用度的两种元素, 分别以Fe²⁺和S²⁻的可溶性形式存在(Balk and Schaedler, 2014)。在缺氧环境下, 铁和硫可反应生成黄铁矿, 被认为是嗜热生物的第一能源(Wächtershäuser,

收稿日期: 2024-07-13; 接受日期: 2024-10-14

基金项目: 国家自然科学基金(No.32170307)

* 通讯作者。E-mail: xjhua@zstu.edu.cn

2006)。随着光合作用机制的进化,大气中的 O_2 含量从不足0.001%上升至21%,导致 Fe^{2+} 被氧化,进而累积生物利用度低的 Fe^{3+} ,硫则大多以可溶性硫酸根(SO_4^{2-})形式存在于环境中(Ward et al., 2016)。

铁硫簇中,硫一般以 S^{2-} 的形式存在, S^{2-} 可连接2、3或4个铁原子,铁则可在 Fe^{2+} 和 Fe^{3+} 两种价态之间转换。因此,铁硫簇具有高效的传递电子和氧化还原能力(Lu, 2018)。在体外铁硫簇重构实验中,发现通过加入简单的 $Fe^{2+/3+}$ 、 S^{2-} 和一些铁硫簇支架蛋白,可自发形成铁硫簇。20世纪60年代,许多研究者通过设计实验,成功在体外构建了铁硫簇并将其组装至蛋白质中,故当时人们一度认为铁硫簇的组装可自发进行(Malkin and Rabinowitz, 1966)。然而,90年代后期,Dean等(1993)通过研究固氮菌*Azotobacter vinelandii*的固氮功能,开创性地提出铁硫簇的生物合成系统假说,该假说认为尽管铁和硫能在体外自发形成簇,但仍需要专门的辅助因子协助,以满足体内动力学和特异性要求(Jacobson et al., 1989)。与此同时,铁硫簇十分容易被 O_2 破坏,释放出游离的铁和硫,故对细胞具有毒性。例如, Fe^{2+} 能催化芬顿反应产生活性氧,破坏细胞的结构与功能(Balk and Schaedler, 2014)。因此,铁硫簇在细胞内不能长距离运输,其生物合成和代谢通常被区隔在细胞器中,受到一系列精细调控。

1.2 铁硫簇的结构

由于铁和硫可以不同摩尔比结合,故铁硫簇具有多种结构形式。其中最普遍的铁硫簇结构是菱形的[2Fe-2S]簇和立方形的[4Fe-4S]簇,但也存在[3Fe-4S]簇和更复杂的[8Fe-7S]簇(Balk and Pilon, 2011; Balk and Schaedler, 2014)。不同类型的铁硫簇间存在一定的相互转换。从结构和电子传递功能上,菱形的[2Fe-2S]簇可以看作是组装的基本单位,立方体形的[4Fe-4S]簇由2个[2Fe-2S]簇基本单位组装形成,[3Fe-4S]簇是由[4Fe-4S]簇解离1个Fe形成,[8Fe-7S]簇则是通过2个[4Fe-4S]簇结合后解离1个S形成。

铁硫簇主要通过铁原子与蛋白质中的半胱氨酸(Cys)残基的巯基(-SH)互作结合到多肽链上。而在某些特定类型的铁硫簇(如Rieske铁硫簇)中,铁原子还可与组氨酸(His)残基的咪唑环中的氮原子相互作用。[2Fe-2S]簇根据氨基酸残基的配体不同可分为3种主要类型,分别为与铁硫蛋白中4个半胱氨酸残基配位的经典[2Fe-2S]簇,与3个半胱氨酸残基和1个组氨酸残基配位的NEET类[2Fe-2S]簇,以及与2个半胱氨酸残基和2个组氨酸残基配位的Rieske类[2Fe-2S]簇。而[3Fe-4S]类铁硫簇多为与3个半胱氨酸残基配位。[4Fe-4S]类铁硫簇大多为与4个半胱氨酸残基结合或与3个半胱氨酸残基和1个来源于水的羟基配位(Lu, 2018)(图1)。

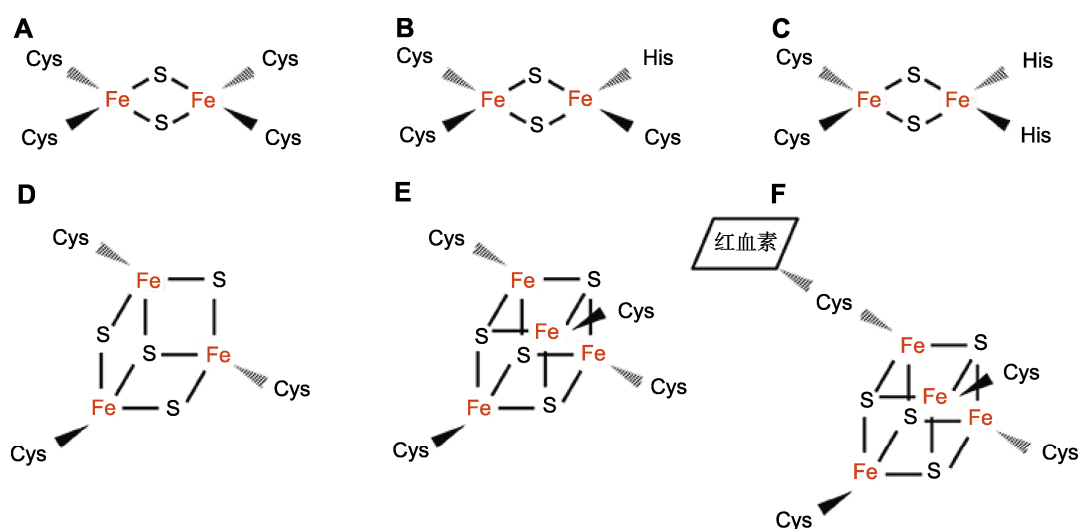


图1 铁硫簇的基本结构(参考Lu, 2018)

(A) 由4个半胱氨酸连接的[2Fe-2S]型铁硫簇; (B) 由3个半胱氨酸和1个组氨酸连接的NEET类[2Fe-2S]型铁硫簇; (C) 由2个半胱氨酸和2个组氨酸连接的Rieske类[2Fe-2S]簇; (D) 由3个半胱氨酸残基连接的[3Fe-4S]簇; (E) 由4个半胱氨酸残基连接的[4Fe-4S]簇; (F) 由4个半胱氨酸残基配位的[4Fe-4S]簇,可以硫醇配位键连接血红素。

Figure 1 The basic structure of iron-sulfur clusters (adapted from Lu, 2018)

(A) [2Fe-2S] type iron-sulfur clusters linked by 4 cysteines; (B) NEET [2Fe-2S] iron-sulfur clusters connected by three cysteines and one histidine; (C) Rieske [2Fe-2S] connected by two cysteines and two histidine; (D) [3Fe-4S] connected by three cysteine residues; (E) [4Fe-4S] linked by four cysteine residues; (F) [4Fe-4S] coordinated by four cysteine residues, can bind heme with mercaptan coordination bonds.

1.3 铁硫簇的合成途径

科研人员最早在细菌中鉴定了铁硫簇的生物合成途径, 且对其进行了深入研究。他们发现3种铁硫簇生物合成系统, 分别为NIF系统(nitrogen fixation system)、ISC系统(iron-sulfur cluster system)和SUF系统(sulfur utilization factor) (Xu and Møller, 2011)。第1个铁硫簇生物合成系统——NIF系统是在固氮菌 *Azotobacter vinelandii* 中发现, 这一系统特异为固氮酶成熟提供铁硫簇。但是, NIF系统并不是 *A. vinelandii* 中唯一的铁硫簇合成系统, 因为NIF组分缺失后, 其固氮酶还显示出微弱的活性。随后, 利用生化方法在该菌中鉴定到与NIF组分类似活性的蛋白, 进而发现了 *isc* 基因簇。Rouault (2012) 在大肠杆菌 (*Escherichia coli*) 中研究了铁硫簇合成看家系统——ISC系统。SUF系统是第3个被发现的铁硫簇生物合成途径(Takahashi and Tokumoto, 2002), 最早在大肠杆菌中被鉴定, 随后在单细胞蓝藻 *Synechocystis* sp. PCC 6803 中被详细研究。

根据内共生理论, 真核细胞的线粒体起源于变形杆菌, 叶绿体起源于蓝藻。因此, 酵母、哺乳动物细胞和植物细胞中的线粒体继承了祖先的ISC系统。Lill和Mühlenhoff (2008) 研究发现, 在胞质中又产生了一种新的CIA (cytosolic iron-sulfur cluster assembly) 系统, 介导植物细胞质和细胞核内铁硫蛋白的成熟, 但高度依赖ISC系统。植物细胞特有的叶绿体中则遗传了原核蓝藻细胞中的SUF系统。

最近, 有研究表明古菌中存在最小的铁硫簇合成系统——MIS (minimal iron sulfur) 和 SMS (SUF-like minimal system) 系统。这些祖先系统保留在古菌中, 并在细菌中经过逐步复杂化, 以整合额外的功能, 获得更高的铁硫簇合成效率, 进而产生SUF、ISC和NIF系统。通过随后的水平基因转移以及丢失使这些系统得以完善, 进而提高了生物的生态适应能力。Garcia等(2022) 研究表明, 在进化早期就有MIS和SMS系统进行铁硫簇的生物合成, 这2个系统在缺O₂的早期地球环境中就已在最近的共同祖先中存在, 故其起源与

地球O₂合成无直接联系。

对于任何一个系统, 铁硫簇合成的首要条件是需有铁(Fe³⁺/Fe²⁺)和硫。其中硫来源于半胱氨酸, 由半胱氨酸脱硫酶催化脱硫反应得到, 铁的来源尚不清楚。在线粒体ISC系统中, 铁元素可能由Fratxin蛋白提供。铁硫簇的生物合成分3步: 首先, 铁和硫在支架蛋白上组装成铁硫簇; 其次, 在分子伴侣的帮助下, 利用ATP水解的能量, 铁硫簇从支架上释放; 最后, 释放的铁硫簇转移至铁硫蛋白前体上, 形成成熟的铁硫蛋白。

2 植物铁硫簇的组装系统

2.1 SUF系统

SUF系统最初发现于大肠杆菌, 并且是单细胞蓝藻 *Synechocystis* sp. PCC 6803 铁硫簇合成的主导系统。细菌中SUF系统被认为在氧化胁迫和缺铁胁迫下起重要作用(Nachin et al., 2001; Barras et al., 2005; Ayala-Castro et al., 2008)。SUF系统组装分3步。第1步, 由SufS和SufE组成的半胱氨酸脱硫酶复合体催化半胱氨酸脱硫反应, 生成丙氨酸并为铁硫簇合成提供1个硫原子, SufE可极大刺激SufS的活性, 因为它可以接受反应产生的硫原子。铁原子的来源目前未知。第2步, 铁和硫原子在支架蛋白SufBCD复合体上组装铁硫簇, 其中SufC含有ATP酶(ATPase)活性域, 而SufB能加速SufC对ATP的水解。支架蛋白复合物中SufB是真正组装铁硫簇的地方, 其能与SufE蛋白互动, 从SufE接受硫原子。第3步, 新组装的铁硫簇转移至铁硫蛋白前体, 或者与SufA结合被暂时储存。

对拟南芥的研究表明, 植物中SUF-like系统位于叶绿体, 主要组分和组装步骤与细菌中的SUF系统类似。第1步中提供硫原子的半胱氨酸脱硫酶AtNFS2 (SufS的同源蛋白) 已被鉴定, 其脱硫酶活性能通过与SufE的同源蛋白AtSufE1-3互作被激活。负责组装铁硫簇的支架蛋白复合物由AtSufB、AtSufC和AtSufD三个ABC (ATP-binding cassette) 家族蛋白组成。其

中AtSufB被认为是真正组装铁硫簇的组分,其具有ATP酶活性。最后,由AtSufA等转移蛋白将铁硫簇从支架蛋白转移至铁硫蛋白前体。

植物SUF系统中也有一些特有的铁硫簇组装蛋白,如SufE1、SufE2和SufE3。SufE1可能是NFS2(又称CPNIFS: Chloroplatic NifS-like protein)的激活因子(Ye et al., 2006), NFS2可催化半胱氨酸转化为丙氨酸和硫,及硒代半胱氨酸转化为丙氨酸和硒, SufE2和SufE3两个基因在花中特异性表达(Murthy et al., 2007)。最新研究发现, 2个拟南芥DnaJ蛋白DJA6和DJA5能通过其保守的半胱氨酸残基结合铁,并通过它们的J结构域与SufE1和SufC结合,促进铁结合到[Fe-S]簇中,进化分析发现二者在光合生物中高度保守(Zhang et al., 2021)。Yang等(2023)研究表明,有5种以上铁转运蛋白参与Fe通过叶绿体内膜进入叶绿体基质,但它们的具体功能尚不明确。

2.2 ISC系统

2.2.1 原核生物ISC合成系统

在大肠杆菌中,ISC系统的主要基因组成*iscRSUA-hscBA-fdx*基因簇,其中*iscRSUA*为操纵子, *IscR*编码该操纵子的负调控蛋白。IscR是含有[2Fe-2S]簇的转录因子,具有单个螺旋-转螺旋(helix-turn-helix, HT-H) DNA结合域(Schwartz et al., 2001)。在铁硫簇充足的情况下,含铁硫簇的IscR (Holo-IscR)能够抑制ISC基因的表达。而在铁硫簇缺乏时, Apo-IscR (无铁硫簇)与操纵序列解离,使ISC系统的基因得以表达;同时,在氧化胁迫下,其也能够与SUF基因的启动子结合激活其表达(Giel et al., 2013)。其它6个基因分别编码IscS (半胱氨酸脱硫酶)、IscU (框架蛋白)、IscA (铁硫簇或铁结合蛋白)、HscB (辅助分子伴侣)、HscA (分子伴侣)和FDX (铁氧还蛋白)。

与上述SUF系统类似,ISC合成途径也分3步。第1步,铁原子和硫原子在框架蛋白IscU上组装成铁硫簇,所需的硫原子由IscS催化半胱氨酸分解提供(Fli-nt, 1996),铁原子的来源尚无定论, IscA (Ding et al., 2004)和Fratxin (由CyaY编码) (Layer et al., 2006; Adinolfi et al., 2009)被认为可能是铁的供体。FDX则为铁硫簇合成提供电子(Xu and Møller, 2011)。研究人员普遍认为, IscU是铁硫簇组装的支架蛋白,其核心结构由5个 α 螺旋和3个反向平行的 β 折叠组成

(Ramelot et al., 2004)。在铁硫簇组装过程中, IscU与IscS不断互作和解离。当IscS与IscU互作时, IscS上的硫被转移至IscU上,使IscU由无序构象变成有序构象,铁和硫能够在IscU上结合成铁硫簇(Raulfs et al., 2008)。此外,有研究表明,使用连二亚硫酸盐(dithionite)作为电子供体,可检测到IscU二聚体上2个[2Fe-2S]簇耦合形成[4Fe-4S]簇(Chandramouli et al., 2007),但是该耦合过程的效率较低(Raulfs et al., 2008)。

第2步,在DnaK/DnaJ家族分子伴侣/辅助伴侣HscA和HscB帮助下,新组装的铁硫簇从IscU上释放,并被转移至铁硫蛋白前体。在此过程中, HscA的ATPase活性域可通过水解ATP获得能量,来改变自身底物结合域的构象,从而促进与IscU结合,加速铁硫簇的释放(Dutkiewicz et al., 2017)。HscB结合并稳定IscU的有序构象(Kim et al., 2009),有助于IscU与HscA互作,使分子伴侣和支架蛋白复合体更加稳定(Vickery and Cupp-Vickery, 2007)。遗传学研究发现, IscU蛋白上的LPPVK基序对于HscA和IscU的互作至关重要(Tapley et al., 2006)。当铁硫簇从IscU上释放后,会被转移至铁硫蛋白前体(Silberg et al., 2001)。例如, Reyda等(2009)研究表明,铁硫蛋白生物素合成酶(biotin synthase, BioB)通过形成HscA-BioB-IscU复合物完成铁硫簇的转移。

第3步,铁硫簇向铁硫蛋白前体的转移通常需要转运蛋白的帮助。大肠杆菌拥有多个转运蛋白,如IscA、SufA、ErpA、NfuA、GrxD和Mrp。目前,尚无证据表明这些转运蛋白具有目标蛋白选择性,似乎每个转运蛋白均能将铁硫簇转运至所有铁硫蛋白前体上。但这些蛋白并非同时表达,而是受到不同生长条件的控制(Baussier et al., 2020)。

2.2.2 真核生物ISC合成系统

与植物不同,酵母和哺乳动物无叶绿体,其ISC系统虽然定位于线粒体,但也为细胞质和细胞核的铁硫蛋白提供铁硫簇。ISC系统的某些中间产物能跨膜运输至线粒体外,与细胞质中的CIA系统合作完成铁硫簇的组装。因此,ISC系统对酵母和哺乳动物细胞的铁硫蛋白形成至关重要。

酵母ISC系统中,半胱氨酸脱硫酶复合体Nfs1-Isc11为铁硫簇组装的硫供体(Adam et al., 2006)。

Nfs1是细菌IscS的同源蛋白, 而IscU仅存在于真核生物中且高度保守, 其能够维持Nfs1蛋白的稳定性和酶活性(Adam et al., 2006; Balk and Pilon, 2011)。与细菌ISC系统类似, 铁原子的来源目前尚不明确。一些专家认为铁结合蛋白Yfh1/Frataxin (Cavadini et al., 2002)可能是铁的供体(Duby et al., 2002)。Babcock等(1997)和Mühlenhoff等(2002)研究表明, Yfh1在生物体内与Isu1-Nfs1相互作用, 其缺失会影响Isu1上铁硫簇的从头合成, 导致线粒体中铁积累, 上述结果表明Frataxin为铁硫蛋白合成所必需。

酵母中Isu1/Isu2是细菌ISC途径中IscU的同源蛋白, 起框架蛋白的作用。Ssq1和Jac1则是HscA和HscB的同源蛋白, 与细菌中的功能类似, Jac1通过与Isu1结合形成Jac1-Isu1复合物(Ciesielski et al., 2012), 并招募Ssq1蛋白与Isu1上保守的LPPVK基序结合。Ssq1蛋白的ATPase活性能被Jac1-Isu1激活, 在水解ATP产生的能量作用下, Isu1构象发生变化, 与[2Fe-2S]簇的结合变得疏松, 同时与Ssq1结合变紧密(Vickery and Cupp-Vickery, 2007)。与大肠杆菌不同, 酵母线粒体蛋白——单巯基谷氧还蛋白5 (monothiol glutaredoxin 5, Grx5)参与[2Fe-2S]的释放和转运(尽管也有[2Fe-2S]直接转移至受体蛋白上的报道(Braymer and Lill, 2017))。Grx5能与Ssq1和Isu1结合形成Isu1-Ssq1-Grx5复合体, 并从Isu1接受[2Fe-2S], 为线粒体内铁硫蛋白提供铁硫簇。在该过程中, Ssq1将ATP水解成ADP引起自身构象变化对铁硫簇的释放至关重要, 该构象改变能在核苷酸交换因子Mge1作用下恢复, 形成Ssq1与底物结合和释放循环(Dutkiewicz et al., 2017)。

除上述组装[2Fe-2S]簇的前期ISC系统外, 酵母线粒体还存在被称为“后期作用复合物”(late-acting complex)的机制负责[4Fe-4S]簇的合成。该复合物由Isa1-Isa2-Iba57组成, 除需要[2Fe-2S]簇为底物外, 与上述前期ISC系统并无其它联系(Mühlenhoff et al., 2011)。Brancaccio等(2014)在体外实验中曾发现[2Fe-2S]簇能从Grx5运送至Isa1-Isa2同源二聚体, 以依赖DTT的方式还原偶联形成[4Fe-4S]簇, 且该反应可在不含Iba57的复合物上进行。

铁硫簇组装的最后一步是将铁硫簇转移至目的蛋白形成铁硫蛋白。上述转运蛋白Grx5能将[2Fe-2S]簇运送至铁硫蛋白前体。[2Fe-2S]簇转变成[4Fe-4S]

簇后, P-loop核苷水解酶Ind1可与[4Fe-4S]簇短暂性结合, 之后将其运送至电子传递链复合体I的铁硫蛋白亚基。组装因子Nfu1也可结合1个[4Fe-4S]簇, 并将其转运至呼吸链复合体I、复合体II及硫辛酸合酶等靶蛋白(Tong et al., 2003)。另外一组铁硫簇载体蛋白Bol1和Bol3是Bol (BOLA)蛋白家族成员。Melber等(2016)和Uzarska等(2016)研究表明, Bol1和Bol3参与琥珀酸脱氢酶以及硫辛酸合成酶等线粒体[4Fe-4S]蛋白的形成。

植物ISC系统定位于线粒体。研究人员利用同源克隆与功能鉴定方法, 研究了许多重要的催化和调节蛋白因子, 发现植物线粒体ISC合成途径与酵母非常相似。拟南芥中第1步组装铁硫簇的过程中, Nfs1、IscU和Frataxin的同源蛋白AtNfs1、AtIscU以及AtFrataxin分别提供硫和铁, 并且在Isu1同源蛋白AtIsu1上组装铁硫簇。与酵母不同的是, 拟南芥中的支架蛋白Isu有3种, 除AtIsu1外还有AtIsu2和AtIsu3, 它们均含有铁硫簇结合所需的保守半胱氨酸残基(Léon et al., 2005)。其中Isu1在拟南芥中的表达量最高, 被认为起最主要作用, Isu2和Isu3则仅在花粉中表达(Armas et al., 2019)。第2步中, Ssq1和Jac1的同源蛋白AtHscA2和AtHscB之间存在相互作用, 且AtHscB能调节AtHscA2的ATP酶活性并帮助Isu1释放铁硫簇(Leaden et al., 2014)。另外, 在拟南芥中, 还鉴定出另外一个线粒体Hsp70蛋白AtHscA1 (AT4G37910)。Xu等(2009)研究表明, AtHscB和AtIsu1蛋白也可以激活AtHscA1的ATP酶, 这表明AtHscA1在线粒体的Fe-S簇生物发生中发挥作用。

第3步是将合成的铁硫簇转运至线粒体不同的铁硫蛋白前体上(图2), 如顺乌头酸酶、生物素合成酶以及电子传递链(electron transport chain, ETC)中的复合物I、II和III中的组分(Pedroletti et al., 2023)。拟南芥中的AtCIAF1 (复合体I组装因子1)能与复合物I的亚基TYKY互作, 在将[2Fe-2S]簇传递给该亚基的过程中发挥作用(Ivanova et al., 2019; López-López et al., 2022)。复合物II——植物琥珀酸脱氢酶(succinate dehydrogenase, SDH)由SDH3、SDH4和SDH2组成, 其中SDH2可与铁硫簇结合(Meyer et al., 2019)。在线粒体复合物III中, 目前尚无充分的证据表明其能接受铁硫簇, 但对人类的研究发现, HsLYRM7 (拟南芥直系同源基因AtLYRM)能够直接结合辅助伴侣蛋

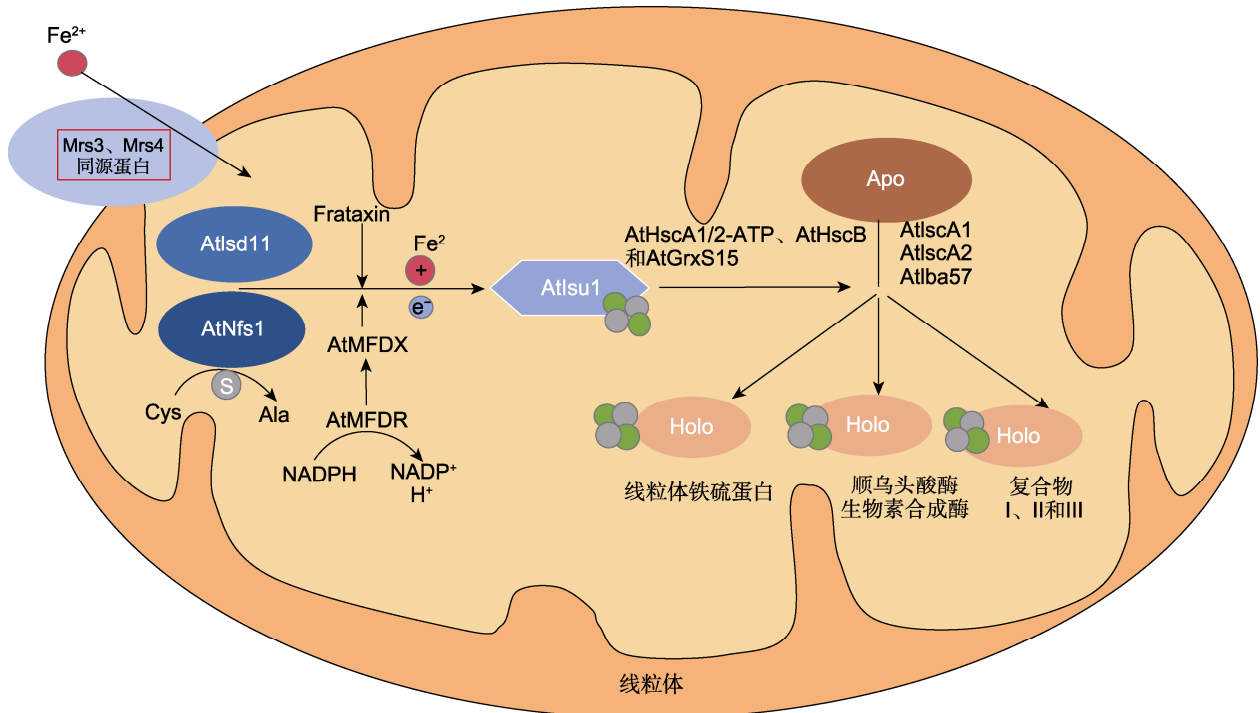


图2 拟南芥线粒体ISC合成途径模式图(参考Lill, 2009)

模式图参考自酵母线粒体ISC合成途径模型, 红色方框中的组分在拟南芥中尚未见文献报道。第1步中AtNfs1-AtIscD11复合物将半胱氨酸脱硫, Frataxin可能提供铁。未被鉴定的同源铁转运蛋白Mrs3和Mrs4可将胞质中的铁转运至线粒体与Frataxin结合, AtMFDR和AtMFDX可能帮助NADPH转移电子。铁和硫在AtIscU1上合成铁硫簇。第2步, AtHscA2和AtHscB与AtIscU1结合, 并且促进铁硫簇从AtIscU1上释放。第3步是将铁硫簇运送至不同的铁硫蛋白中, 如GrxS15、线粒体铁硫蛋白、顺乌头酸酶、生物合成酶以及电子传递链复合物I、II和III。部分铁硫蛋白转运需要铁硫簇组装因子1、组装因子2 (AtIscA1和AtIscA2)和组装因子AtIBA57参与。

Figure 2 Hypothetical model of the mitochondrial ISC biosynthetic pathway in *Arabidopsis thaliana* (adapted from Lill, 2009) The schematic diagram refers to the yeast mitochondrial ISC synthesis pathway model, and the components in the red box have not yet been reported in *Arabidopsis*. In the first step, the AtNfs1-AtIscD11 complex desulfurates cysteine, and Frataxin may provide iron. The unidentified homologous iron transport proteins Mrs3 and Mrs4 can transport iron from the cytoplasm to the mitochondria where it binds with Frataxin, whereas AtMFDR and AtMFDX may assist in electron transfer by NADPH. Iron and sulfur are synthesized into iron-sulfur clusters on AtIscU1. In the second step, AtHscA2 and AtHscB bind to AtIscU1, promoting the release of iron-sulfur clusters from AtIscU1. The third step involves transporting the iron-sulfur clusters to various iron-sulfur proteins, such as GrxS15, mitochondrial iron-sulfur proteins, fumarase, biosynthetic enzymes, and electron transport chain complexes I, II, and III. The transport of some iron-sulfur proteins requires the participation of iron-sulfur cluster assembly factors 1 and 2 (AtIscA1 and AtIscA2), and the assembly factor AtIBA57.

白HsHsc20, 并将HsHsc20/HsIscU引导至复合物III的Rieske铁硫蛋白亚基HsUQCRFS (Maio et al., 2017)。拟南芥中位于线粒体的铁硫簇转运蛋白NFU4和NFU5在体外铁硫簇重组过程中, 每个同源二聚体可以结合1个[4Fe-4S]簇, 也可从1个IscA1a/2同源二聚体接收其[4Fe-4S]簇(Azam et al., 2020)。除此之外, 研究人员推测铁硫簇还可以转移至谷氧还蛋白S15 (GrxS15)。目前有研究表明, 使用体内和体外方法可以检测到拟南芥GrxS15与IscA蛋白之间的相互作用。例如, 酵母双杂交和双分子荧光互补实验表明,

GrxS15可与3种植物线粒体蛋白IscA1a/1b/2相互作用。

2.3 CIA系统

CIA系统位于细胞质中, 首先在酵母中被发现。由于细胞质中无半胱氨酸脱硫酶, 因此该系统不是完整的系统, 需要线粒体ISC系统提供硫原子。在酵母中, CIA系统主要由8种蛋白组成, 分别是Cfd1、Nbp35、Nar1、Tah18、Dre2、Cia1、Cia2和Mms19。

CIA途径铁硫簇组装所需的硫来自线粒体ISC系

统产生的某种含硫化合物, 其由ABC (ATP binding cassette)转运蛋白Atm1转运至细胞质。铁来源于细胞质, 但具体来源尚无明确报道。2个含有P环的NTP酶(NTPase) Cfd1和Nbp35形成的四聚体被认为有支架蛋白的功能(Netz et al., 2007), 铁原子和硫原子在Cfd1-Nbp35四聚体上合成[4Fe-4S]簇。Tah18和Dre2提供所需电子(Netz et al., 2010)。

Nar1和Cia1在Cfd1-Nbp35支架蛋白复合物下游发挥作用, 参与铁硫簇的转移(Lill, 2009)。Nar1是一种位于细胞质的必需铁硫蛋白, 据报道可结合2个[4Fe-4S]簇, 其中之一是自身结构的一部分, 另一个可能通过与Nbp35互作由支架蛋白转移而来, 并能转移至其它铁硫蛋白前体上(Lezhneva et al., 2004; Yabe et al., 2008)。因此, 其既是铁硫簇的受体蛋白, 也是CIA系统的组成部分, 缺失会导致胞质中严重的铁硫簇合成缺陷(Balk et al., 2004)。CIA系统中[4Fe-4S]簇的释放同时也需要Cfd1协助(Balasubramanian et al., 2006)。Cia1是含有WD40重复结构域蛋白, 能与Nar1和Cfd1-Nbp35复合物相互作用, 促进铁硫簇的释放(Sharma et al., 2010)。

最近研究表明, 在酵母中Nar1通过与CIA靶向复合物CTC (CIA-targeting complex)互作, 将[4Fe-4S]簇转运至被CTC识别的靶标铁硫蛋白前体上。CTC是由Met18、Cia1以及Cia2组成的复合体, 能够特异性识别细胞质铁硫蛋白前体C末端保守的[LIM]-[DES]-[WF]-COO-三肽结构, 从而为前体蛋白递送铁硫簇。之前, 多数研究认为CIA系统仅催化成熟[4Fe-4S]簇蛋白, 但是Marquez等(2023)研究发现其也可催化成熟[2Fe-2S]簇蛋白。

Couturier等(2013)对拟南芥研究发现, 除Cfd1外, 已鉴定植物中所有已确定CIA成分的同源基因, 说明在真核生物中CIA途径高度保守, 植物的CIA合成机制与其它真核生物类似。铁硫簇合成所需的电子也由Tah18-Dre2同源复合物提供(Varadarajan et al., 2010)。由于无Cfd1, 植物中的Nbp35可能独自行使支架蛋白的功能, 以二聚体的形式完成对[4Fe-4S]簇的组装(Bych et al., 2008)。

3 线粒体铁硫簇蛋白对植物生长发育的影响

铁硫簇和铁硫蛋白在植物体内具有重要作用, 许多参

与铁硫簇组装与调控的基因功能缺失突变后常导致胚胎致死。然而也有功能降低的突变体能够存活, 但表现出一些生长或生化表型, 有利于人们了解铁硫簇组装机制及铁硫蛋白的功能。下面我们对植物线粒体ISC系统相关基因突变对植物生长发育等的影响进行总结(表1)。

3.1 Frataxin

Frataxin是核编码线粒体蛋白, 被认为在铁硫簇合成中提供铁原子。拟南芥*Frataxin*基因功能缺失突变体致死, 这说明该基因在植物生长发育过程中不可或缺。对3个具有*frataxin*表达缺陷的Salk突变体(SALK_021263、SALK_094203和SALK_122008, 分别命名为*atfh-1*、*atfh-2*和*atfh-3*)的研究结果表明, 敲低突变体*atfh-1*的*Frataxin*转录水平降至野生型的约1/4, 表达的蛋白含量较野生型减少约50%。该突变体表现出植株生长迟缓、果实鲜重减少30%并且种子数量减少的表型, 而根、叶和花的形态无差异。*atfh-1*的乌头酸酶(aconitase, ACO)以及琥珀酸脱氢酶铁硫亚基(succinate dehydrogenase iron-sulfur subunit, SDH2-1)的活性下降, 二氧化碳同化率增加; 同时还表现出活性氧(reactive oxygen species, ROS)含量上升, ROS应激反应相关基因转录水平增加。该结果表明*Frataxin*为维持线粒体铁硫蛋白活性所必需(Busi et al., 2006)。*atfh-2*和*atfh-3*不能分离出纯合子, 杂合子始终包含25%的不育种子, 这说明*Frataxin*的破坏会导致合子或早期胚胎致死, *AtFrataxin*可能在早期种子发育中发挥重要作用(Busi et al., 2006)。Busi等(2004)在通过酵母*frataxin*缺失突变体互补来评估*AtFrataxin*的功能时, 发现其可能参与植物线粒体的呼吸和应激反应。此外, Martin等(2009)研究发现, *AtFH-1* (SALK_122008)突变体显示出毛茸根表型, 线粒体中铁含量增加且具有较高的NO水平, 这表明*Frataxin*缺乏会导致氧化胁迫。

3.2 Nfs1

半胱氨酸脱硫酶Nfs1在植物线粒体铁硫簇的生物合成过程中为铁硫簇提供硫原子(Stehling and Lill, 2013)。拟南芥中, *AtNfs1*过表达株系表现出发育异常, 包括新叶的扇形边缘、杂乱的花序及莲座叶和尾状叶腋下腋芽发育明显增强。导致这些表型的原因可

表1 拟南芥中参与线粒体[Fe-S]簇组装基因的突变等位基因的表型**Table 1** Phenotypes of mutant alleles involved in mitochondrial [Fe-S] cluster assembly genes in *Arabidopsis thaliana*

基因	突变类型	生长表型	参考文献
<i>Frataxin</i>	<i>SALK_021263</i>	生长迟缓、果实鲜重降低且种子数减少	Busi et al., 2006
	<i>SALK_094203</i>	部分种子不育	Busi et al., 2004
	<i>SALK_122008</i>	部分种子不育, 毛绒根	Martin et al., 2009
<i>ISU1</i>	过表达	提升铁的富集能力	Song et al., 2022
	RNAi	茎细, 植株矮小	Frazzon et al., 2007
	<i>SALK_006332</i>	植株矮小	Frazzon et al., 2007
<i>NFS1</i>	过表达	新叶扇形边缘、杂乱花序、莲座叶和尾状叶腋下的腋芽增多, 对病菌的抗性增强	Frazzon et al., 2007 Fonseca et al., 2020
<i>HscB</i>	<i>SALK_099684</i>	根的铁吸收水平降低, 铁在枝叶中积累	Leaden et al., 2016
	<i>SALK_085159</i>	茎部显示出无蜡状表型, 具有光滑的外表	Xu et al., 2009
<i>HscA1</i>	<i>SALK_081383</i> , <i>SALK_081385</i> , <i>SALK_128982</i> 和 <i>SALK_140494</i>	茎短, 莲座叶变小	Wei et al., 2019
<i>HscA2</i>	<i>SAIL_354_E09</i> , <i>SAIL_302_G07</i> 和 <i>HscA2m</i> 点突变	无明显表型, 对外源脯氨酸具有抗性	Wei et al., 2019; Zhang et al., 2025
<i>GrxS15</i>	<i>SALK_112767</i> , <i>GrxS15^{amiR}</i> , <i>SALK_112767C</i> , <i>GK-837C05</i> 和 <i>SAIL_431_H03</i>	根短, 莲座叶变小, 根尖呼吸速率降低, 对砷胁迫的抗性增强, 早期胚胎致死	Moseler et al., 2015; Ströher et al., 2016
<i>SSR1</i>	<i>FLAG_356A08</i> 和 <i>FLAG_571A02</i>	根生长受到抑制	Feng et al., 2025

能是*Nfs1*影响植物激素的生物合成。催化脱落酸(abscisic acid, ABA)和生长素(auxin)合成最后一步的醛氧化酶(aldehyde oxidase, AO)是铁硫蛋白。因此, *AtNfs1*表达改变会影响AO的酶活。与此相对应, *Nfs1*表达减弱的转基因植物中AO活性大幅降低, 进一步说明*Nfs1*可能与植物激素的生物合成有关(Frazzon et al., 2007)。除对生长发育有影响外, 近年来研究发现, *Nfs1*在植物免疫应答上也发挥作用。烟草中沉默*Nfs1*的表达会损害烟草对非寄主细菌病原体的抗性, *Nfs1*过表达的转基因植株则显示出对病原菌的抗性, 以及多个防御相关基因的上调表达(Fonseca et al., 2020)。

3.3 Isu1

*Isu1*是线粒体ISC系统中的支架蛋白。Song等(2022)研究表明, 在拟南芥中过表达*Isu1*显著提升铁的富集能力, SDH和ACO活性显著提高, 增强了对铁缺乏的耐受性。原因可能是*Isu1*过表达使植物能在铁缺乏条件下更好地利用之前积累的铁, 以维持依赖铁的基本

代谢过程, 包括光合作用和关键铁硫蛋白活性(Song et al., 2022)。拟南芥过表达*Isu1*株系也会出现因腋芽发育增强而导致分枝增多的表型, 这可能是由于在过表达植株中激素(如吲哚乙酸(indole-3-acetic acid, IAA)或赤霉素(gibberellic acid, GA))的水平发生了变化, 导致腋芽发生失常(Frazzon et al., 2007)。然而, *AtIsu1*或*AtIsu2*的RNAi表达抑制株系具有较细的茎, 且植株通常比野生型小。在*AtIsu1*的T-DNA插入突变体中也观察到类似表型(Frazzon et al., 2007)。

3.4 HscB

*HscB*是ISC途径中的伴侣蛋白, 与*HscA2*一起参与支架蛋白ISU1上新合成的铁硫簇释放。*AtHscB*过表达导致铁吸收系统的激活和根系中铁的积累, 但未运输至地上部, 导致植物地上部的铁含量降低。*HscB*敲除突变体则呈现出相反的表型, 根系中的铁吸收水平降低, 但是会在枝叶中积累(Leaden et al., 2016)。在T-DNA插入突变体(*SALK_085159*)中发现, 除了影响铁的分布外, 植株中的*AtHscB*转录本严重下调,

不能检测到AtHscB蛋白。表型分析发现, 该突变体的茎部显示出无蜡质, 具有光滑的外表, 结实率低, 特定环境下还表现出不育性状, 表明HscB表达下调可能会导致表皮蜡质生物合成受限, 并影响能量代谢、蛋白质合成和正常的生殖过程(Xu et al., 2009)。

3.5 HscA1/2

在植物线粒体中共有2种HSP70蛋白, 即mtHSC70-1和mtHSC70-2 (又称为HscA1和HscA2) (Wei et al., 2019)。它们均已被证实参与线粒体的铁硫簇组装(Xu et al., 2009; Leaden et al., 2014)。Wei等(2019)研究表明, 拟南芥HscA1基因敲除株系呈现出严重的生长缺陷, HscA1突变后的植物体内ROS累积明显比野生型多, 可能是由于HscA1突变导致线粒体中细胞呼吸障碍, 破坏了线粒体氧化还原平衡。拟南芥中, HscA2和HscA1基因的相似度达78%, 但目前HscA2在植物中缺乏详细的报道, 其对于植物生长发育的影响也不明确。本研究组最新研究结果表明, 拟南芥HscA2蛋白发生的提高自身ATP酶活性的点突变, 也能提高突变体植株对外源脯氨酸处理导致的线粒体胁迫的耐受性(Zhang et al., 2025)。

3.6 GrxS15

谷氧还蛋白可催化蛋白的脱谷胱甘肽化/谷胱甘肽化反应或促进铁硫蛋白成熟。有研究表明, 谷氧还蛋白S15 (glutaredoxin S15, GrxS15)对拟南芥的生长发育至关重要。其在铁硫蛋白的生物合成中起关键作用, 特别是对于含有顺乌头酸酶的铁硫簇的协调和转移。当GrxS15功能受损时, 如GrxS15的T-DNA插入突变体SALK_112767C、GK-837C05和SAIL_431_H03, 会出现早期胚胎致死表型, 表明GrxS15为正常胚胎发育所必需(Moseler et al., 2015)。另外, 还有研究表明, 在GrxS15的T-DNA插入突变体grx4-1 (Salk_112767)和RNAi株系GrxS15^{amiR}中, GrxS15基因的转录水平分别降低至野生型的22%和10%。与野生型相比, grx4-1和GrxS15^{amiR}的根长变短, 分别为野生型的63%和18%。短日照条件下生长11天后, grx4-1和GrxS15^{amiR}的莲座叶面积分别为野生型的85%和19% (Ströher et al., 2016)。GrxS15^{amiR}根尖的呼吸速率显著低于野生型。Ströher等(2016)研究发现, 上述GrxS15突变株系由于铁硫簇转移受到影响, 间接

导致其更容易受到砷胁迫的伤害。

4 研究展望

铁硫簇对于铁硫蛋白的电子传递、催化活性及结构维持具有不可或缺的作用, 直接参与植物细胞的许多重要生物学过程, 如呼吸作用、光合作用、硫和氮同化、氨基酸和嘌呤代谢、植物激素和辅酶合成、DNA修复和翻译等。铁硫簇在植物细胞中的生物合成由3个系统完成, 分别是位于叶绿体为叶绿体铁硫蛋白提供铁硫簇的SUF系统、位于线粒体为线粒体和细胞质铁硫蛋白提供铁硫簇的ISC系统, 及与ISC系统合作为细胞质和细胞核铁硫蛋白提供铁硫簇的CIA系统。这些系统中的关键基因功能缺失失常导致突变体铁硫蛋白含量或活性受损, 阻碍植物的生长发育, 甚至引起死亡。

目前, 关于铁硫簇的研究多集中于正常生长条件下其合成组分的功能及调控机制。然而, 环境条件的改变也会影响铁硫簇合成系统的活性。例如, 细菌中, SUF系统被认为是胁迫下起主要作用的系统, 缺铁环境中, SUF系统相关基因的表达量增加, 帮助细菌通过利用不同的铁源来满足其对铁的需求。suf操纵子也可被H₂O₂感应的转录调节因子OxyR (Oxygen Radical Resistance Regulator)激活, 从而有助于细菌应对氧化胁迫(Xu and Møller, 2011)。

由于植物在其生活周期中不能移动, 故胁迫应答对其生存至关重要。杜康兮等(2018)和张悦婧等(2024)研究表明, 铁硫簇合成基因的表达可响应非生物胁迫。例如, 水稻(*Oryza sativa*)根系中Nfu2、GrxS16、HscA1、HscA2、HscA3和ATM3基因在铁毒性、氧化胁迫和一些重金属胁迫诱导下上调(Liang et al., 2014)。Song等(2014)对桃(*Amygdalus persica*)树幼苗的研究显示, 过量铁能诱导根系中铁硫簇组装基因Isd11、HscA1、HscB、Iba57和GrxS15等的表达; 盐胁迫则极大地抑制根系中Nfs1、Isu1、Nfu4、HscA2、HscA4和Ind1等基因的表达。铁缺乏条件下, 草莓(*Fragaria × ananassa*)幼苗根部Isu1基因的表达水平显著上调(Song et al., 2022)。Arabidopsis eFP Browser中的数据显示, 拟南芥ISC合成途径的一些关键基因的表达也受到多种非生物胁迫的调控。图3显示, 拟南芥根中AtIsu2的表达受到大部分非生物胁迫的诱导, 而地上部, AtHscA2的表达受到盐、渗

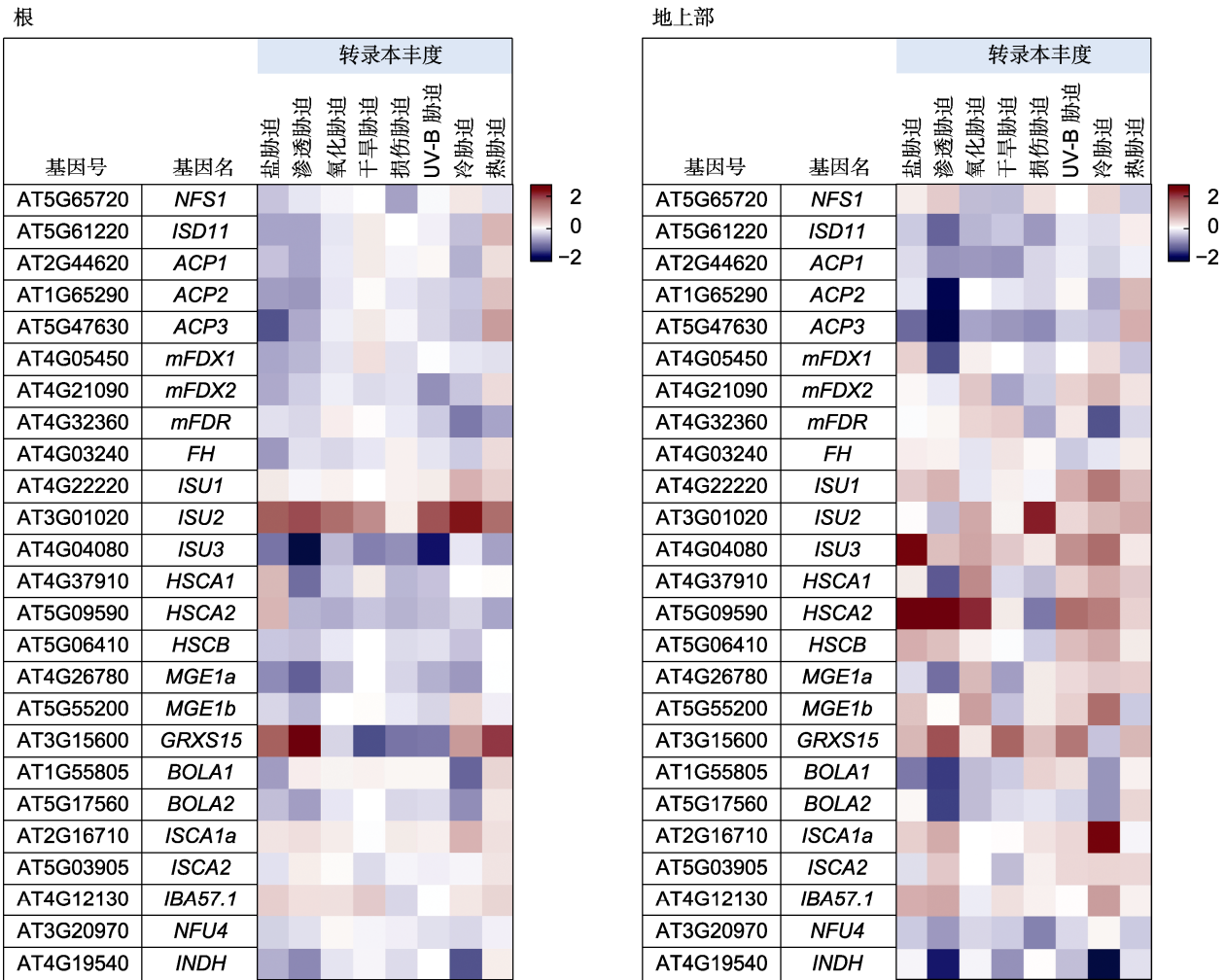


图3 拟南芥ISC合成途径相关基因在不同非生物胁迫下的表达热图

不同非生物胁迫下线粒体铁硫蛋白基因的表达热图，数据来源于*Arabidopsis* eFP Browser (<https://bar.utoronto.ca/efp/cgi-bin/efpWeb.cgi>)。颜色标记表示基因相对对照组的倍数关系。图中展示胁迫处理时间均为24小时。

Figure 3 Heatmap of gene expression related to the ISC synthesis pathway in *Arabidopsis thaliana* under various abiotic stresses. Heatmap of mitochondrial iron-sulfur protein gene expression under various abiotic stresses, with data sourced from the *Arabidopsis* eFP Browser (<https://bar.utoronto.ca/efp/cgi-bin/efpWeb.cgi>). The color markings indicate the fold change in gene expression relative to that in the control group. The time of stress treatment shown in the graph is 24 h for all the samples.

透和氧化等胁迫的诱导。这些结果表明，作为植物初级代谢的重要途径，及时适度地应答环境条件变化(转录或转录后水平)，对维持植物的生存与繁殖至关重要，且正在日益成为铁硫簇相关研究的重要方向。

此外，鉴定植物特有铁硫簇合成途径的重要组分也是目前铁硫簇研究的重点。虽然，对植物铁硫簇组装系统的研究取得了长足进步，但植物中许多铁硫簇合成关键基因的鉴定与功能分析普遍得益于细菌、酵母或哺乳动物同源基因的启发。基于遗传或生化分析数据从植物中鉴定特异的铁硫簇合成或调控元件的

研究尚有待深入。植物有其特殊的生存环境和生命周期特点，故很可能会有其特有的铁硫簇合成与调控机制。本研究组前期筛选到1个短根且植株矮小的拟南芥T-DNA插入突变体*ssr1-2*。*SSR1*编码1个植物特有的具有34个氨基酸的蛋白重复(tetratricopeptide repeat, TPR)结构域的线粒体蛋白(Zhang et al., 2015; Han et al., 2021)。通过进一步的遗传和生化分析，发现*SSR1*能与线粒体ISC途径的HSCA2和ISU1互作，并促进它们的亲和性。需要说明的是，*ssr1-2*中一些线粒体的铁硫蛋白活性或含量显著下降，同时表现出

对线粒体胁迫的超敏感表型; 并且 *SSR1* 的转录本水平能被盐和渗透胁迫诱导。这些结果暗示, *SSR1* 可能是植物特有的线粒体铁硫簇合成 ISC 系统的重要基因, 参与胁迫下对 ISC 系统功能的维持(未发表资料)。上述研究进展为人们深入理解植物特有铁硫簇的组装机制提供了新线索。

作者贡献声明

谢涛: 构思、撰写初稿和修改文章; 章一帆: 构思、作图及修改文章; 刘云辉: 作图; 游慧玉: 构思及查阅文献; 夏季奔奔: 修改文章; 马蓉和张春妮: 查阅文献; 华学军: 确定主题, 指导修改校订, 提供基金支持。

参考文献

- Adam AC, Bornhövd C, Prokisch H, Neupert W, Hell K (2006). The Nfs1 interacting protein Isd11 has an essential role in Fe/S cluster biogenesis in mitochondria. *EMBO J* **25**, 174–183.
- Adinolfi S, Iannuzzi C, Prischi F, Pastore C, Iametti S, Martin SR, Bonomi F, Pastore A (2009). Bacterial Frataxin CyaY is the gatekeeper of iron-sulfur cluster formation catalyzed by IscS. *Nat Struct Mol Biol* **16**, 390–396.
- Armas AM, Balparda M, Turowski VR, Busi MV, Pagani MA, Gomez-Casati DF (2019). Altered levels of mitochondrial NFS1 affect cellular Fe and S contents in plants. *Plant Cell Rep* **38**, 981–990.
- Ayala-Castro C, Saini A, Outten FW (2008). Fe-S cluster assembly pathways in bacteria. *Microbiol Mol Biol Rev* **72**, 110–125.
- Azam T, Przybyla-Toscano J, Vignols F, Couturier J, Rouhier N, Johnson MK (2020). [4Fe-4S] cluster trafficking mediated by *Arabidopsis* mitochondrial ISCA and NFU proteins. *J Biol Chem* **295**, 18367–18378.
- Babcock M, de Silva D, Oaks R, Davis-Kaplan S, Jiralerspong S, Montermini L, Pandolfo M, Kaplan J (1997). Regulation of mitochondrial iron accumulation by Yfh1p, a putative homolog of Frataxin. *Science* **276**, 1709–1712.
- Balasubramanian R, Shen GZ, Bryant DA, Golbeck JH (2006). Regulatory roles for IscA and SufA in iron homeostasis and redox stress responses in the cyanobacterium *Synechococcus* sp. strain PCC 7002. *J Bacteriol* **188**, 3182–3191.
- Balk J, Pierik AJ, Netz DJA, Mühlhoff U, Lill R (2004). The hydrogenase-like Nar1p is essential for maturation of cytosolic and nuclear iron-sulphur proteins. *EMBO J* **23**, 2105–2115.
- Balk J, Pilon M (2011). Ancient and essential: the assembly of iron-sulfur clusters in plants. *Trends Plant Sci* **16**, 218–226.
- Balk J, Schaedler TA (2014). Iron cofactor assembly in plants. *Annu Rev Plant Biol* **65**, 125–153.
- Barras F, Loiseau L, Py B (2005). How *Escherichia coli* and *Saccharomyces cerevisiae* build Fe/S proteins. *Adv Microb Physiol* **50**, 41–101.
- Baussier C, Fakroun S, Aubert C, Dubrac S, Mandin P, Py B, Barras F (2020). Making iron-sulfur cluster: structure, regulation and evolution of the bacterial ISC system. *Advances in Microbial Physiology: Advances in Agronomy* **76**, 1–39.
- Beinert H, Holm RH, Münck E (1997). Iron-sulfur clusters: nature's modular, multipurpose structures. *Science* **277**, 653–659.
- Brancaccio D, Gallo A, Mikolajczyk M, Zovo K, Palumaa P, Novellino E, Piccioli M, Ciofi-Baffoni S, Banci L (2014). Formation of [4Fe-4S] clusters in the mitochondrial iron-sulfur cluster assembly machinery. *J Am Chem Soc* **136**, 16240–16250.
- Braymer JJ, Lill R (2017). Iron-sulfur cluster biogenesis and trafficking in mitochondria. *J Biol Chem* **292**, 12754–12763.
- Busi MV, Maliandi MV, Valdez H, Clemente M, Zabaleta EJ, Araya A, Gomez-Casati DF (2006). Deficiency of *Arabidopsis thaliana* Frataxin alters activity of mitochondrial Fe-S proteins and induces oxidative stress. *Plant J* **48**, 873–882.
- Busi MV, Zabaleta EJ, Araya A, Gomez-Casati DF (2004). Functional and molecular characterization of the Frataxin homolog from *Arabidopsis thaliana*. *FEBS Lett* **576**, 141–144.
- Bych K, Netz DJA, Vigani G, Bill E, Lill R, Pierik AJ, Balk J (2008). The essential cytosolic iron-sulfur protein Nbp35 acts without Cfd1 partner in the green lineage. *J Biol Chem* **283**, 35797–35804.
- Cavadini P, O'Neill HA, Benada O, Isaya G (2002). Assembly and iron-binding properties of human Frataxin, the protein deficient in Friedreich ataxia. *Hum Mol Genet* **11**, 217–227.
- Chandramouli K, Unciuleac MC, Naik S, Dean DR, Huynh BH, Johnson MK (2007). Formation and properties of [4Fe-4S] clusters on the IscU scaffold protein. *Biochemistry* **46**, 6804–6811.

- Ciesielski SJ, Schilke BA, Osipiuk J, Bigelow L, Mulligan R, Majewska J, Joachimiak A, Marszalek J, Craig EA, Dutkiewicz R** (2012). Interaction of J-protein co-chaperone Jac1 with Fe-S scaffold Isu is indispensable *in vivo* and conserved in evolution. *J Mol Biol* **417**, 1–12.
- Couturier J, Touraine B, Briat JF, Gaymard F, Rouhier N** (2013). The iron-sulfur cluster assembly machineries in plants: current knowledge and open questions. *Front Plant Sci* **4**, 259.
- Dean DR, Bolin JT, Zheng LM** (1993). Nitrogenase metalloclusters—structures, organization, and synthesis. *J Bacteriol* **175**, 6737–6744.
- Ding HG, Clark RJ, Ding BJ** (2004). IscA mediates iron delivery for assembly of iron-sulfur clusters in IscU under the limited accessible free iron conditions. *J Biol Chem* **279**, 37499–37504.
- Du J, Li YC, Ren XY, Tan GQ, Lü JX** (2015). Mechanisms of iron-sulfur clusters assemble in eukaryotes and related diseases. *Chin J Cell Biol* **37**, 1323–1333. (in Chinese)
杜璟, 李艳纯, 任雪营, 谭国强, 吕建新 (2015). 真核细胞中铁硫簇的组装机制及相关铁硫蛋白疾病. 中国细胞生物学学报 **37**, 1323–1333.
- Du KX, Shen WH, Dong AW** (2018). Advances in epigenetic regulation of abiotic stress response in plants. *Chin Bull Bot* **53**, 581–593. (in Chinese)
杜康兮, 沈文辉, 董爱武 (2018). 表观遗传调控植物响应非生物胁迫的研究进展. 植物学报 **53**, 581–593.
- Duby G, Foury F, Ramazzotti A, Herrmann J, Lutz T** (2002). A non-essential function for yeast Frataxin in iron-sulfur cluster assembly. *Hum Mol Genet* **11**, 2635–2643.
- Dunkley TPJ, Hester S, Shadforth IP, Runions J, Weimar T, Hanton SL, Griffin JL, Bessant C, Brandizzi F, Hawes C, Watson RB, Dupree P, Lilley KS** (2006). Mapping the *Arabidopsis* organelle proteome. *Proc Natl Acad Sci USA* **103**, 6518–6523.
- Dutkiewicz R, Nowak M, Craig EA, Marszalek J** (2017). Fe-S cluster Hsp70 chaperones: the ATPase cycle and protein interactions. *Methods Enzymol* **595**, 161–184.
- Feng XJ, Hu Y, Xie T, Han HL, Bonea D, Zeng LJ, Liu J, Ying WH, Mu BN, Cai YY, Zhang M, Lu YL, Zhao RM, Hua XJ** (2025). Plant-specific cochaperone SSR1 affects root elongation by modulating the mitochondrial iron-sulfur cluster assembly machinery. *PLoS Genet* **21**, e1011597.
- Flint DH** (1996). *Escherichia coli* contains a protein that is homologous in function and N-terminal sequence to the protein encoded by the *nifS* gene of *Azotobacter vinelandii* and that can participate in the synthesis of the Fe-S cluster of dihydroxy-acid dehydratase. *J Biol Chem* **271**, 16068–16074.
- Fonseca JP, Lee HK, Boschiero C, Griffiths M, Lee S, Zhao P, York LM, Mysore KS** (2020). Iron-sulfur cluster protein NITROGEN FIXATION S-LIKE1 and its interactor FRATAXIN function in plant immunity. *Plant Physiol* **184**, 1532–1548.
- Frazzon APG, Ramirez MV, Warek U, Balk J, Frazzon J, Dean DR, Winkel BSJ** (2007). Functional analysis of *Arabidopsis* genes involved in mitochondrial iron-sulfur cluster assembly. *Plant Mol Biol* **64**, 225–240.
- Garcia PS, D'Angelo F, Ollagnier De Choudens S, Dusouchaud M, Bouveret E, Gribaldo S, Barras F** (2022). An early origin of iron-sulfur cluster biosynthesis machineries before earth oxygenation. *Nat Ecol Evol* **6**, 1564–1572.
- Giel JL, Nesbit AD, Mettert EL, Fleischhacker AS, Wanta BT, Kiley PJ** (2013). Regulation of iron-sulphur cluster homeostasis through transcriptional control of the Isc pathway by [2Fe-2S]-IscR in *Escherichia coli*. *Mol Microbiol* **87**, 478–492.
- Han HL, Liu J, Feng XJ, Zhang M, Lin QF, Wang T, Qi SL, Xu T, Hua XJ** (2021). SSR1 is involved in maintaining the function of mitochondria electron transport chain and iron homeostasis upon proline treatment in *Arabidopsis*. *J Plant Physiol* **256**, 153325.
- Huang X, Zeng J, Wang M, Liu JS, Qiu GZ** (2008). Research progress on structure, function, and biosynthesis of iron-sulfur cluster. *Prog Mod Biomed* **8**, 944–947, 951. (in Chinese)
黄霞, 曾嘉, 王敏, 柳建设, 邱冠周 (2008). 铁硫簇的结构、功能及生物合成研究进展. 现代生物医学进展 **8**, 944–947, 951.
- Ivanova A, Gill-Hille M, Huang SB, Branca RM, Kmiec B, Teixeira PF, Lehtiö J, Whelan J, Murcha MW** (2019). A mitochondrial LYR protein is required for complex I assembly. *Plant Physiol* **181**, 1632–1650.
- Jacobson MR, Cash VL, Weiss MC, Laird NF, Newton WE, Dean DR** (1989). Biochemical and genetic analysis of the *nifUSVWZM* cluster from *Azotobacter vinelandii*. *Mol Gen Genet* **219**, 49–57.
- Kim JH, Füzéry AK, Tonelli M, Ta DT, Westler WM, Vickery LE, Markley JL** (2009). Structure and dynamics of the iron-sulfur cluster assembly scaffold protein IscU and its interaction with the cochaperone HscB. *Biochemistry* **48**, 6062–6071.
- Layer G, Ollagnier-de Choudens S, Sanakis Y, Fonte-**

- cave M** (2006). Iron-sulfur cluster biosynthesis: characterization of *Escherichia coli* CYaY as an iron donor for the assembly of [2Fe-2S] clusters in the scaffold IscU. *J Biol Chem* **281**, 16256–16263.
- Leaden L, Busi MV, Gomez-Casati DF** (2014). The mitochondrial proteins AtHscB and AtIsc1 involved in Fe-S cluster assembly interact with the Hsp70-type chaperon AtHscA2 and modulate its catalytic activity. *Mitochondrion* **19**, 375–381.
- Leaden L, Pagani MA, Balparda M, Busi MV, Gomez-Casati DF** (2016). Altered levels of AtHSCB disrupts iron translocation from roots to shoots. *Plant Mol Biol* **92**, 613–628.
- Léon S, Touraine B, Briat JF, Lobréaux S** (2005). Mitochondrial localization of *Arabidopsis thaliana* Isc Fe-S scaffold proteins. *FEBS Lett* **579**, 1930–1934.
- Lezhneva L, Amann K, Meurer J** (2004). The universally conserved HCF101 protein is involved in assembly of [4Fe-4S]-cluster-containing complexes in *Arabidopsis thaliana* chloroplasts. *Plant J* **37**, 174–185.
- Liang XJ, Qin L, Liu PW, Wang MH, Ye H** (2014). Genes for iron-sulphur cluster assembly are targets of abiotic stress in rice, *Oryza sativa*. *Plant Cell Environ* **37**, 780–794.
- Lill R** (2009). Function and biogenesis of iron-sulphur proteins. *Nature* **460**, 831–838.
- Lill R, Freibert SA** (2020). Mechanisms of mitochondrial iron-sulfur protein biogenesis. *Annu Rev Biochem* **89**, 471–499.
- Lill R, Mühlhoff U** (2008). Maturation of iron-sulfur proteins in eukaryotes: mechanisms, connected processes, and diseases. *Annu Rev Biochem* **77**, 669–700.
- López-López A, Keech O, Rouhier N** (2022). Maturation and assembly of iron-sulfur cluster-containing subunits in the mitochondrial complex I from plants. *Front Plant Sci* **13**, 916948.
- Lu Y** (2018). Assembly and transfer of iron-sulfur clusters in the plastid. *Front Plant Sci* **9**, 336.
- Maio N, Kim KS, Singh A, Rouault TA** (2017). A single adaptable cochaperone-scaffold complex delivers nascent iron-sulfur clusters to mammalian respiratory chain complexes I–III. *Cell Metabol* **25**, 945–953.
- Malkin R, Rabinowitz JC** (1966). The reconstitution of clostridial ferredoxin. *Biochem Biophys Res Commun* **23**, 822–827.
- Marquez MD, Greth C, Buzuk A, Liu YX, Blinn CM, Beller S, Leiskau L, Hushka A, Wu K, Nur K, Netz DJA, Perlstein DL, Pierik AJ** (2023). Cytosolic iron-sulfur protein assembly system identifies clients by a C-terminal tripeptide. *Proc Natl Acad Sci USA* **120**, e2311057120.
- Martin M, Colman MJR, Gómez-Casati DF, Lamattina L, Zabaleta EJ** (2009). Nitric oxide accumulation is required to protect against iron-mediated oxidative stress in Frataxin-deficient *Arabidopsis* plants. *FEBS Lett* **583**, 542–548.
- Melber A, Na U, Vashisht A, Weiler BD, Lill R, Wohlschlegel JA, Winge DR** (2016). Role of Nfu1 and Bol3 in iron-sulfur cluster transfer to mitochondrial clients. *eLife* **5**, e15991.
- Meyer EH, Welchen E, Carrie C** (2019). Assembly of the complexes of the oxidative phosphorylation system in land plant mitochondria. *Annu Rev Plant Biol* **70**, 23–50.
- Moseler A, Aller I, Wagner S, Nietzel T, Przybyla-Toscano J, Mühlhoff U, Lill R, Berndt C, Rouhier N, Schwarzländer M, Meyer AJ** (2015). The mitochondrial monothiol glutaredoxin S15 is essential for iron-sulfur protein maturation in *Arabidopsis thaliana*. *Proc Natl Acad Sci USA* **112**, 13735–13740.
- Mühlhoff U, Richhardt N, Ristow M, Kispal G, Lill R** (2002). The yeast Frataxin homolog Yfh1p plays a specific role in the maturation of cellular Fe/S proteins. *Hum Mol Genet* **11**, 2025–2036.
- Mühlhoff U, Richter N, Pines O, Pierik AJ, Lill R** (2011). Specialized function of yeast Isa1 and Isa2 proteins in the maturation of mitochondrial [4Fe-4S] proteins. *J Biol Chem* **286**, 41205–41216.
- Murthy N, Ollagnier-de-Choudens S, Sanakis Y, Abdel-Ghany SE, Rousset C, Ye H, Fontecave M, Pilon-Smits EAH, Pilon M** (2007). Characterization of *Arabidopsis thaliana* SufE2 and SufE3: functions in chloroplast iron-sulfur cluster assembly and NAD synthesis. *J Biol Chem* **282**, 18254–18264.
- Nachin L, El Hassouni M, Loiseau L, Expert D, Barras F** (2001). SoxR-dependent response to oxidative stress and virulence of *Erwinia chrysanthemi*: the key role of SufC, an orphan ABC ATPase. *Mol Microbiol* **39**, 960–972.
- Netz DJA, Mascarenhas J, Stehling O, Pierik AJ, Lill R** (2014). Maturation of cytosolic and nuclear iron-sulfur proteins. *Trends Cell Biol* **24**, 303–312.
- Netz DJA, Pierik AJ, Stümpfig M, Mühlhoff U, Lill R** (2007). The Cfd1-Nbp35 complex acts as a scaffold for iron-sulfur protein assembly in the yeast cytosol. *Nat Chem Biol* **3**, 278–286.
- Netz DJA, Stümpfig M, Doré C, Mühlhoff U, Pierik AJ, Lill R** (2010). Tah18 transfers electrons to Dre2 in cytosolic iron-sulfur protein biogenesis. *Nat Chem Biol* **6**, 758–

765.

- Pedroletti L, Moseler A, Meyer AJ** (2023). Assembly, transfer, and fate of mitochondrial iron-sulfur clusters. *J Exp Bot* **74**, 3328–3344.
- Przybyla-Toscano J, Christ L, Keech O, Rouhier N** (2021). Iron-sulfur proteins in plant mitochondria: roles and maturation. *J Exp Bot* **72**, 2014–2044.
- Przybyla-Toscano J, Roland M, Gaymard F, Couturier J, Rouhier N** (2018). Roles and maturation of iron-sulfur proteins in plastids. *J Biol Inorg Chem* **23**, 567
- Qin L, Wang MH, Zuo J, Feng XY, Liang XJ, Wu ZG, Ye H** (2015). Cytosolic BolA plays a repressive role in the tolerance against excess iron and MV-induced oxidative stress in plants. *PLoS One* **10**, e0124887.
- Ramelot TA, Cort JR, Goldsmith-Fischman S, Kornhaber GJ, Xiao R, Shastry R, Acton TB, Honig B, Montelione GT, Kennedy MA** (2004). Solution NMR structure of the iron-sulfur cluster assembly protein U (IscU) with zinc bound at the active site. *J Mol Biol* **344**, 567–583.
- Raulfs EC, O'Carroll IP, Dos Santos PC, Unciuleac MC, Dean DR** (2008). *In vivo* iron-sulfur cluster formation. *Proc Natl Acad Sci USA* **105**, 8591–8596.
- Reyda MR, Fugate CJ, Jarrett JT** (2009). A complex between biotin synthase and the iron-sulfur cluster assembly chaperone HscA that enhances *in vivo* cluster assembly. *Biochemistry* **48**, 10782–10792.
- Rouault TA** (2012). Biogenesis of iron-sulfur clusters in mammalian cells: new insights and relevance to human disease. *Dis Model Mech* **5**, 155–164.
- Schwartz CJ, Giel JL, Patschkowski T, Luther C, Ruzicka FJ, Beinert H, Kiley PJ** (2001). IscR, an Fe-S cluster-containing transcription factor, represses expression of *Escherichia coli* genes encoding Fe-S cluster assembly proteins. *Proc Natl Acad Sci USA* **98**, 14895–14900.
- Sharma AK, Pallesen LJ, Spang RJ, Walden WE** (2010). Cytosolic iron-sulfur cluster assembly (CIA) system: factors, mechanism, and relevance to cellular iron regulation. *J Biol Chem* **285**, 26745–26751.
- Silberg JJ, Hoff KG, Tapley TL, Vickery LE** (2001). The Fe/S assembly protein IscU behaves as a substrate for the molecular chaperone Hsc66 from *Escherichia coli*. *J Biol Chem* **276**, 1696–1700.
- Song ZZ, Lin SZ, Fu JY, Chen YH, Zhang HX, Li JZ, Liang MX** (2022). Heterologous expression of *ISU1* gene from *Fragaria vesca* enhances plant tolerance to Fe depletion in *Arabidopsis*. *Plant Physiol Biochem* **184**, 65–74.
- Song ZZ, Yang Y, Xu JL, Ma RJ, Yu ML** (2014). Physiological and transcriptional responses in the iron-sulphur cluster assembly pathway under abiotic stress in peach (*Prunus persica* L.) seedlings. *Plant Cell Tissue Organ Cult* **117**, 419–430.
- Stehling O, Lill R** (2013). The role of mitochondria in cellular iron-sulfur protein biogenesis: mechanisms, connected processes, and diseases. *Cold Spring Harb Perspect Biol* **5**, a011312.
- Ströher E, Grassl J, Carrie C, Fenske R, Whelan J, Millar AH** (2016). Glutaredoxin S15 is involved in Fe-S cluster transfer in mitochondria influencing lipoic acid-dependent enzymes, plant growth, and arsenic tolerance in *Arabidopsis*. *Plant Physiol* **170**, 1284–1299.
- Takahashi Y, Tokumoto U** (2002). A third bacterial system for the assembly of iron-sulfur clusters with homologs in archaea and plastids. *J Biol Chem* **277**, 28380–28383.
- Tapley TL, Cupp-Vickery JR, Vickery LE** (2006). Structural determinants of HscA peptide-binding specificity. *Biochemistry* **45**, 8058–8066.
- Tong WH, Jameson GNL, Huynh BH, Rouault TA** (2003). Subcellular compartmentalization of human Nfu, an iron-sulfur cluster scaffold protein, and its ability to assemble a [4Fe-4S] cluster. *Proc Natl Acad Sci USA* **100**, 9762–9767.
- Uzarska MA, Nasta V, Weiler BD, Spantgar F, Ciofi-Baffoni S, Saviello MR, Gonnelli L, Mühlhoff U, Banci L, Lill R** (2016). Mitochondrial Bol1 and Bol3 function as assembly factors for specific iron-sulfur proteins. *eLife* **5**, e16673.
- Van V, Brown JB, O'Shea CR, Rosenbach H, Mohamed I, Ejimogu NE, Bui TS, Szalai VA, Chacón KN, Span I, Zhang FL, Smith AT** (2023). Iron-sulfur clusters are involved in post-translational arginylation. *Nat Commun* **14**, 458.
- Varadarajan J, Guilleminot J, Saint-Jore-Dupas C, Piégu B, Chabouté ME, Gomord V, Coolbaugh RC, Devic M, Delorme V** (2010). *ATR3* encodes a diflavin reductase essential for *Arabidopsis* embryo development. *New Phytol* **187**, 67–82.
- Vickery LE, Cupp-Vickery JR** (2007). Molecular chaperones HscA/Ssq1 and HscB/Jac1 and their roles in iron-sulfur protein maturation. *Crit Rev Biochem Mol Biol* **42**, 95–111.
- Wächtershäuser G** (2006). From volcanic origins of chemotrophic life to bacteria, archaea and eukarya. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* **361**, 1787–1808.
- Wächtershäuser G** (1992). Groundworks for an evolution-

- nary biochemistry: the iron-sulphur world. *Prog Biophys Mol Biol* **58**, 85–201.
- Wang XK, Chen XD, Sun LH, Qian WQ** (2019). Canonical cytosolic iron-sulfur cluster assembly and non-canonical functions of DRE2 in *Arabidopsis*. *PLoS Genet* **15**, e1008094.
- Ward LM, Kirschvink JL, Fischer WW** (2016). Timescales of oxygenation following the evolution of oxygenic photosynthesis. *Orig Life Evol Biosph* **46**, 51–65.
- Wei SS, Niu WT, Zhai XT, Liang WQ, Xu M, Fan X, Lv TT, Xu WY, Bai JT, Jia N, Li B** (2019). *Arabidopsis* mtHSC70-1 plays important roles in the establishment of COX-dependent respiration and redox homeostasis. *J Exp Bot* **70**, 5575–5590.
- Wu QY, Lin JL, Liu JZ, Wang XF, Lim W, Oh M, Park J, Rajashekar CB, Whitham SA, Cheng NH, Hirschi KD, Park S** (2012). Ectopic expression of *Arabidopsis* glutaredoxin *AtGRXS17* enhances thermotolerance in tomato. *Plant Biotechnol J* **10**, 945–955.
- Xu XM, Lin H, Latijnhouwers M, Møller SG** (2009). Dual localized AtHscB involved in iron sulfur protein biogenesis in *Arabidopsis*. *PLoS One* **4**, e7662.
- Xu XM, Møller SG** (2011). Iron-sulfur clusters: biogenesis, molecular mechanisms, and their functional significance. *Antioxid Redox Signal* **15**, 271–307.
- Yabe T, Yamashita E, Kikuchi A, Morimoto K, Nakagawa A, Tsukihara T, Nakai M** (2008). Structural analysis of *Arabidopsis* CnfU protein: an iron-sulfur cluster biosynthetic scaffold in chloroplasts. *J Mol Biol* **381**, 160–173.
- Yang B, Xu CY, Cheng YT, Jia T, Hu XY** (2023). Research progress on the biosynthesis and delivery of iron-sulfur clusters in the plastid. *Plant Cell Rep* **42**, 1255–1264.
- Ye H, Pilon M, Pilon-Smits EAH** (2006). CpNifS-dependent iron-sulfur cluster biogenesis in chloroplasts. *New Phytol* **171**, 285–292.
- Zhang J, Bai ZC, Ouyang M, Xu XM, Xiong HB, Wang Q, Grimm B, Rochaix JD, Zhang LX** (2021). The DnaJ proteins DJA6 and DJA5 are essential for chloroplast iron-sulfur cluster biogenesis. *EMBO J* **40**, e106742.
- Zhang M, Wang CP, Lin QF, Liu AH, Wang T, Feng XJ, Liu J, Han HL, Ma Y, Bonea D, Zhao RM, Hua XJ** (2015). HSCA2 G87D point mutation enhances *Arabidopsis* proline tolerance via boosting mitochondrial Fe-S cluster assembly. *Plant J* **83**, 582–599.
- Zhang YF, Liu YH, Zhang CN, Xie T, Xia JBB, Ma R, Wang JY, You HY, Ma R, Wang JY, You HY, Ke LP, Hua XJ** (2025). A tetratricopeptide repeat domain-containing protein SSR1 located in mitochondria is involved in root development and auxin polar transport in *Arabidopsis*. *Plant Physiol Biochem* **224**, e109916
- Zhang YJ, Sang HT, Wang HQ, Shi ZZ, Li L, Wang X, Sun K, Zhang J, Feng HQ** (2024). Research progress of plant signaling in systemic responses to abiotic stresses. *Chin Bull Bot* **59**, 122–133. (in Chinese)
- 张悦婧, 桑鹤天, 王涵琦, 石珍珍, 李丽, 王馨, 孙坤, 张继, 冯汉青 (2024). 植物对非生物胁迫系统性反应中信号传递的研究进展. *植物学报* **59**, 122–133.
- Zuo J, Wu ZG, Li Y, Shen ZD, Feng XY, Zhang MY, Ye H** (2017). Mitochondrial ABC transporter ATM3 is essential for cytosolic iron-sulfur cluster assembly. *Plant Physiol* **173**, 2096–2109.

Research Progress on the Iron-sulfur Cluster Synthesis System and Regulation in Plant Mitochondria

Tao Xie, Yifan Zhang, Yunhui Liu, Huiyu You, Jibenben Xia, Rong Ma, Chunni Zhang, Xuejun Hua*

School of Life Sciences and Medicine, Zhejiang Sci-Tech University, Hangzhou 310018, China

Abstract Iron-sulfur [Fe-S] clusters, which act as cofactors for iron-sulfur proteins, are ubiquitously implicated in a diverse array of biological processes, such as photosynthesis, respiration, electron transport, and the biosynthesis of essential vitamins and cofactors. Their intracellular biogenesis is modulated by a suite of proteins that catalyze and regulate the process, with compartmentalization occurring within discrete subcellular compartments. Mitochondria, as the central organelles for cellular energy metabolism, harbor numerous key metabolic enzymes that are iron-sulfur proteins, necessitating the provision of iron-sulfur clusters by the mitochondrial assembly machinery, the iron-sulfur cluster (ISC). Advancements in research, particularly from bacteria and yeast systems, have facilitated significant strides in the identification and functional characterization of pivotal catalytic and regulatory proteins within the plant mitochondrial ISC system. Additionally, considerable progress has been made in the research of the role in iron-sulfur clusters in the plant growth and development. The elucidation of plant-specific components within the iron-sulfur cluster synthesis machinery and the mechanisms by which this system responds to environmental stress are areas of growing interest. This manuscript provides a comprehensive review of the current state of research on the mechanism of iron-sulfur cluster synthesis in plants, with a particular focus on the mitochondrial ISC assembly system. It also provides a succinct synopsis of the role of key genes within the ISC system in plant growth and development, as well as their involvement in the response to abiotic stressors.

Key words iron-sulfur clusters, mitochondria, ISC system, plants, stress response

Xie T, Zhang YF, Liu YH, You HY, Xia JBB, Ma R, Zhang CN, Hua XJ (2025). Research progress on the iron-sulfur cluster synthesis system and regulation in plant mitochondria. *Chin Bull Bot* **60**, 499–514.

* Author for correspondence. E-mail: xjhua@zstu.edu.cn

(责任编辑: 孙冬花)

通讯作者/团队简介

华学军, 教授, 分别于北京大学、中国农业科学院和比利时根特大学获学士、硕士和博士学位; 经历加拿大多伦多大学博士后, 加拿大卡尔加里大学高级研究助理, 2005年入选中国科学院“百人计划”, 2018年聘为浙江理工大学医学院教授, 专注于植物发育与逆境应答领域科学研究。主持和参加多项国家自然科学基金面上项目、973项目、863项目、转基因专项、科技部国际合作项目等。在 *Proc Natl Acad Sci USA*、*PLoS Genetics*、*Plant Physiology*、*Plant Journal*、*Plant Biotechnology Journal*、*Plant Physiology & Biochemistry* 和 *Plant & Cell Physiology* 等国际知名学术期刊发表论文 80 余篇。授权国家发明专利 5 项。培养硕士和博士 30 余名。

植物抗逆分子机制研究团队聚焦拟南芥和番茄等逆境生物学, 利用遗传学、表观遗传学和生理生化等手段, 阐明植物响应非生物胁迫(干旱和高盐等)的分子机制与遗传调控网络, 并探索其在提高作物抗逆能力方面的应用。重点挖掘胁迫响应基因(如转录因子、转运蛋白)的功能验证与通路解析; 深入解析 ROS 和钙信号等介导的胁迫感知与传递机制, 尤其是在基因转录对盐胁迫记忆的表现遗传学机理、线粒体功能稳态及铁硫簇合成代谢对逆境胁迫响应等方面取得重大研究成果。