

耐辐射球菌不存在经典的 SOS 反应

周庆 陈微微 张新觉 徐虹 徐步进 华跃进*

(浙江大学原子核农业科学研究所, 杭州 310029; 浙江大学沃森基因组研究院, 杭州 310008. * 联系人, E-mail: yjhua@zju.edu.cn)

摘要 LexA和RecA在大肠杆菌经典的SOS反应过程中起关键作用. LexA作为转录抑制因子控制着包括 *recA*在内许多基因DNA损伤后的诱导表达. 以前的研究表明, 耐辐射球菌中单独LexA1 和LexA2 都不参与RecA的诱导表达. 构建了耐辐射球菌*lexA1*和*lexA2*基因的双突变. 研究结果显示, 与野生型和两个单突变体相比, *lexA1*和*lexA2*基因双突变明显降低了耐辐射球菌的生长速度, 增加了耐辐射球菌对紫外线辐照和过氧化氢氧化胁迫的抗性. 在正常生长情况下, 双突变并没有使耐辐射球菌细胞内RecA本底表达量明显上升, 而是和野生型和两个单突变体中的RecA蛋白水平一致. 这表明LexA1+LexA2 不参与对RecA蛋白诱导表达的调控. 进一步的DNA芯片数据显示, LexA1 和LexA2 参与了包括细胞分裂、蛋白合成、抗氧化和转录调控等许多分子机制的调控过程. 以上结果表明, 耐辐射球菌并不具有经典的SOS反应, 它应该利用一种新的分子机制来调控DNA损伤诱导蛋白的诱导表达过程.

关键词 LexA 双突变 RecA 芯片 调控

耐辐射球菌对 γ 射线、紫外线、过氧化氢、干燥和其他一些DNA损伤因子都具有很高的抗性^[1-3], 这种极端抗性被认为是由于耐辐射球菌具有一套高效的DNA损伤修复系统^[4]. 在DNA损伤方面, 5000 Gy γ 射线可以在耐辐射球菌每个基因组中产生大约 200 多个DNA双链片段, 大于 3000 个DNA单链片段和超过 1000 个碱基损伤位点^[5]. 在这些DNA损伤当中, 双链DNA断裂对于细胞的生存是最致命的. 耐辐射球菌可以在数小时内把这些DNA损伤全部修复, 形成一个完整的有功能的基因组. 这个修复过程并不影响耐辐射球菌的生存, 也不产生任何基因突变^[6,7]. 同源重组负责DNA双链断裂的修复, 而且这个过程需要RecA蛋白的参与^[2,3,8,9]. 到目前为止, 耐辐射球菌中RecA蛋白诱导表达的分子调控机制还没有阐明.

在大肠杆菌中, SOS反应负责RecA和其他SOS蛋白的诱导表达. 当DNA受到损伤时, RecA变成一种有活性的状态, 从而促进LexA蛋白的自裂解, 导致包括RecA和LexA在内的大约30个SOS蛋白被诱导表达^[10-12]. 到目前为止, 我们仍然不知道耐辐射球菌是否存在一个SOS类似反应, 从而调控那些SOS蛋白的诱导表达. Narumi等人^[12]的研究表明, 耐辐射球菌LexA1 (DRA0344)不参与调控RecA蛋白的DNA损伤

后的诱导表达, 但是RecA仍然是LexA1 蛋白的自裂解所必须的蛋白酶辅助因子. 另外, 耐辐射球菌基因组还编码一个LexA类似蛋白(LexA2, 其基因登录号为DRA0074). 本室对LexA2 蛋白功能的研究发现, LexA2 也不参与RecA蛋白的诱导表达, 而且它的自裂解能力也必须有RecA的辅助^[13]. 既然耐辐射球菌具有两个有功能的LexA蛋白, 而且两个蛋白单独都不调控RecA的诱导表达, 那么是否这两个LexA蛋白彼此有补偿功能或者两个的确都不参与对RecA表达的诱导调控?

为了阐明上面的疑问, 本研究构建了 *lexA1* 和 *lexA2* 基因的双突变体, 并研究了他们可能的生物学功能. 实验结果表明, 耐辐射球菌 LexA1+LexA2 不参与 RecA 的诱导表达, 但是它们一起参与了对包括细胞分裂、蛋白合成、抗氧化和转录调控等一系列过程的调控.

1 材料与方法

() 菌株、质粒及生长条件. 本研究中涉及的所有菌株和质粒见表 1. 大肠杆菌的 DH5 α 菌株 37 培养于 LB 液体培养基(1%蛋白胨, 0.5%酵母粉和 1%

表 1 菌株与质粒

材料	描述	来源
----	----	----

2006-11-29 收稿, 2007-02-05 接受

国家重点基础研究发展计划(批准号: 2004CB719604)、国家杰出青年科学基金(批准号: 30425038)和国家自然科学基金重点项目(批准号: 30330020)资助

菌株		
大肠杆菌 DH5 α	质粒构建宿主菌	Invitrogen
耐辐射球菌 R1 菌株	ATCC13939	[14]
MA1	<i>lexA2</i> 突变体	本研究
MA2	<i>lexA1</i> 突变体	本研究
MDA	<i>lexA1</i> 和 <i>lexA2</i> 双突变体	本研究
质粒		
pMD-18-T	T-A 克隆载体	TaKaRa
pRADK	大肠杆菌-耐辐射球菌穿梭载体 带有耐辐射球菌 <i>groEL</i> 启动子	[15]
pKatCAT	pUC19 载体带有耐辐射球菌过 氧化氢酶 (<i>dr1998</i>)启动子和氯 霉素抗性基因	[16]

氯化钠)或者含 1.5%琼脂的 LB 固体培养基。所有耐辐射球菌 30 培养于 TGY 液体培养基(0.5%蛋白胨, 0.3%酵母粉和 0.1%葡萄糖)或者含有 1.5%琼脂的 TGY 固体培养基。抗生素在需要时以适当的浓度添加到培养基中: 氨苄青霉素, 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$; 卡那霉素, 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$; 氯霉素, 3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。

() 突变体的构建。耐辐射球菌 *lexA1* (dra0344)和*lexA2* (dra0074)基因的突变根据文献 [17] 描述的方法进行。首先, 长约 600 bp的*lexA1* 和*lexA2* 基因上游和下游片段分别从基因组中扩增出来; 其次, *lexA1* 基因的上游和下游片段酶切后与具有氯霉素抗性的片段相连接, *lexA2* 基因的上游和下游片段酶切后与具有卡那霉素抗性的片段相连接。再次, 把这两个连接产物克隆到pMD18-T载体中, 构建的质粒分别命名为pD*lexA1* 和pD*lexA2*。将质粒pD*lexA1* 线性化并转化到处于指数生长期的耐辐射球菌细胞中, 在含有 3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 氯霉素的TGY固体培养基上筛选具有卡那霉素抗性的重组突变体, 并用PCR验证。得到的 *lexA1* 基因的突变体命名为MA1。最后, 用线性化的 pD*lexA2* 转化处于感受状态的MA1 细胞。在含有 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 卡那霉素和 3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 氯霉素的固体培养基上筛选双突变, 并用PCR验证。得到的双突变被命名为 MDA。 *lexA2* 突变体MA2 用与MA1 同样的方法构建, 并用PCR验证。

() γ 射线和紫外线辐照以及过氧化氢处理下细胞生存率分析。不同胁迫情况下, 细胞生存率分析按照文献 [18]中的方法进行。耐辐射球菌培养到指数生长期后, 将其悬浮在磷酸缓冲液中, 在室温下用不同剂量的 γ 射线辐照处理。处理结束后, 稀释到合适浓度并均匀涂布在TGY固体培养基上培养。在紫外线辐照处理过程中, 将处于指数生长期的耐辐射球

菌细胞用磷酸缓冲液连续稀释到合适浓度后均匀涂布在TGY固体培养基上, 用不同的紫外线剂量进行辐照, 然后继续培养。指数生长期的细胞用不同浓度的过氧化氢处理 30 min, 然后稀释到适宜的浓度并涂布到TGY固体培养基上培养。以上 3 种处理均需孵育 3 d后进行菌落计数。

() 免疫印记分析。耐辐射球菌野生型 R1 和双突变体 MDA 培养到指数生长期后, 把培养液平分成 2 等份。一份菌液在不辐照的情况下放置 1 h, 另一份菌液用 2000 Gy γ 射线在室温下辐照 1 h。处理以后, 所有的细胞离心收集并在冰上超声破碎。13000 r/min 离心 15 min 去除细胞碎片。蛋白浓度由 Bradford 法测定, 蛋白上清进行 10% SDA-PAGE。电泳以后, 胶中的蛋白转移至硝酸纤维素膜上, 并与 1:1000 稀释的耐辐射球菌 RecA 多克隆抗体孵育。碱性磷酸酶偶联的抗兔 IgG 作为二抗。用大肠杆菌 GroEL 抗血清(Sigma)检测耐辐射球菌 GroEL 的含量作为上样量对照。

() DNA芯片分析。芯片实验中用到的耐辐射球菌都处于指数生长期。所有的实验步骤都按照文献 [19]中描述的方法进行。总RNA用TRIZOL试剂提取并用RNeasy小量制备柱子(QIAGEN, CA)纯化。RNA的质量通过测定它在 260 和 280 nm处的吸光值确定。探针根据文献 [20]的方法制备。来自于指数生长期并且未进行辐照处理的耐辐射球菌野生型R1 和双突变体RNA的探针与耐辐射球菌的芯片杂交。每个探针配对都有 3 次生物学重复。经过一系列的处理之后, 杂交的芯片用GenePix 4000B共聚焦激光显微镜扫描。用线性模型(Limma)对芯片数据进行标准化和统计分析 [21]。

2 实验结果与分析

2.1 *lexA1* 和 *lexA2* 双突变影响耐辐射球菌的生长

利用删除突变的方法, *lexA1* 和 *lexA2* 分别被卡那霉素抗性片段和氯霉素抗性片段取代(图 1(a))。突变体用基因组 PCR 进行验证。在野生型菌株 R1 中, PCR 扩增得到的片段长度分别是 1863 和 1923 bp, 与正常的 *lexA1* 和 *lexA2* 基因的长度加上上游与下游各 600 bp 的长度一致; 在双突变体中, PCR 片段的大小分别是 2248 和 2114 bp, 分别与 *lexA1* 上下游片段加上氯霉素抗性片段的长度和 *lexA2* 上下游片段加上卡那霉素抗性片段的长度相对应(图 1(b))。从细胞的生

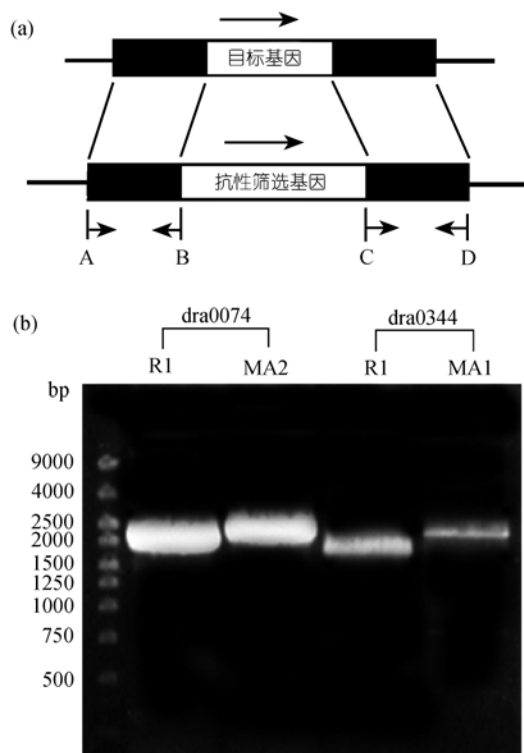


图1 耐辐射球菌 *lexA1* 和 *lexA2* 突变体的构建

(a) 基因突变的模式图; (b) 耐辐射球菌野生型 R1 与突变体 MA1 和 MA2 的基因组 PCR 验证

长速度来看,与野生型菌株 R1 和两个基因的单突变体相比, *lexA1* 和 *lexA2* 的双突变导致耐辐射球菌生长速度的显著降低。这两个基因的单突变并不影响耐辐射球菌的生长速率 [13,22], 两个基因的双突变却导致生长速度降低了 3 倍多(图 2)。

2.2 *lexA1* 和 *lexA2* 的双突变增加了耐辐射球菌对紫外线和过氧化氢处理的抗性

为了研究 *lexA1* 和 *lexA2* 在 DNA 损伤修复过程

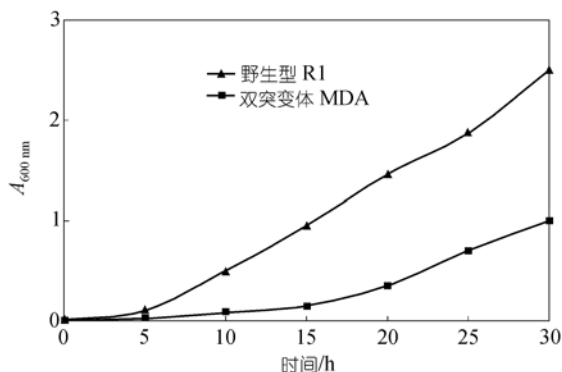


图2 耐辐射球菌双突变体 MDA 和野生型 R1 的生长曲线在不同的间隔时间点测定 $A_{600\text{ nm}}$ 值

中的可能功能,我们研究了 γ 射线、紫外线和过氧化氢处理对双突变菌株和野生型菌株 R1 生存率的影响。与野生型相比,这两个基因的双突变不影响耐辐射球菌对 γ 射线辐照的抗性(图 3(a))。有趣的是,与野生型相比,这两个基因的双突变却略微增加了耐辐射球菌对紫外线和过氧化氢处理的抗性(图 3(b)和(c))。然而,这两个基因的单突变都不影响耐辐射球菌对 γ 射线、紫外线和过氧化氢处理的抗性。

2.3 *LexA1+LexA2* 不参与 *RecA* 蛋白的诱导表达

以前的研究表明, *LexA1* 和 *LexA2* 单独都不参与 *RecA* 的诱导表达。为了研究 *LexA1* 和 *LexA2* 是否共同调控 *RecA* 的诱导表达,我们对双突变体和野生型细胞中 *RecA* 蛋白的表达水平进行了免疫印记分析。当细胞未受到辐照时,双突变体中 *RecA* 的表达水平与野生型细胞内的完全一致。这表明 *LexA1+LexA2* 不参与耐辐射球菌 *RecA* 蛋白的诱导表达。当细胞受到 2000 Gy γ 射线辐照后,由于 DNA 损伤的发生,双突变体和野生型细胞中 *RecA* 的表达水平提高了 2 倍(图 4)。

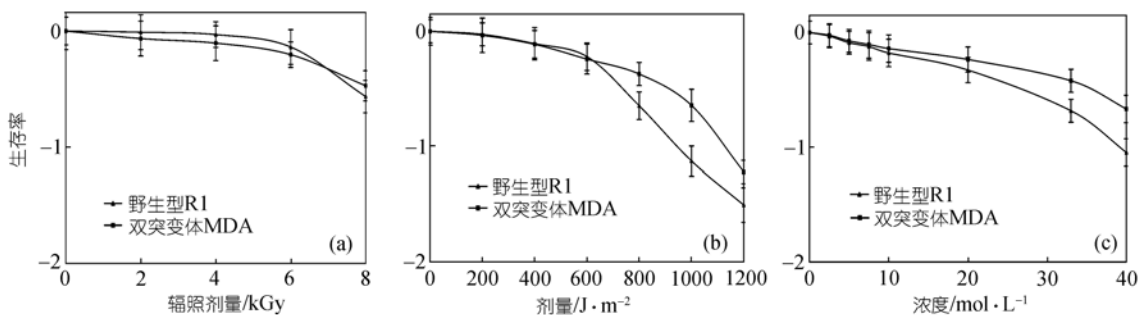


图3 耐辐射球菌野生型 R1 和双突变体 MDA 在各种胁迫处理下的生存率曲线

(a) 耐辐射球菌野生型 R1 和双突变体 MDA 在不同 γ 射线辐照剂量下的生存率曲线。(b) 耐辐射球菌野生型 R1 和双突变体 MDA 在不同紫外线辐照剂量下的生存率曲线。(c) 耐辐射球菌野生型 R1 和双突变体 MDA 在不同浓度过氧化氢处理下的生存率曲线。生存率数值为以 10 为底的对数值,为 3 次实验的平均值 \pm 标准误差

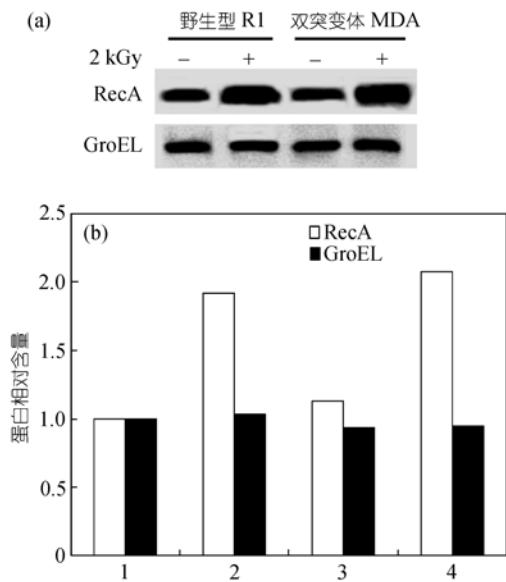


图 4 细胞内 RecA 和 GroEL 蛋白水平的变化

(a) 耐辐射球菌野生型 R1 和双突变体 MDA 在不辐照处理和用 2000 Gy γ 射线辐照 1 h 时用 RecA 抗体免疫印记分析. 每个孔的总上样量为 20 μ g, GroEL 的量作为上样对照. (b) 为(a)中 RecA 带的密度定量分析. 辐照前耐辐射球菌野生型 R1 中 RecA 蛋白带的密度定为 1

2.4 LexA1 和 LexA2 共同调控着许多代谢和调控途径

为了进一步阐明 LexA1 和 LexA2 的生物学功能, 我们研究了双突变和野生型细胞在正常生长状态下

基因转录谱的变化. 芯片数据显示, 在正常的非胁迫环境下, 与野生型细胞相比较, 双突变体中有 78 个基因的转录水平增加, 有 100 个基因的转录水平下降 (图 5). 与野生型细胞相比, 双突变体中与细胞分裂相关的 MinE 蛋白(DR0751)和一些蛋白合成相关蛋白的转录水平都不同程度地降低了. 这些实验结果与双突变导致的生长延滞表型相一致(表 2). 另外, 双突变导致一些与抗氧化相关的蛋白本底转录水平增加了大约 2 倍之多, 如过氧化物酶(DRA0145)、过氧化氢酶(DRA0146)和 C 末端带有 FABB 相似结构域的过氧化氢酶(DRA0259)(表 3). 这些结果正好解释了为什么双突变增加了耐辐射球菌对过氧化氢处理的抗性. 令人惊讶的是, 与野生型细胞相比, 作为大肠杆菌中 SOS 蛋白之一的耐辐射球菌 UvrA 蛋白的本底转录水平在双突变体中增加了 2 倍, 但其他在大肠杆菌中属于 SOS 反应的蛋白的转录水平没有任何变化. 作为一个操纵子的成员, CinA (DR2338)和 RNA 连接酶(DR2339)的转录水平分别增加了 2.1 和 1.8 倍, 但 RecA (DR2340)的转录水平却没有任何变化. 我们也发现, 3 个 HTH 转录因子的转录水平被这两个基因的突变所上调. 以上实验结果表明, LexA1 和 LexA2 仍然共同调控了一些途径而不参与调控耐辐射球菌

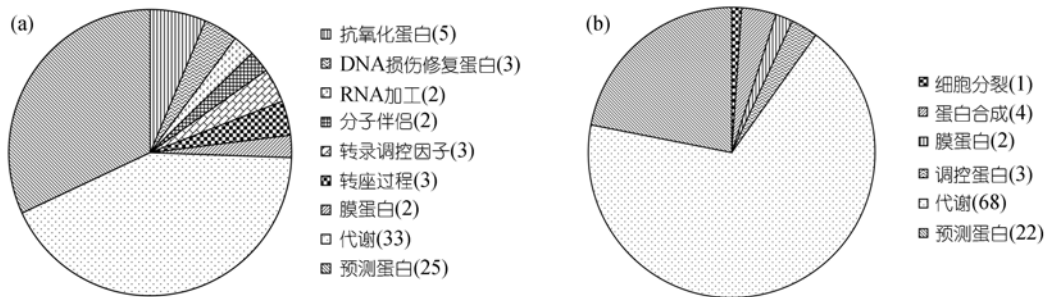


图 5 正常生长条件下, 野生型 R1 和双突变体 MDA 基因转录水平的比较分析

(a) 双突变体比野生型高表达的基因的功能分类及数目; (b) 野生型比双突变体中高表达的基因的功能分类及数目. 括号里的数字表示基因百分数

表 2 正常生长条件下野生型 R1 中比双突变体中高表达的部分基因

DR 号码	编码蛋白	平均值 ^{a)}	DR 号码	编码蛋白	平均值 ^{a)}
细胞分裂相关蛋白类			膜蛋白类		
DR0751	细胞分裂因子 MinE	2	DR0740	膜转运蛋白	2.1
蛋白合成相关蛋白类			DR1930	膜蛋白	3.2
DR0319	核糖体蛋白 L29	3.2	调控蛋白类		
DR2043	核糖体蛋白 L7/L12	2.8	DR0605	GGDEF 信号蛋白	2.1
DR2044	核糖体蛋白 L10	3.7	DRA0199	NODN 单胺氧化酶调控蛋白	2
DR2129	核糖体蛋白 L17	2.3	DRA0350	CheY 家族调控蛋白	2.6

a) 3 次重复实验的平均值

表3 正常生长条件下双突变体中比野生型 R1 高表达的部分基因

DR 号码	编码蛋白	平均值 ^{a)}	DR 号码	编码蛋白	平均值 ^{a)}
抗氧化蛋白类			RNA 代谢相关蛋白类		
DRA0145	过氧化物酶	2.8	DR1624	RNA 解螺旋酶	4.5
DRA0146	过氧化氢酶	2.8	DR2339	2'-5'RNA 连接酶	1.8
DRA0231	氧化还原酶	2.6	膜蛋白类		
DRA0259	C 末端带有 FABB 结构域的过氧化氢酶	2	DR0863	膜蛋白	1.9
DRC0034	辅酶 PQQ 合成蛋白	2.8	DR1370	与 MJ0687 相关的膜蛋白	2.5
DNA 损伤修复蛋白类			转录调控相关蛋白类		
DR1771	UvrA 蛋白	2	DR0997	HTH 转录因子	2.1
DR2338	CinA 蛋白	2.1	DR1422	HTH 转录调控因子	2
DRB0100	真核生物 DNA 连接酶 同源蛋白	2	DR2376	HTH 转录因子	2.1

a) 代表 3 次重复实验的平均值

的 SOS 反应。

3 讨论

细胞受到辐照后, 由于DNA的损伤会导致大量 SOS蛋白被诱导表达。这些DNA损伤诱导蛋白在耐辐射球菌的极端辐射抗性中起重要作用。到目前为止, 我们仍然不知道调控这个过程的具体分子机制是什么。在大肠杆菌中, SOS反应调控这些蛋白的诱导表达, 这个过程受到两个关键蛋白RecA和LexA的调控。当DNA受到损伤时, RecA变成活性状态并调控LexA的自裂解^[12]。与其他细菌不同, 耐辐射球菌不仅具有一个LexA1 蛋白(DRA0344)而且还具有一个LexA2 蛋白(DRA0074)^[23]。以前的研究发现, 耐辐射球菌LexA1 并不参与RecA蛋白的诱导表达, 但它的自裂解仍然需要RecA的协助^[12]。本室的研究也发现, 耐辐射球菌LexA2 蛋白也不参与RecA蛋白的诱导表达, 而是负责其他一些代谢途径的调控。耐辐射球菌LexA2 蛋白也具有和LexA1 一样的自裂解位点, 而且这个自裂解过程也是依赖RecA的^[13]。本研究对 *lexA1* 和 *lexA2* 双突变的性质进行了研究。实验结果表明, LexA1+LexA2 不参与耐辐射球菌RecA蛋白的诱导表达。这表明耐辐射球菌不具有像大肠杆菌那样的经典SOS反应, 而是利用一种不同于其他细菌的新机制来调控像RecA一样的DNA损伤诱导蛋白的诱导表达。Bonacossa de Almeida等人^[24]的研究发现, 与野生型细胞内的RecA本底表达水平相比, 耐辐射球菌 *recA* 突变菌株 *rec30* 中RecA蛋白的本底表达水平显著提高。在 *rec30* 的 *recA* 基因编码序列中有一个碱基发生了变化, 导致RecA蛋白第 224 位的甘氨酸变成了丝氨酸。这表明 RecA 也参与了它本身的诱导表达调控。2003年, 本室在一个耐辐射球菌

自然突变株中鉴定了一个新的基因 *pprI* (也叫做 *irrE*)^[25,26]。它作为一个调控下游DNA损伤修复和保护途径的总开关而起作用, 它也参与了RecA和PprA的辐照后诱导表达的调控过程^[25]。最近研究发现, 耐辐射球菌 *recX* 的突变也导致RecA蛋白本底表达水平的显著上升, 而且几乎和RecA诱导表达后的水平一样多^[27]。从以上实验结果可以推断, 耐辐射球菌中RecA诱导表达的分子机制肯定要比其他生物中的机制复杂得多, 而且, PprI, RecX和RecA本身都参与了 this 调控过程。

尽管LexA1 和LexA2 都不参与耐辐射球菌RecA蛋白的诱导表达调控过程, 我们的芯片数据显示有 178 个基因的转录受到LexA1 和LexA2 的共同调控, 而且, 受到两个基因共同调控的基因与受到单个基因调控的基因显著不同。Earl^[22]的研究显示, 在正常生长条件下, *lexA1* (*dra0344*)基因的突变导致 146 个转录本的转录水平明显上调。耐辐射球菌LexA1 控制的基因与大肠杆菌中SOS基因没有任何的重叠部分。我们以前的研究也显示, 耐辐射球菌LexA2 (DRA0074)也不参与DNA损伤修复过程, 而是参与了一些其他的代谢过程^[13]。在上调的 78 个基因中大部分是一些与代谢相关的基因和一些未知功能的预测基因。上调的基因中还包括了 5 个与抗氧化相关蛋白和 3 个与DNA损伤修复相关的蛋白, 这也就解释了为什么这两个基因的双突变导致了耐辐射球菌对紫外线和过氧化氢抗性略微增加。在 100 个下调的基因中大部分也是一些参与代谢的基因和一些未知功能的预测基因。而且这两个基因的双突变下调了许多与细胞分裂和蛋白合成相关的基因的转录。所以, 这两个基因的双突变体表现为比野生型和单突变体慢得多的生长表型。我们通常认为, *dr2338*, *dr2339* 和

dr2340 三个基因形成一个操纵子并且共同转录。我们发现,在双突变体中,dr2338 和 dr2339 的本底转录水平被上调而 dr2340 的转录水平没有发生任何变化。这进一步表明了耐辐射球菌 *recA* 基因(dr2340)具有自己的转录调控途径。对 RecA 的 DNA 损伤诱导表达机制的深入研究将有助于我们更好地理解耐辐射球菌的极端辐射。

致谢 感谢浙江大学辐照中心傅俊杰副研究员、赵小俊和孙志明老师在 γ 射线辐照处理方面给予的无私帮助。

参 考 文 献

- Minton K W. DNA repair in the extremely radioresistant bacterium *Deinococcus radiodurans*. *Mol Microbiol*, 1994, 66: 3856—3867
- Battista J R. Against all odds: The survival strategies of *Deinococcus radiodurans*. *Annu Rev Microbiol*, 1997, 51: 203—224[DOI]
- Battista J R, Earl A M, Park M J. Why is *Deinococcus radiodurans* so resistant to ionizing radiation? *Trends Microbiol*, 1999, 7: 362—365[DOI]
- Battista J R. DNA repair in *Deinococcus radiodurans*. In: Nickoloff J A, Hoekstra M F, eds. *DNA Damage and Repair*, Vol. . DNA repair in prokaryotes and lower eukaryotes. Totowa: Humana Press, 1998. 287—303
- Burrell A D, Feldschreiber P, Dean C J. DNA membrane association and the repair of double breaks in X-irradiated *Micrococcus radiodurans*. *Biochem Biophys Acta*, 1971, 247: 38—53
- Moseley B E, Mattingly A. Repair of irradiation transforming deoxyribonucleic acid in wild type and a radiation-sensitive mutant of *Micrococcus radiodurans*. *J Bacteriol*, 1971, 105: 976—983
- Cox M M, Battista J R. *Deinococcus radiodurans*: The consummate survivor. *Nat Rev Microbiol*, 2005, 3: 882—892[DOI]
- Daly M J, Minton K W. An alternative pathway of recombination of chromosomal fragments precedes *recA*-dependent recombination in the radioresistant bacterium *Deinococcus radiodurans*. *J Bacteriol*, 1996, 178: 4461—4471
- Jolivet E, Lecoite F, Coste G, et al. Limited concentration of RecA delays DNA double-strand break repair in *Deinococcus radiodurans* R1. *Mol Microbiol*, 2005, 59: 338—349[DOI]
- Walker G C. Mutagenesis and inducible responses to deoxyribonucleic acid damage in *Escherichia coli*. *Microbiol Rev*, 1984, 48: 60—93
- Kuzminov A. Recombinational repair of DNA damage in *Escherichia coli* and bacteriophage λ . *Microbiol Mol Biol Rev*, 1999, 63: 751—813
- Narumi I, Satoh K, Kikuchi M, et al. The LexA protein from *Deinococcus radiodurans* is not involved in RecA induction following γ irradiation. *J Bacteriol*, 2001, 183: 6951—6956[DOI]
- Sheng D H, Zheng Z G, Tian B, et al. LexA analog (dra0074) is a regulatory protein that is irrelevant to *recA* induction. *J Biochem (Tokyo)*, 2004, 136: 787—793
- Anderson A W, Norden H C, Cain R F, et al. Studies on a radio-resistant *micrococcus*. . Isolation, morphology, cultural characteristics, and resistance to gamma radiation. *Food Technol*, 1956, 10: 575—577
- 高冠军, 陆辉明, 黄丽芬, 等. 耐辐射球菌 DNA 修复开关基因 *ppr1* 缺陷性突变和功能补偿性突变株的建立. *科学通报*, 2005, 50(3): 232—237
- Funayama T, Narumi I, Kikuchi M, et al. Identification and disruption analysis of the *recN* gene in the extremely radioresistant bacterium *Deinococcus radiodurans*. *Mutat Res*, 1999, 435: 151—161
- Harris D R, Tanaka M, Saveliev S V, et al. Preserving genome integrity: The DdrA protein of *Deinococcus radiodurans* R1. *PLoS Biol*, 2004, 2: 1629—1639
- 周庆, 张新觉, 徐虹, 等. 耐辐射奇球菌 RadA 蛋白参与 DNA 损伤修复过程. *科学通报*, 2006, 51(20): 2381—2386
- He Q, Huang K H, He Z, et al. Energetic consequences of nitrite stress in *Desulfovibrio vulgaris Hildenborough*, inferred from global transcriptional analysis. *Appl Environ Microbiol*, 2006, 72: 4370—4381[DOI]
- Thompson D K, Beliaev A S, Giometti C S, et al. Transcriptional and proteomic analysis of a ferric uptake regulator (Fur) mutant of *Shewanella oneidensis*: Possible involvement of Fur in energy metabolism, transcriptional regulation, and oxidative stress. *Appl Environ Microbiol*, 2002, 68: 881—892[DOI]
- Smyth G K, Limma: Linear models for microarray data. In: Gentleman R, Carey V, Dudoit S, et al, eds. *Bioinformatics and Computational Biology Solutions using R and Bioconductor*. New York: Springer, 2005. 397—420
- Earl A M. Global expression analysis of *Deinococcus radiodurans*'s response to ionizing radiation: IrrE is a novel regulator of this response. Doctor Dissertation. Louisiana: Louisiana State University, 2003
- Makarova K S, Aravind L, Wolf Y I, et al. Genome of the extremely radiation-resistant bacterium *Deinococcus radiodurans* viewed from the perspective of comparative genomics. *Microbiol Mol Biol Rev*, 2001, 65: 44—79[DOI]
- Bonacossa de Almeida C, Coste G, Sommer S, et al. Quantification of RecA protein in *Deinococcus radiodurans* reveals involvement of RecA, but not LexA, in its regulation. *Mol Genet Genomics*, 2002, 268: 28—41[DOI]
- Earl A M, Mohundro M M, Mian I S, et al. The IrrE protein of *Deinococcus radiodurans* R1 is a novel regulator of *recA* expression. *J Bacteriol*, 2002, 184: 6216—6224
- Hua Y J, Narumi I, Gao G J, et al. Ppr1: A general switch responsible for extreme radioresistance of *Deinococcus radiodurans*. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 306: 354—360[DOI]
- Sheng D H, Liu R, Xu Z J, et al. Dual negative regulatory mechanisms of RecX on RecA functions in radiation resistance, DNA recombination and consequent genome instability in *Deinococcus radiodurans*. *DNA Repair (Amst)*, 2005, 4: 671—678