

耐辐射异常球菌抗氧化保护机制的研究进展

赵忠朝^{1,2}, 张玉秀¹, 周正富², 张 维², 陈 明^{2*}

1. 中国矿业大学(北京), 北京 100083;

2. 中国农业科学院生物技术研究所, 北京 100081

摘 要: 耐辐射异常球菌对氧化胁迫具有很强的应激与耐受机制,它能够有效地保护蛋白质免受氧化损伤及氧化产物对细胞的毒害作用。耐辐射异常球菌具有超强的抗氧化防御体系包括酶类与非酶类系统。其中锰复合物被认定为活性氧最有效的清除剂。同样耐辐射异常球菌中一系列保守蛋白对细胞进行清理及抗氧化保护作用,也增强了其 DNA、RNA 与蛋白质损伤的修复能力。本文主要针对耐辐射异常球菌中抗氧化防御系统进行概述,为耐辐射异常球菌的抗氧化机制在医学健康中的应用研究奠定基础。

关键词: 耐辐射异常球菌;氧化胁迫;活性氧;锰复合物;抗氧化防御系统

DOI:10.3969/j.issn.2095-2341.2013.02.06

Research Progress on Resistance and Tolerance Mechanisms Against Oxidative Stress of *Deinococcus radiodurans*

ZHAO Zhong-chao^{1,2}, ZHANG Yu-xiu², ZHOU Zheng-fu², ZHANG Wei², CHEN Ming^{2*}

1. China University of Mining & Technology (Beijing), Beijing 100083, China;

2. Biotechnology Research Institute, Chinese Academy of Agricultural Sciences, Beijing 100081, China

Abstract: *Deinococcus radiodurans* has strong resistance and tolerance mechanisms for oxidative stress, which protect proteins against oxidative damage and sanitize the cells against toxic oxidized products. The defence system against oxidative stress of *D. radiodurans* has nonenzymatic and enzymatic scavengers. The manganese-complexes is a member of nonenzymatic scavengers, which is identified as the most powerful ROS scavengers. *D. radiodurans* has conserved proteins for cellular cleansing and anti-oxidation protection, which enhance the capacities of *D. radiodurans* for prevention and repair of damage to DNA, RNA and proteins. This paper mainly summarized the defence system against oxidative stress in *D. radiodurans*, so as to provide references for the application of tolerance mechanisms for oxidative stress in medicine and public health.

Key words: *Deinococcus radiodurans*; oxidative stress; ROS; manganese complexes; defence system against oxidative stress

耐辐射异常球菌(*Deinococcus radiodurans*)作为迄今发现的最具辐射抗性的生物之一,其抵抗氧化胁迫对细胞大分子损伤的能力超过了目前已知的所有生物^[1~3]。氧化胁迫由新陈代谢、干燥及电离辐射等理化作用所产生的活性氧(reactive oxygen species, ROS)分子造成,会损伤蛋白质、脂类、核酸和糖类,还会造成细菌基因组双链 DNA 的断裂,从而导致各种代谢缺陷、老化、诱变甚至

是细胞死亡。耐辐射异常球菌中主要的活性氧有三类:羟基自由基($\text{OH}\cdot$)、超氧自由基($\text{O}_2^-\cdot$)和过氧化氢(H_2O_2)。耐辐射异常球菌对所有产生 ROS 的途径均有显著的抑制作用^[4],菌体内的抗氧化防御体系可以通过中和活性氧从而阻止蛋白氧化损伤减轻氧化胁迫。

羧基化是一种最为常见的蛋白氧化修饰,通常作为氧化胁迫的一种生物指标。蛋白质氧化损

收稿日期:2013-03-11; 接受日期:2013-03-20

基金项目:国家自然科学基金项目(31170105);国家转基因新品种培育重大专项(2011ZX08009-003);农业部公益性行业科研专项(201103007);国家 973 计划项目(2010CB126504)资助。

作者简介:赵忠朝,硕士研究生,研究方向抗逆微生物氧化修复机制。*通讯作者:陈 明,研究员,主要从事环境微生物的分子生物学研究。E-mail:chenmingbio@hotmail.com

伤的不断积累改变了其催化活性与互作能力,会造成细胞功能的破坏并最终导致细胞的死亡(图1)。总体来讲,蛋白质的羰基化水平可以用来评价氧化胁迫对蛋白造成的损伤程度,未经辐照处理与经辐照处理后的耐辐射异常球菌中羰基化的水平均比辐射敏感物种中的羰基化水平低^[5]。与大肠杆菌相比,耐辐射异常球菌的蛋白提取物分别对过氧化氢、羟基自由基、超氧化物具有30倍、大于17倍及高于6倍的清除能力^[6]。抗氧化的防御体系由酶促与非酶促清除剂组成,其中活性氧自由基的酶促清除能力由3种过氧化氢酶、4种超氧化物歧化酶、2种过氧化物酶及2种Dps蛋白所调节,而非酶促的清除方式包括类胡萝卜素、二价锰复合体以及吡咯喹啉醌等。本文着重对耐辐射异常球菌中抗氧化防御系统进行概述及探讨。

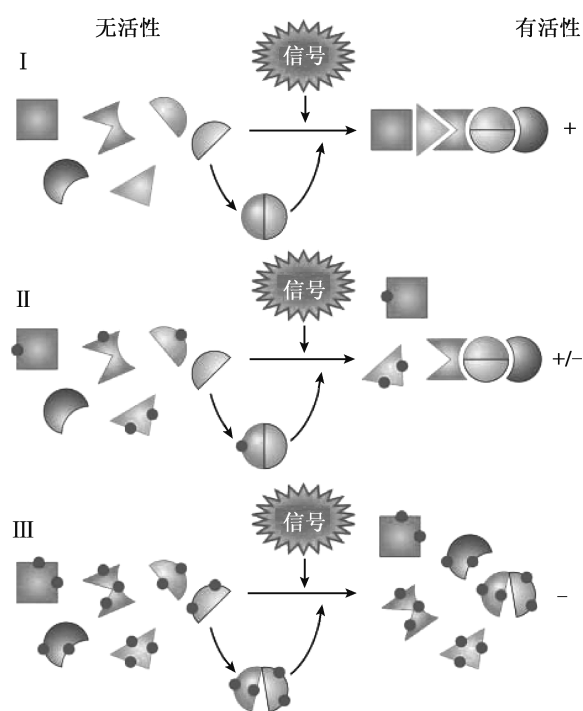


图1 羰基化对蛋白质活性的影响

Fig.1 Effect of carbonylation on protein activity.

注:蛋白网络结构图(I)与蛋白羰基化不断增多造成蛋白活性受到影响(II和III)。小圆点代表单个羰基。

1 抗氧化的酶促防御系统

1.1 过氧化氢酶与过氧化物酶

过氧化氢酶和过氧化物酶可以清除耐辐射异

常球菌中的过氧化氢,阻止过氧化氢对其造成损伤。耐辐射异常球菌编码3种过氧化氢酶,分别为KatE过氧化氢酶DR1998、DRA0259及真核过氧化氢酶DRA0146;2种过氧化物酶为细胞色素C过氧化物酶DRA0301和铁依赖型的过氧化物酶DRA0145^[7]。相比大肠杆菌,耐辐射异常球菌对过氧化氢具有更强的耐受能力,其在指数期及稳定期时过氧化氢酶的活性分别是大肠杆菌的127倍和32倍^[8]。过氧化氢酶的活性受到过氧化氢、电离辐射、锰离子及生长阶段的共同影响,例如稳定期的菌体相比于指数期具有更强的过氧化氢酶活性^[8]。

1.2 超氧化物歧化酶

超氧化物歧化酶可清除耐辐射异常球菌中的超氧化物自由基,阻止超氧化物自由基对细胞造成氧化胁迫,为细胞提供氧化抗性。耐辐射异常球菌可以编码4种超氧化物歧化酶,即锰依赖型DR1279与铜/锌依赖型DR1546、DR0202和DR0644。其中,DR1279是组成型表达^[9]。由于DR1279具有更快的质子化并释放过氧化氢的能力,因此相比大肠杆菌和人类中的锰依赖型超氧化物歧化酶,DR1279可以更高效地清除高浓度的超氧自由基^[10]。

1.3 Dps蛋白

大肠杆菌中的Dps(DNA protection during starvation)蛋白除了能够促进拟核更加致密,还可以通过结合DNA,螯合二价铁离子,将过氧化氢还原成水的方式来保护DNA免受氧化胁迫造成的损伤。二价铁离子以及过氧化氢通过Dps蛋白的清除阻止了Fenton化学反应的发生,进一步阻止了具有更强氧化活性的羟基自由基的产生。在耐辐射异常球菌中发现了2个Dps同源蛋白,分别为Dps1(DR2263)与Dps2(DRB0092)。其中Dps1蛋白的二聚体可以保护DNA免受羟基自由基的损伤^[11],Dps2可能同样具有相同的功能,dps2突变株对过氧化氢非常敏感^[12]。Dps1和Dps2都可以通过电离辐射被诱导^[13,14]。

1.4 其他蛋白及酶类

耐辐射异常球菌还可以编码谷氧还蛋白、硫氧还蛋白、硫氧还蛋白还原酶及烷基过氧化物还原酶等氧化防御蛋白^[15]。烷基过氧化物还原酶是内源过氧化氢的主要清除剂^[16]。硫氧还蛋白

(DRA0164)是通过还原蛋白中被氧化的半胱氨酸,经过一个 NADPH 参与的反应被硫氧还蛋白还原酶(DR1982)还原为硫氧还蛋白,从而降低蛋白质中被氧化的半胱氨酸的含量^[17,18]。耐辐射异常球菌还包含 2 个多肽-蛋氨酸亚砷还原酶, MsrA(DR1849)与 MsrB(DR1378)^[19],它们对于蛋白质中被氧化的蛋氨酸含量的降低至关重要。

2 抗氧化的非酶促防御系统

2.1 吡咯喹啉醌(PQQ)

PQQ 作为许多氧化还原酶的辅基,直到 20 世纪 70 年代末才被发现。它不但可以调节机体内自由基水平并且可以担负传递电子、质子和化学基团的功能。比较 PQQ 与吡咯环、咪唑环、喹啉环等抗氧化物的化学结构发现,PQQ 的抗氧化能力主要依赖于芳香环上的高电子密度,因此 PQQ 利用其特殊的芳香环结构从而达到清除体内活性氧的作用。耐辐射异常球菌有一个编码 PQQ 合成基因的开放读码框^[15],可以高效表达 PQQ 基因。PQQ 通过参与菌体内 DNA 修复的信号传导从而增强菌体对氧化胁迫的抗性。Biville 等^[20]利用转基因技术将耐辐射异常球菌中的 PQQ 基因导入大肠杆菌中,经过诱导使大肠杆菌能够自身合成 PQQ,从而增强了这种转基因大肠杆菌表对活性氧耐受性能力,由此推测 PQQ 以一种未知的机制直接或者间接的清除细胞内的活性氧,从而保护细胞免受氧化胁迫的损伤。

2.2 类胡萝卜素

类胡萝卜素是有效的活性氧清除剂,尤其针对单线态氧和过氧化物自由基。单线态氧可将其能量转移给类胡萝卜素以形成基态的氧分子及 3 种状态的类胡萝卜素,然后通过向周围环境物质释放能量回到基态。过氧化物自由基通过自由基加合物的形式被清除^[21]。类胡萝卜素可以保护 DNA 免遭氧化损伤,保护蛋白不被羰基化,并保护细胞膜免遭脂质过氧化作用^[22]。耐辐射异常球菌中的类胡萝卜素在体外可以清除所有类型的活性氧,包括羟基自由基、超氧自由基、过氧化氢以及单态氧,还可以清除 RNS(活性氮)例如 DPPH(2,2-双苯基 1-硝基偕胺肟)^[23,24]。耐辐射异常球菌存在 13 个与类胡萝卜素生物合成的相关的基因。

异常叶黄素(Deinoxanthin)作为耐辐射异常球菌类胡萝卜素合成过程中的一个主要产物,比两种类胡萝卜素(番茄红素、 β 类胡萝卜素)及两种叶黄素(玉米黄质、叶黄素)清除过氧化氢和单态氧的能力更强,体外研究显示较低浓度的异常叶黄素保护蛋白免受氧化的能力强于其他类胡萝卜素^[24]。尽管耐辐射异常球菌类胡萝卜素对单态氧以及超氧自由基的清除能力很高^[23],但类胡萝卜素对异常球菌的辐射抗性作用不大,阻断类胡萝卜素合成途径(敲除 *crtB*)仅仅微弱增加了异常球菌对电离辐射、干燥和 UV 辐射的敏感性^[6,23]。

2.3 锰复合物

最近研究表明,锰复合体是耐辐射异常球菌中所有活性氧自由基清除方式中是最为有效的手段^[25]。耐辐射异常球菌细胞内锰含量异常高,达 0.2~4.0 mmol/L^[5,26]。根据生长条件,耐辐射异常球菌比大肠杆菌中锰含量高 100 倍,磷酸盐含量高 5 倍,核苷酸和碱基含量高 35 倍,氨基酸浓度高 100 倍^[25]。耐辐射异常球菌中的锰,主要以与正磷酸盐和多肽结合的形式存在,从而可以清除超氧自由基和过氧化氢,尤其可以保护蛋白免遭氧化损伤^[5,25](图 2)。

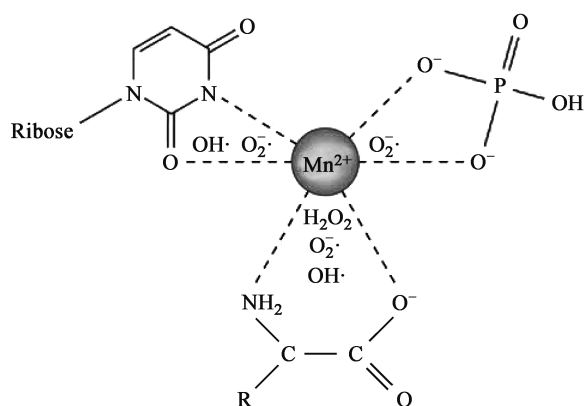


图 2 耐辐射异常球菌中以锰为基础的化学抗氧化剂

Fig. 2 Manganese complexes in *Deinococcus radiodurans*.

注:二价锰离子(Mn^{2+})复合物清除长期存在($O_2^- \cdot$ 和 H_2O_2)和短寿命的($OH \cdot$) ROS,以阻止它们在细胞内的互相转化和扩散。

在体外超氧自由基的清除依赖锰的阈值浓度^[5,25,27]。二价锰离子在细胞外可以通过与磷酸盐结合清除超氧自由基^[27],通过与碳酸氢盐、氨

基酸或者多肽结合清除过氧化氢^[28]。锰正磷酸盐复合物是真正的催化类超氧化物清除剂,而锰焦磷酸盐是化学计量上的清除剂^[27]。锰的作用可能不仅仅是化学类的清除剂,还可能通过替代与铁偶联酶中的铁,从而防止有铁参与的 Fenton 反应对蛋白造成氧化损伤。耐辐射异常球菌细胞内 Mn/Fe 比高达 0.24^[26],如此高的比值与耐辐射异常球菌的电离辐射抗性、干燥抗性以及低水平的蛋白氧化损伤密切相关^[5,26,29]。耐辐射异常球菌在基本培养基中的生长依赖锰的含量^[27],培养基中合适的锰浓度能够确保锰复合物的抗氧化能力,因此锰的缺失^[30]和锰过量富集^[31]都会引起氧化胁迫。

耐辐射异常球菌核苷酸残基(如尿嘧啶)可以通过与二价锰离子和正磷酸盐形成复合物,与单独的锰正磷酸盐复合物相比具有更高效的活性氧清除能力^[25]。另外菌体内的核酸、氨基酸、多肽以及其他小有机分子代谢物尽管不能清除超氧自由基或过氧化氢,但是可以高效清除羟基自由基。耐辐射异常球菌中锰与细胞代谢物形成的复合物以很高的浓度存在于细胞质中,并在辐射过程中和辐射后迅速及时地清除细胞内的活性氧^[5,25,26]。由于经受辐射胁迫之后细胞内的活性氧清除系统被破坏并需要重新构建,因此二价锰离子复合物相比活性氧清除系统可以更有效地保护 DNA 修复酶和其他蛋白^[5,26]。尽管耐辐射异常球菌的铁含量是锰含量的 4 倍,但是耐辐射异常球菌的染色体优先与锰结合。锰复合物和其他组分可以有效保护蛋白不受氧化损伤,但是并不保护 DNA 在电离辐射中遭受双链断裂的损伤。

锰除了具有抗氧化能力之外,它还是如 UVDE 核酸内切酶、超氧化物歧化酶、DNA 聚合酶 X、NAD 依赖型的 DNA 连接酶和双重功能酯酶/核酸酶 DR0505 等酶类活性所必需的物质^[32~34]。耐辐射异常球菌锰的体内平衡受一个 ABC 型锰转运蛋白(DR2283)、一个 NRAMP 族锰转运蛋白(DR1709)和一个依赖锰的转录调控因子 TroR/DtxR(DR2539)共同调节。虽然锰复合物被认为是耐辐射异常球菌的高效蛋白抗氧化物,但在异常球菌不同种间并没有发现锰铁比、过氧化氢酶活性及 PQQ、类胡萝卜素含量与细胞对过氧化氢和电离辐射的耐受性有很强的联系。这说

明异常球菌对氧化胁迫的抗性是非酶类和酶类抗氧化物共同累积作用的结果^[35]。

3 细胞净化蛋白系统

氧化胁迫损伤 DNA 并且产生具有潜在毒性和诱发核苷酸突变的氧化衍生物。被损伤的核苷酸分子的降解和排出是耐辐射异常球菌净化 DNA 损伤细胞、抵抗细胞突变系统的重要组成部分。损伤的核苷酸及潜在被氧化的核苷二磷酸衍生物可被 Ndx 水解酶^[36,37]和核苷酸酶^[34]解毒后再进行循环应用。耐辐射异常球菌中的 5' 核苷酸酶(DR0505)是一种对 ATP 敏感的磷酸单酯酶与磷酸二酯酶,对正常、氧化及环化的核苷酸具有不同的活性^[34]。

细胞的清理作用不仅承担着降解及将损伤的 DNA 排出的职责,而且可将损伤的蛋白质降解。耐辐射异常球菌蛋白水解功能种类繁多,使得细胞可以更有效地清理氧化的蛋白^[38,39]。细胞内蛋白水解活性水平在辐照后会增强^[25]。细胞的蛋白水解功能主要是由来自 Lon 与 Clp 家族依赖 ATP 的蛋白酶所执行,它们是一个双组分的酶包含一个蛋白水解亚基及一个 ATP 酶亚基。Lon 蛋白酶对于清除功能异常的蛋白尤为重要,ClpPX 蛋白酶对于调节细胞分裂作用显著并且很可能为锰复合体提供重要组成部分的氨基酸和多肽。一部分蛋白在经受电离辐射之后会被降解并快速重新合成,其他一些则免受损伤^[40]。一些蛋白由于自身结构的特异因此免受氧化损伤的相关影响,主要是因为易受活性氧自由基影响的氨基酸被包裹在内部所致。

4 展望

耐辐射异常球菌作为一种可以抵御极端辐射和干旱胁迫的强悍生物,细胞内必定存在可以保护菌体免受由胁迫造成的氧化损伤。耐辐射异常球菌的抗氧化防御系统包括一系列的活性氧清除酶,例如过氧化氢酶、超氧化物歧化酶和非酶类的活性氧清除剂如 PQQ、类胡萝卜素和锰复合物。最近的研究发现由锰离子、磷酸盐、多肽和核苷酸组成的小分子抗氧化物质是耐辐射异常球菌抵抗氧化胁迫的主要因素,因此这些抗氧化物质有可

能应用于其他物种或人类。目前为止,耐辐射异常球菌的应用主要集中于放射性区域的放射物、重金属和有机溶剂的净化^[41]。耐辐射异常球菌对辐射和干旱的极端抗性在生物、医药等领域显示出巨大的应用潜力。耐辐射异常球菌中提取的小分子锰复合物在体外可以高效的保护人体细胞免受氧化损伤,这为将来的应用提供了可能性。氧化胁迫和活性氧的积累会引起衰老和导致癌症,耐辐射异常球菌中的抗氧化物可以通过清除活性氧从而有效的阻止衰老和癌变过程。因此耐辐射异常球菌作为抗氧化胁迫的模式菌株对未来的医学和公共健康的发展具有重要的前景和意义。

参 考 文 献

- [1] Blasius M, Sommer S, Hubscher U. *Deinococcus radiodurans*: what belongs to the survival kit[J]? Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol. , 2008, 43: 221 – 238.
- [2] Cox M M, Battista J R. *Deinococcus radiodurans*—the consummate survivor[J]. Nat. Rev. Microbiol. , 2005, 3: 882 – 892.
- [3] Daly M J. A new perspective on radiation resistance based on *Deinococcus radiodurans*[J]. Nat. Rev. Microbiol. , 2009, 7: 237 – 245.
- [4] Battista J R. Against all odds: the survival strategies of *Deinococcus radiodurans*[J]. Annu. Rev. Microbiol. , 1997, 51: 203 – 224.
- [5] Daly M J, Gaidamakova E K, Matrosova V Y, *et al.*. Protein oxidation implicated as the primary determinant of bacterial radioresistance[J]. PLoS Biol. , 2007, 5: e92.
- [6] Tian B, Xu Z, Sun Z, *et al.*. Evaluation of the antioxidant effects of carotenoids from *Deinococcus radiodurans* through targeted mutagenesis, chemiluminescence, and DNA damage analyses[J]. Biochim. Biophys. Acta, 2007, 1770: 902 – 911.
- [7] 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[J]. Microbiol. Mol. Biol. Rev. , 2001, 65: 44 – 79.
- [8] Wang P, Schellhorn H E. Induction of resistance to hydrogen-peroxide and radiation in *Deinococcus radiodurans*[J]. Can. J. Microbiol. , 1995, 41: 170 – 176.
- [9] Lipton M S, Paša-Tolić L, Anderson G A, *et al.*. Global analysis of the *Deinococcus radiodurans* proteome by using accurate mass tags[J]. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2002, 99(17): 11049 – 11054.
- [10] Abreu I A, Hearn A, An H, *et al.*. The kinetic mechanism of manganese-containing superoxide dismutase from *Deinococcus radiodurans*: a specialized enzyme for the elimination of high superoxide concentrations[J]. Biochemistry, 2008, 47(8): 2350 – 2356.
- [11] Grove A, Wilkinson S P. Differential DNA binding and protection by dimeric and dodecameric forms of the ferritin homolog Dps from *Deinococcus radiodurans*[J]. J. Mol. Biol. , 2005, 347: 495 – 508.
- [12] 严卓彦, 许镇坚, 许光治, 等. 耐辐射奇球菌 *dps* 突变株的构建和蛋白功能初步研究[J]. 微生物学报, 2007, 47(4): 610 – 615.
- [13] Liu Y, Zhou J, Omelchenko M V, *et al.*. Transcriptome dynamics of *Deinococcus radiodurans* recovering from ionizing radiation[J]. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2003, 100(7): 4191 – 4196.
- [14] Tanaka M, Earl A M, Howell H A, *et al.*. Analysis of *Deinococcus radiodurans*'s transcriptional response to ionizing radiation and desiccation reveals novel proteins that contribute to extreme radioresistance[J]. Genetics, 2004, 168(1): 21 – 33.
- [15] White O, Eisen J A, Heidelberg J F, *et al.*. Genome sequence of the radioresistant bacterium *Deinococcus radiodurans* R1[J]. Science, 1999, 286(5444): 1571 – 1577.
- [16] Seaver L C, Imlay J A. Alkyl hydroperoxide reductase is the primary scavenger of endogenous hydrogen peroxide in *Escherichia coli*[J]. J. Bacteriol. , 2001, 183: 7173 – 7181.
- [17] Obiero J, Pittet V, Bonderoff S A, *et al.*. The thioredoxin system from *Deinococcus radiodurans*[J]. J. Bacteriol. , 2010, 192: 494 – 501.
- [18] Seo H J, Lee Y N. Occurrence of thioredoxin reductase in *Deinococcus* species, the UV resistant bacteria[J]. J. Microbiol. , 2006, 44: 461 – 465.
- [19] Omelchenko M V, Wolf Y I, Gaidamakova E K, *et al.*. Comparative genomics of *Thermus thermophilus* and *Deinococcus radiodurans*: divergent routes of adaptation to thermophily and radiation resistance[J]. BMC Evol. Biol. , 2005, 5: 57.
- [20] Biville F, Turlin E, Gasser F. Mutants of *Escherichia coli* producing pyrroloquinoline quinone [J]. J. Gen. Microbiol. , 1991, 137(8): 1775 – 1782.
- [21] Mortensen A. Scavenging of benzylperoxyl radicals by carotenoids[J]. Free Radic. Res. , 2002, 36: 211 – 216.
- [22] Zhang P, Omaye S T. Beta-carotene and protein oxidation: effects of ascorbic acid and alpha-tocopherol[J]. Toxicology, 2000, 146: 37 – 47.
- [23] Zhang L, Yang Q, Luo X, *et al.*. Knockout of *crtB* or *crtI* gene blocks the carotenoid biosynthetic pathway in *Deinococcus radiodurans* R1 and influences its resistance to oxidative DNA-damaging agents due to change of free radicals scavenging ability[J]. Arch. Microbiol. , 2007, 188(4): 411 – 419.
- [24] Tian B, Sun Z, Shen S, *et al.*. Effects of carotenoids from *Deinococcus radiodurans* on protein oxidation[J]. Lett. Appl. Microbiol. , 2009, 49(6): 689 – 694.
- [25] Daly M J, Gaidamakova E K, Matrosova V Y, *et al.*. Small-molecule antioxidant proteome-shields in *Deinococcus radiodurans*[J]. PLoS One, 2010, 5(9): e12570.
- [26] Daly M J, Gaidamakova E K, Matrosova V Y, *et al.*. Accumulation of Mn(II) in *Deinococcus radiodurans* facilitates gamma-radiation resistance[J]. Science, 2004, 306(5898): 1025 – 1028.
- [27] Barnese K, Gralla E B, Cabelli D E, *et al.*. Manganous phosphate acts as a superoxide dismutase [J]. J. Am. Chem. Soc. , 2008, 130: 4604 – 4606.

- [28] Berlett B S, Chock P B, Yim M B, *et al.*. Manganese(II) catalyzes the bicarbonate-dependent oxidation of amino acids by hydrogen peroxide and the amino acid-facilitated dismutation of hydrogen peroxide[J]. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1990, 87:389–393.
- [29] Fredrickson J K, Li S M, Gaidamakova E K, *et al.*. Protein oxidation; key to bacterial desiccation resistance[J]? *ISME J.*, 2008, 2(4): 393–403.
- [30] He Y. High cell density production of *Deinococcus radiodurans* under optimized conditions[J]. *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.*, 2009, 36:539–546.
- [31] Zhang Y M, Wong T Y, Chen L Y, *et al.*. Induction of a futile Embden-Meyerhof-Parnas pathway in *Deinococcus radiodurans* by Mn; possible role of the pentose phosphate pathway in cell survival[J]. *Appl. Environ. Microbiol.*, 2000, 66:105–112.
- [32] Blasius M, Shevelev I, Jolivet E, *et al.*. DNA polymerase X from *Deinococcus radiodurans* possesses a structure-modulated 3'5' exonuclease activity involved in radioresistance[J]. *Mol. Microbiol.*, 2006, 60:165–176.
- [33] Blasius M, Buob R, Shevelev I V, *et al.*. Enzymes involved in DNA ligation and end-healing in the radioresistant bacterium *Deinococcus radiodurans*[J]. *BMC Mol. Biol.*, 2007, 8: 69.
- [34] Kota S, Kumar C V, Misra H S. Characterization of an ATP regulated DNA processing enzyme and thermotolerant phosphoesterase in a radioresistant bacterium *Deinococcus radiodurans*[J]. *Biochem. J.*, 2010, 431:149–157.
- [35] Shashidhar R, Kumar S A, Misra H S, *et al.*. Evaluation of the role of enzymatic and nonenzymatic antioxidant systems in the radiation resistance of *Deinococcus* [J]. *Can. J. Microbiol.*, 2010, 56:195–201.
- [36] Bessman M J, Frick D N, O'Handley S F. The MutT proteins or “Nudix” hydrolases, a family of versatile, widely distributed, “house-cleaning” enzymes[J]. *J. Biol. Chem.*, 1996, 271: 25059–25062.
- [37] Xu W, Shen J, Dunn C A, *et al.*. The Nudix hydrolases of *Deinococcus radiodurans* [J]. *Mol. Microbiol.*, 2001, 39:286–290.
- [38] Karlin S, Mrazek J. Predicted highly expressed and putative alien genes of *Deinococcus radiodurans* and implications for resistance to ionizing radiation damage[J]. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2001, 98:5240–5245.
- [39] Servant P, Jolivet E, Bentschikou E, *et al.*. The ClpPX protease is required for radioresistance and regulates cell division after gamma-irradiation in *Deinococcus radiodurans* [J]. *Mol. Microbiol.*, 2007, 66(5):1231–1239.
- [40] Joshi B, Schmid R, Altendorf K, *et al.*. Protein recycling is a major component of post-irradiation recovery in *Deinococcus radiodurans* strain R1[J]. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2004, 320: 1112–1117.
- [41] Daly M J. Engineering radiation-resistant bacteria for environmental biotechnology [J]. *Curr. Opin. Biotechnol.*, 2000, 11:280–285.