0254-6124/2021/41(1)-133–08 *Chin. J. Space Sci.* 空间科学学报

LU Huizhi, HUA Yuejin. Research progress of a switch gene in response to extreme ionizing radiation (in Chinese). *Chin. J. Space Sci.*, 2021, **41**(1): 133-140. DOI:10.11728/cjss2021.01.133

一个控制超强电离辐射抗性开关基因的研究进展*

陆慧智 华跃进

(浙江大学生命科学学院生物物理研究所 教育部生命系统稳态与保护重点实验室 杭州 310029)

摘 要 电离辐射广泛存在于地球和空间, 会引起生物体内的 DNA 损伤, 导致机体突变甚至死亡. 生物体的 DNA 损伤响应对于稳定基因组的完整性至关重要. 耐辐射奇球菌因其超强的 DNA 修复能力成为研究 DNA 损伤修复的模式生物之一. PprI-DdrO 系统是近年来发现的一种新型且高效的损伤响应途径, PprI 作为响应损伤的重要开关蛋白, 通过酶切 DdrO 调控 DNA 损伤响应基因的表达. 本文从功能、结构、激活机制和潜在应用价值几方面描述了 PprI 的研究进展.

关键词 PprI, 电离辐射, DNA 损伤响应, 耐辐射奇球菌

中图分类号 Q 691

Research Progress of a Switch Gene in Response to Extreme Ionizing Radiation

LU Huizhi HUA Yuejin

(*MOE Key Laboratory of Biosystems Homeostasis and Protection, Institute of Biophysics, College of Life Sciences, Zhejiang University, Hangzhou* 310029)

Abstract Ionizing radiation exists widely in Earth and space, causing DNA damage and leading to mutation and even cell death. DNA damage response is essential for maintaining the integrity of genome. *Deinococcus radiodurans* is one of the model organisms for studying DNA damage repair due to its extraordinary DNA repair ability. PprI-DdrO system is a distinct and efficient damage response pathway in *Deinococcus*, in which PprI acts as an important switch regulating DNA damage response genes by cleavage of DdrO. This review discusses the research progresses of PprI from aspects of function, structure, activation mechanisms and applications.

Key words PprI, Ionizing radiation, DNA damage response, *Deinococcus radiodurans*

0 引言

电离辐射广泛存在于地球和空间, 是指携带足以使物质原子或分子中的电子成为自由态, 从而导致这些原子或分子发生电离现象的能量辐射. 电离辐射波长短、频率高、能量高, 包括高速带电粒子 (α 粒

* 国家重点研发计划项目 (2017YFA0503900) 和国家自然科学基金项目 (31670065, 31870051) 共同资助
2020-11-06 收到原稿
E-mail: yjhua@zju.edu.cn

子、β 粒子、质子) 和不带电粒子 (中子、X 射线、γ 射线). 自然界中的辐射源主要有宇宙射线、陆地 γ 辐射、放射性核素和氡同位素等. 人工电离辐射也已遍及生产应用各个领域, 例如核燃料及反应堆的生产和使用、农业诱变育种、粮食药物杀菌保存、医学 X 射线透视、肿瘤放射治疗等, 以及各种加速器、电子显微镜和高压电子管等 [1].

电离辐射由于其能量高以及穿透性强, 会造成生物体内的 DNA 损伤, 对被照射人员造成极大的伤害, 例如引起放射病、癌症等, 甚至会遗传给后代. DNA 损伤会造成基因组的不稳定及不完整, 如果不能及时准确地进行修复, 其累积的损伤突变将可引起癌症等更加严重的后果, 甚至导致机体死亡 [2].

为了应对电离辐射引起的 DNA 损伤, 生物体演化出了多种修复机制, 包括同源重组、非同源末端连接、错配修复和碱基切除修复等 [3]. 在真核生物中, ATM (Ataxia Telangiectasia Mutated) 和 ATR (Ataxia Telangiectasia and RAD 3-related) 介导的信号传导途径调控了细胞的 DNA 损伤响应, 介导了其凋亡、检查点阻滞和 DNA 修复 [4,5]. 在细菌中普遍存在一个 SOS 损伤响应途径, 包括 LexA 和 RecA 两个蛋白, 在 DNA 受到损伤后调控细胞的修复 [6,7]. LexA 蛋白作为转录抑制因子, 结合 SOS 基因上的启动子调控 SOS 基因的转录. 当 DNA 损伤发生时, RecA 蛋白与单链 DNA 结合形成 RecA-ssDNA-ATP filaments, 稳定 LexA 蛋白的自酶切构象促进其降解. LexA 蛋白的降解引起细胞体内 LexA 蛋白浓度降低, 使得结合在 SOS box 上的 LexA 解离, 启动 SOS 基因的转录. 在机体完成损伤修复之后, RecA-ssDNA-ATP filaments 消失, 而上调的 SOS 基因会被表达的 LexA 蛋白重新抑制转录. 对 DNA 损伤响应的研究有助于癌症及电离辐射损伤的治疗, 例如针对某些特定修复途径以及损伤响应关键蛋白的靶向药物开发与研究 [8].

耐辐射奇球菌 (*Deinococcus radiodurans*) 为研究 DNA 损伤响应的模式生物, 是地球上最耐辐射的生物之一, 可以耐受一系列环境胁迫, 例如高剂量电离辐射、紫外辐射、氧化压力和长期的干燥胁迫. 为了探索行星之间生命转移的可能性, 研究了耐辐射奇球菌在近地轨道以及类似火星的条件下长期生存时对真空及微重力的应激 [9−12]. 已有研究表明, 耐辐射奇球菌的强大耐受特性主要取决于其超常的抗氧化系统以及 DNA 修复能力 [13−18]. 耐辐射奇球菌能够产生一系列抗氧化物质, 包括过氧化氢酶、过氧化物酶、超氧化物歧化酶、类胡萝卜素和锰离子抗氧化复合物等, 以应对氧化压力 [16,19]. 在奇球菌中不存在跨损伤合成和非同源末端连接这两种易错的 DNA 损伤修复机制, 采用了同源重组作为最主要的修复方式, 这也保证了修复的效率与保真性 [16]. 近年来的研究已发现并鉴定了多个参与 DNA 损伤响应的蛋白, 包括 PprI, PprA, DrRRA 和 OxyR 等 [20−24]. 在耐辐射奇球菌中编码了两个 LexA 蛋白, 研究证明其不参与 *recA* 基因的诱导, 这说明在耐辐射奇球菌中不存在经典的 SOS 响应系统 [25−27]. 代替其的是一种新型通路, 由 PprI 和 DdrO 蛋白分别起到去转录抑制因子和转录抑制子的作用 [24,28].

DdrO 是属于 XRE (Xenobiotic-Response Element) 家族的一个转录因子, 在正常情况下, 其可以特异性地结合在靶基因启动子区域的辐射/干燥响应元件 (Radiation/Desiccation Response Motif, RDRM) 位点上抑制 DNA 损伤响应 DDR (DNA Damage Response) 基因的转录 [14,29]. 在 DNA 损伤发生后, PprI 蛋白被某种未知的方式激活, 对 DdrO 蛋白进行切割, 破坏其二聚体结构. DdrO 的二聚体构象对其特异性结合启动子 DNA 序列是必不可少的, 因此酶切会使 DdrO 蛋白从启动子区域解离, 启动转录 [29,30]. 总而言之, PprI 通过控制 DdrO 蛋白的 DNA 结合能力调控一系列 DDR 基因的转录, 参与了 DNA 复制和损伤响应等途径.

本文主要从结构、功能、潜在应用价值以及可能存在的激活机制几方面总结 DNA 损伤响应关键蛋白 PprI 近年的研究进展, 为耐辐射奇球菌 PprI-DdrO 响应途径以及电离辐射及其他环境压力引起的 DNA 损伤研究提供一些思路.

1 PprI 蛋白的发现鉴定及功能分析

2003 年 Earl 和 Hua 等 [31−33] 几乎同时研究发现, *pprI* 基因可以调控耐辐射奇球菌中 *recA* 基因的表达, 并且其敲除株会导致耐辐射奇球菌完全失去对电离辐射的超强抗性, 从而开启了一个新领域 (见图 1a). 研究表明, 沙漠奇球菌 (*D. deserti*) 中的 *pprI* 基因与中度嗜热菌 (*D. geothermalis*) 及耐辐射奇球菌中 *pprI* 基因的同源性分别高达 73% 和 64%, 并且

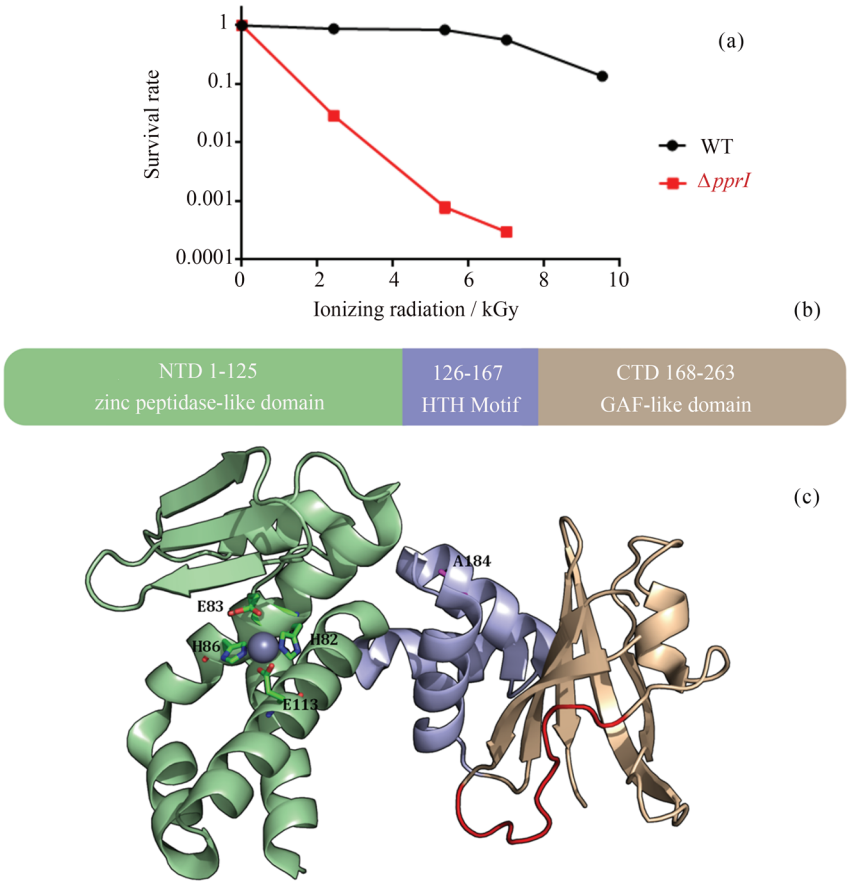


图 1 PprI 的敲除表型及结构特征. (a) 电离辐射下 *pprI* 基因敲除株的生存率曲线. (b) PprI 蛋白三个结构域的分布. (c) 沙漠奇球菌的 PprI 蛋白结构. 三个结构域分别用不同颜色标记, HEXXH 序列的氨基酸残基均已突出显示

Fig. 1 Phenotype of *pprI*-knockout strain and structure of PprI. (a) Survival curve of wildtype *D. radiodurans* and *pprI*-knockout strain under ionizing radiation. (b) Arrangement of the three distinct domains of PprI. (c) Structure of PprI from *D. deserti*. The three domains are displayed in different colors, and the HEXXH residues are shown as sticks

沙漠奇球菌中的 *pprI* 可以补偿耐辐射奇球菌中 *pprI* 的缺失 [34]. Lu 等 [29] 也证明了耐辐射奇球菌和中度嗜热菌中的 PprI 和 DdrO 可以互相进行酶切, 说明 PprI-DdrO 系统在奇球菌属中是普遍存在的.

有研究利用蛋白质组学发现了一系列受到低剂量 γ 辐照后由 PprI 调控的高表达蛋白. 这些蛋白参与了细胞内的各个通路, 包括 DNA 复制与修复、胁迫响应、能量代谢、转录调控和信号转导等 [35]. 此外, 还利用基因芯片技术分析了细胞内基因转录情况的动态变化. 与 *pprI* 的敲除株对比, 共有 210 个基因的转录水平被显著上调. 与蛋白质组学的数据分析一致, 这些基因参与了类似的细胞通路, 这表明 *pprI* 是一个全局性的调控因子 [36]. 除 RecA 蛋白之外, PprA 和 SSB 蛋白也会被 PprI 调控表达, 这些对于奇球菌的抗性都是必需的 [22,31,32,37]. 此外, 还有研究报道, DrRRA 蛋白会与 PprI 蛋白协同作用参与抵抗环境胁迫 [21,38].

2 PprI 蛋白的结构

Vujičić-Žagar 等解析了沙漠奇球菌中的 PprI 蛋白结构, 显示其包含三个结构域: 类锌指蛋白酶结构域, HTH 结构域以及类 GAF 结构域. PprI 蛋白的 N 端存在一个锌指蛋白构象, 包含一个保守的 HEXXH 序列 [34] (见图 1). Ludanyi 和 Wang 等 [24,39] 也证实 PprI 在体内行使了蛋白酶的功能, 对 DdrO 蛋白进行酶切, 同时也证明了 HEXXH 的关键氨基酸残基对于金属离子的结合以及蛋白酶活性至关重要.

PprI 蛋白的中部包含一个 HTH 结构域, HTH 结构域通常参与 DNA 的结合, 因此 PprI 很可能会参

与 DNA 的结合. 尽管有研究对 PprI 结合 DNA 的能力表示怀疑, Lu 等 [36] 证明了 PprI 结合启动子 DNA 的能力, 并且 HTH 结构域对于 PprI 参与 DNA 损伤响应是必不可少的, 将 HTH 结构域从 PprI 中截短会导致其不能结合 DNA 并且不再诱导 RecA 蛋白的表达, 耐辐射奇球菌也会失去辐射抗性.

PprI 蛋白的 C 末端是一个类 GAF 结构域. *Thermotoga maritimea* 中的转录因子 IclR, *K. pneumoniae* 中的 CitA28 和大肠杆菌中的 PDE2A 都存在一个类似的 GAF 结构域, 这种结构域通常通过结合 cAMP 及 cGMP 等信号分子参与细胞的胁迫响应 [40,41]. 这说明 PprI 蛋白的 C 末端很可能参与了信号转导的过程.

3 PprI-DdrO 系统抑制及去抑制机制

在发现 PprI 参与调控一系列 DNA 损伤响应基因后很长一段时间, 其具体调控机制未被揭示, 直至转录因子 DdrO 蛋白的发现. PprI 蛋白被证实以其蛋白酶活性, 通过控制 DdrO 的水解参与 DNA 损伤响应 [24,39]. 正常情况下, DdrO 通过结合相关基因启动子上的 RDRM 位点抑制其转录, 而 PprI 在感受到 DNA 损伤后被激活, 对 DdrO 进行酶切, 解除相关基因的转录抑制. 如此, PprI 与 DdrO 共同介导了奇球菌中一条新型的 DNA 损伤响应途径.

Lu 等 [29] 利用 X 射线衍射解析了中度嗜热菌中的 DdrO 蛋白结构. 结构显示, DdrO 蛋白由 8 个 α 螺旋构成, 包含 N 端 HTH 结构域和 C 端新型构象. N 端的 HTH 结构域在 XRE 家族中表现保守, 暗示了其结合 DNA 模式上的类似. 截至目前, DdrO 蛋白与启动子 DNA 的复合物结构尚未解析, 但是根据生化活性实验以及其他 XRE 家族蛋白与 DNA 结合的特点可以推断 DdrO 蛋白结合 DNA 的模式. 如图 2 所示, 两个 DdrO 蛋白单体形成了一种延展的二聚体, 其两个对称的 HTH 结构域结合到 DNA 的大沟之中.

DdrO 的第 8 个 α 螺旋没有位于其二聚体互作界面, 说明其酶切不是直接破坏 DdrO 的二聚体构象. 但是在 C 末端存在大量疏水性氨基酸, 形成一个疏水核心 (见图 2), PprI 蛋白的酶切会破坏 DdrO 蛋白 C 末端的疏水核心, 使 DdrO 失去二聚体的构象, 进而失去结合 DNA 的能力 [29]. Groot 等 [42] 也解析了沙漠奇球菌中的 DdrO 蛋白结构, 得出类似结论 [30]. 此外, Blanchard 等发现, PprI 不能酶切结合启动子 DNA 上的 DdrO, 因此推测, 与 LexA 蛋白的解除抑制相似, PprI 蛋白的酶切是通过降低细胞内 DdrO 蛋白的浓度使其从 DNA 上解离的.

4 PprI 蛋白激活机制的猜想

Liu 等 [43] 在 2002 年发现, 耐辐射奇球菌受到 15 kGy 的急性辐照后, 与多数 DNA 损伤后转录上调的基因不同, *pprI* 基因的转录水平在修复的前期、中期和后期基本保持稳定, 这表明 PprI 蛋白并非通过

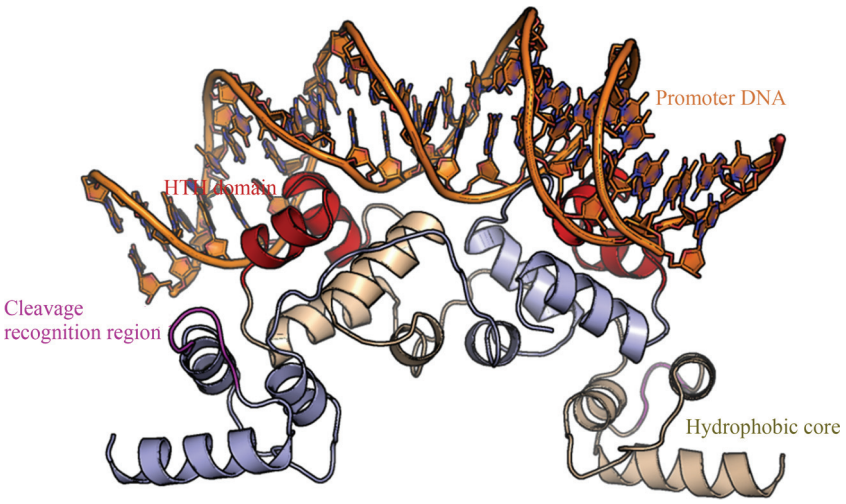


图 2 DdrO 蛋白与启动子 DNA 的结合模拟

Fig. 2 Docking structure of DdrO with promoter DNA

上调表达参与 DNA 损伤响应, 而是通过某种未知的机制激活的. 关于 PprI 蛋白的激活机制有以下几种猜想.

4.1 金属离子激活

Blanchard 等 [42] 发现, PprI 蛋白在体外有过量锌离子存在的情况下可以行使蛋白酶活性. 因此有研究认为, PprI 的蛋白酶活性依赖于金属离子络合蛋白释放出的金属离子, 包括锌离子和锰离子等. 有研究报道, 辐射和氧化压力可使含有半胱氨酸的锌离子结合位点快速释放出锌离子 [44,45]. 因此, Qi 等 [18] 猜测细胞内变化的锌离子浓度很可能是激活 PprI 活性的关键. 然而奇球菌细胞内的锌离子浓度是否会在辐照后上升尚未得到确证. 此外, Wang 等 [24] 报道了 PprI 的蛋白酶活性依赖于锰离子, 猜测 PprI 的酶活可能是通过锰离子与其他金属离子之间的转换进行调控的.

4.2 信号分子激活

GAF 结构域是广泛存在的小分子结合的结构域, 负责结合信号转导的变构调控分子 [46]. 其以包含 GAF 结构域的蛋白命名, 例如 cGMP 特异性磷酸二酯酶 (cGMP-specific phosphodiesterases), 腺苷环化酶 (adenylyl cyclases) 和转录因子 FhlA. GAF 结构域通常会与 cAMP 和 cGMP 等小分子结合, 这些小分子作为二级信使参与许多信号途径的转导. PprI 的 C 末端存在一个类 GAF 结构域, 其是否参与信号分子的传导以及具体功能尚未明确.

Li 等 [47] 研究发现, 在耐辐射奇球菌中加入额外的 dGMP 可提高其 KatA 活性和胞外核酸酶的表达, 使其对双氧水和 γ 辐照的抗性增加. dGMP 也可行使信号分子的功能, 因此研究猜测, PprI 可能通过 dGMP 这样的信号分子刺激 GAF 结构域进行激活. 此外, 在沙漠奇球菌的 PprI 结构中, 第 201 至 211 号氨基酸之间形成了一条较长的 loop, 类似于一扇关闭的门, 堵住了 GAF 这个疏水性的口袋 [34]. 如果该 loop 不被移开, 则信号分子无法进入 GAF 结构域进行激活.

4.3 翻译后修饰激活

翻译后修饰通过调控蛋白的功能参与了大量 DNA 损伤响应途径, 例如 DNA 损伤信号途径中 H2A.X 的磷酸化以及 NHEJ 途径中 Ku 的泛素化 [48,49]. 最近 Zhou 等 [50] 研究了耐辐射奇球菌中的琥珀酰化组学, 发现 PprI 及 DdrB 蛋白存在琥珀酰化修饰, 并且都参与了耐辐射奇球菌的抗性途径. 体外实验表明, PprI 的 185 号赖氨酸模拟琥珀酰化, 被突变成谷氨酸后降低了其蛋白酶活性, 而突变成丙氨酸却增强了其酶切活性. 在另一项研究中, Zhang 等 [51] 发现 PprI 的 A184S 点突变可以增强耐辐射奇球菌对紫外射线以及 MMC 的抗性. 184 号丙氨酸突变为丝氨酸, 从不能磷酸化的状态转变为可以被磷酸化的状态, 这显示了翻译后修饰参与 PprI 激活的可能性.

5 PprI 蛋白在基因工程中的应用

对于工业菌株和在极端环境生长的农作物, 提高其产量和耐受性具有非常重大的意义. 除了诱变育种筛选性状优良的品种外, 研究还发现, 转入一些外源基因, 例如耐辐射奇球菌的全局调控因子 PprI, 可以提高生物体对环境压力的抗性 (见表 1).

Gao 和 Pan 等 [52,53] 研究发现, 将耐辐射奇球菌的 *pprI* 在大肠杆菌中表达, 可以提高其对辐射、盐浓度、渗透压、活性氧和其他胁迫压力的抗性. Ma 等 [54] 也发现乙醇大肠杆菌中诱导表达 *pprI* 可以提高乙醇的产量. Dong 等 [55] 研究发现, 将 *pprI* 在乳酸菌中表达可以提高其乳酸产量以及对胁迫的抗性. Luo 等 [56] 发现 *pprI* 在铜绿假单胞菌 PAO1 中异源表达可提高其 71% 的产电效率. *pprI* 的转化在真核细胞中也有一定作用. Helalat 等 [57] 发现 *pprI* 的转化可以提高酿酒酵母的酒精产量以及胁迫抗性. 此外, Wen 等 [58] 还将 *pprI* 通过 pEGFP-c1 质粒导入小鼠和人类的细胞, 结果发现 *pprI* 的表达可以调控 Rad51 的表达, 减轻急性辐照造成的损伤, 提高生存率. 尽管关于 *pprI* 的异源表达如何影响其他物种的抗性还未可知, 可能其除了蛋白酶活性, 还行使了其他功能. 研究 PprI 在其他物种中发挥作用的机制有助于将其更好地应用于生产实践中.

6 结语

耐辐射奇球菌在 64 年前被发现, 并被鉴定为地球上最耐辐射的生物之一 [59]. 然而直到 Hua 等 [32,60] 证实了 *pprI* 在耐辐射奇球菌中参与 DNA

表 1 *pprI* 基因外源表达的应用及效果

Table 1 Applications of *pprI* expression in other organisms

物种	提高的方面	参考文献
大肠杆菌	电离辐射、盐浓度、渗透压、活性氧以及其他胁迫的抗性	[52, 53]
乙醇大肠杆菌	乙醇产量	[54]
乳酸菌	乳酸产量以及对胁迫的抗性	[55]
铜绿假单胞菌	产电效率	[56]
酿酒酵母	酒精及盐浓度的抗性	[57]
小鼠/人类细胞	Rad51 的表达及生存率	[58]

损伤响应全局调控中的作用, 其对环境压力的强大耐受机制才被逐渐揭开. 在过去 17 年里, 利用基因组学、转录组学、蛋白质组学、生物信息学、分子生物学以及结构生物学等手段对 *pprI* 进行了研究, 逐步揭示了其结构和功能特征. 基因芯片技术和蛋白质组学的分析揭示了 *pprI* 参与调控转录、翻译、代谢和 DNA 损伤修复等过程. PprI-DdrO 途径的抑制与去抑制机制也通过生化实验以及晶体结构得到解释. 然而转录组学的数据显示 *pprI* 参与 DNA 损伤响应途径不是通过诱导上调表达实现的, 而是被未知的机制激活, 这有待进一步研究.

电离辐射存在于生活的各个角落, 除了自然界中的宇宙射线之外, 随着工业生产的发展, 人工生产的放射源也越来越多, 因此进行电离辐射防护以及电离辐射造成的损伤响应研究十分必要. 同时, DNA 损伤也发生在细胞的各个生命过程中, 导致机体突变、癌症甚至死亡. DNA 损伤响应包括 DNA 损伤修复、细胞周期调控和细胞凋亡可帮助对抗 DNA 损伤带来的生存压力. 研究例如 SOS 和奇球菌属 PprI-DdrO 这样的损伤响应途径可以阐明奇球菌属的超常抗性, 有助于深入理解 DNA 损伤响应机制, 进一步提高对电离辐射的防护以及损伤治疗.

参考文献

[1] RYAN J L. Ionizing radiation: the good, the bad, and the ugly [J]. *J. Invest. Dermatol.*, 2012, **132**(3 Pt 2): 985-993

[2] PURCHASE I F. Current knowledge of mechanisms of carcinogenicity: genotoxins versus non-genotoxins [J]. *Hum. Exp. Toxicol.*, 1994, **13**(1): 17-28

[3] BOULTON S J, GARTNER A, REBOUL J, *et al.* Combined functional genomic maps of the *C. elegans* DNA damage response [J]. *Science*, 2002, **295**(5552): 127-131

[4] GORGOULIS V G, VASSILIOU L V, KARAKAIDOS P, *et al.* Activation of the DNA damage checkpoint and genomic instability in human precancerous lesions [J]. *Nature*, 2005, **434**(7035): 907-913

[5] CIMPRICH K A, CORTEZ D. ATR: an essential regulator of genome integrity [J]. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 2008, **9**(8): 616-627

[6] BUTALA M, ŽGUR-BERTOK D, BUSBY S J W. The bacterial LexA transcriptional repressor [J]. *Cell. Mol. Life Sci.*, 2008, **66**(1): 82-93

[7] BUTALA M, KLOSE D, HODNIK V, *et al.* Interconversion between bound and free conformations of LexA orchestrates the bacterial SOS response [J]. *Nucl. Acids Res.*, 2011, **39**(15): 6546-6557

[8] LI L, KUMAR A K, HU Z, *et al.* Small molecule inhibitors targeting the key proteins in dna damage response for cancer therapy [J]. *Curr. Med. Chem.*, 2020, **27**. DOI: 10.2174/0929867327666200224102309

[9] KAWAGUCHI Y, SHIBUYA M, KINOSHITA I, *et al.* DNA damage and survival time course of *Deinococcal* cell pellets during 3 years of exposure to outer space [J]. *Front. Microbiol.*, 2020, **11**: 2050

[10] PANITZ C, FROSLER J, WINGENDER J, *et al.* Tolerances of *Deinococcus geothermalis* biofilms and planktonic cells exposed to space and simulated martian conditions in low earth orbit for almost two years [J]. *Astrobiology*, 2019, **19**(8): 979-994

[11] OTT E, KAWAGUCHI Y, OZGEN N, *et al.* Proteomic and metabolomic profiling of *Deinococcus radiodurans* recovering after exposure to simulated low earth orbit vacuum conditions [J]. *Front Microbiol*, 2019, **10**: 909

[12] OTT E, FUCHS F M, MOELLER R, *et al.* Molecular response of *Deinococcus radiodurans* to simulated microgravity explored by proteometabolomic approach [J]. *Sci. Rep.*, 2019, **9**(1): 18462

[13] COX M M, BATTISTA J R. *Deinococcus radiodurans*-the consummate survivor [J]. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2005, **3**(11): 882-892

[14] MAKAROVA K S, OMELCHENKO M V, GAIDAMA-

KOVA E K, *et al*. *Deinococcus geothermalis*: the pool of extreme radiation resistance genes shrinks [J]. *PloS One*, 2007, **2**(9): 955

[15] BLASIUS M, SOMMER S, HUBSCHER U. *Deinococcus radiodurans*: what belongs to the survival kit [J]. *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.*, 2008, **43**(3): 221-238

[16] SLADE D, RADMAN M. Oxidative stress resistance in *Deinococcus radiodurans* [J]. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, 2011, **75**(1): 133-191

[17] LIM S, JUNG J H, BLANCHARD L, *et al*. Conservation and diversity of radiation and oxidative stress resistance mechanisms in *Deinococcus* species [J]. *FEMS Microbiol. Rev.*, 2019, **43**(1): 19-52

[18] QI H Z, WANG W Z, HE J Y, *et al*. Antioxidative system of *Deinococcus radiodurans* [J]. *Res. Microbiol.*, 2020, **171**(2): 45-54

[19] SHARMA A, GAIDAMAKOVA E K, GRICHENKO O, *et al*. Across the tree of life, radiation resistance is governed by antioxidant $Mn^{(2+)}$, gauged by paramagnetic resonance [J]. *Proceed. Natl. Acad. Sci. Unit. States Amer.*, 2017, **114**(44): 9253-9260

[20] CHEN H, XU G, ZHAO Y, *et al*. A novel OxyR sensor and regulator of hydrogen peroxide stress with one cysteine residue in *Deinococcus radiodurans* [J]. *PloS One*, 2008, **3**(2): 1602

[21] WANG L, XU G, CHEN H, *et al*. DrRRA: a novel response regulator essential for the extreme radioresistance of *Deinococcus radiodurans* [J]. *Mol. Microbiol.*, 2008, **67**(6): 1211-1222

[22] BAUERMEISTER A, BENTCHIKOU E, MOELLER R, *et al*. Roles of PprA, IrrE, and RecA in the resistance of *Deinococcus radiodurans* to germicidal and environmentally relevant UV radiation [J]. *Arch. Microbiol.*, 2009, **191**(12): 913-918

[23] SELVAM K, DUNCAN J R, TANAKA M, *et al*. DdrA, DdrD, and PprA: components of UV and mitomycin C resistance in *Deinococcus radiodurans* R1 [J]. *PloS One*, 2013, **8**(7): 69007

[24] WANG Y, XU Q, LU H, *et al*. Protease activity of PprI facilitates DNA damage response: Mn^{2+}-dependence and substrate sequence-specificity of the proteolytic reaction [J]. *PloS One*, 2015, **10**(3): 0122071

[25] NARUMI I, SATOH K, KIKUCHI M, *et al*. The LexA protein from *Deinococcus radiodurans* is not involved in RecA induction following gamma irradiation [J]. *J. Bacteriol.*, 2001, **183**(23): 6951-6956

[26] SHENG D, ZHENG Z, TIAN B, *et al*. LexA analog (dra0074) is a regulatory protein that is irrelevant to recA induction [J]. *J. Biochem.*, 2004, **136**(6): 787-793

[27] JOLIVET E, LECOINTE F, COSTE G, *et al*. Limited concentration of RecA delays DNA double-strand break repair in *Deinococcus radiodurans* R1 [J]. *Mol. Microbiol.*, 2006, **59**(1): 338-349

[28] DEVIGNE A, ITHURBIDE S, BOUTHIER DE LA TOUR C, *et al*. DdrO is an essential protein that regulates the radiation desiccation response and the apoptotic-like cell death in the radioresistant *Deinococcus radiodurans* bacterium [J]. *Mol. Microbiol.*, 2015, **96**(5): 1069-1084

[29] LU H, WANG L, LI S, *et al*. Structure and DNA damage-dependent derepression mechanism for the XRE family member DG-DdrO [J]. *Nucl. Acids Res.*, 2019, **47**(18): 9925-9933

[30] DE GROOT A, SIPONEN M I, MAGERAND R, *et al*. Crystal structure of the transcriptional repressor DdrO: insight into the metalloprotease/repressor-controlled radiation response in *Deinococcus* [J]. *Nucl. Acids Res.*, 2019, **47**(21): 11403-11417

[31] 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]. *J. Bacteriol.*, 2002, **184**(22): 6216-6224

[32] HUA Y, NARUMI I, GAO G, *et al*. PprI: a general switch responsible for extreme radioresistance of *Deinococcus radiodurans* [J]. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2003, **306**(2): 354-360

[33] GAO G J, LU H M, HUANG L F, *et al*. Construction of DNA damage response gene pprI function-deficient and function-complementary mutants in *Deinococcus radiodurans* [J]. *Chin. Sci. Bull.*, 2005, **50**(4): 311-316

[34] VUJICIC-ZAGAR A, DULERMO R, LE GORREC M, *et al*. Crystal structure of the IrrE protein, a central regulator of DNA damage repair in *Deinococcaceae* [J]. *J. Mol. Biol.*, 2009, **386**(3): 704-716

[35] LU H, GAO G, XU G, *et al*. *Deinococcus radiodurans* PprI switches on DNA damage response and cellular survival networks after radiation damage [J]. *Mol. Cell. Proteom.*, 2009, **8**(3): 481-494

[36] LU H, CHEN H, XU G, *et al*. DNA binding is essential for PprI function in response to radiation damage in *Deinococcus radiodurans* [J]. *DNA Rep.*, 2012, **11**(2): 139-145

[37] KOTA S, CHARAKA V K, RINGGAARD S, *et al*. PprA contributes to *Deinococcus radiodurans* resistance to nalidixic acid, genome maintenance after DNA damage and interacts with *Deinococcal* topoisomerases [J]. *PloS One*, 2014, **9**(1): 85288

[38] WANG L Y, YIN L F, XU G Z, *et al*. Cooperation of PprI and DrRRA in response to extreme ionizing radiation in *Deinococcus radiodurans* [J]. *Chin. Sci. Bull.*, 2012, **57**(1): 98-104

[39] LUDANYI M, BLANCHARD L, DULERMO R, *et al*. Radiation response in *Deinococcus deserti*: IrrE is a metalloprotease that cleaves repressor protein DdrO [J]. *Mol. Microbiol.*, 2014, **94**(2): 434-449

[40] MARTINEZ S E, WU A Y, GLAVAS N A, *et al*. The two GAF domains in phosphodiesterase 2A have distinct roles

in dimerization and in cGMP binding [J]. *Proceed. Natl. Acad. Sci. Unit. States Amer.*, 2002, **99**(20): 13260-13265

[41] SEVVANA M, VIJAYAN V, ZWECKSTETTER M, *et al.* A ligand-induced switch in the periplasmic domain of sensor histidine kinase CitA [J]. *J. Mol. Biol.*, 2008, **377**(2): 512-523

[42] BLANCHARD L, GUERIN P, ROCHE D, *et al.* Conservation and diversity of the IrrE/DdrO-controlled radiation response in radiation-resistant *Deinococcus* bacteria [J]. *Microbiology Open*, 2017, **6**(4). DOI: 10.1002/mbo3.477

[43] LIU Y, ZHOU J, OMELCHENKO M V, *et al.* Transcriptome dynamics of *Deinococcus radiodurans* recovering from ionizing radiation [J]. *Proceed. Natl. Acad. Sci. Unit. States Amer.*, 2003, **100**(7): 4191-4196

[44] MARET W. Zinc coordination environments in proteins as redox sensors and signal transducers [J]. *Antioxid. Redox. Sign.*, 2006, **8**(9-10): 1419-1441

[45] KRONCKE K D, KLOTZ L O. Zinc fingers as biologic redox switches [J]. *Antioxid. Redox. Sign.*, 2009, **11**(5): 1015-1027

[46] ARAVIND L, PONTING C P. The GAF domain: an evolutionary link between diverse phototransducing proteins [J]. *Trends Biochem. Sci.*, 1997, **22**(12): 458-459

[47] LI M, SUN H, FENG Q, *et al.* Extracellular dGMP enhances *Deinococcus radiodurans* tolerance to oxidative stress [J]. *PloS One*, 2013, **8**(1): 54420

[48] KINNER A, WU W, STAUDT C, *et al.* Gamma-H2AX in recognition and signaling of DNA double-strand breaks in the context of chromatin [J]. *Nucl. Acids Res.*, 2008, **36**(17): 5678-5694

[49] POSTOW L, GHENOIU C, WOO E M, *et al.* Ku80 removal from DNA through double strand break-induced ubiquitylation [J]. *J. Cell. Biol.*, 2008, **182**(3): 467-479

[50] ZHOU C, DAI J, LU H, *et al.* Succinylome analysis reveals the involvement of lysine succinylation in the extreme resistance of *Deinococcus radiodurans* [J]. *Proteomics*, 2019, **19**(20): 1900158

[51] ZHANG C, ZHOU Z, ZHANG W, *et al.* The Site-Directed A184S mutation in the HTH domain of the global regulator IrrE enhances *Deinococcus radiodurans* R1 tolerance to UV radiation and MMC shock [J]. *J. Microbiol. Biotechnol.*, 2015, **25**(12): 2125-2134

[52] GAO G, TIAN B, LIU L, *et al.* Expression of *Deinococcus radiodurans* PprI enhances the radioresistance of Escherichia coli [J]. *DNA Rep.*, 2003, **2**(12): 1419-1427

[53] PAN J, WANG J, ZHOU Z, *et al.* IrrE, a global regulator of extreme radiation resistance in *Deinococcus radiodurans*, enhances salt tolerance in Escherichia coli and Brassica napus [J]. *PloS One*, 2009, **4**(2): 4422

[54] MA R, ZHANG Y, HONG H, *et al.* Improved osmotic tolerance and ethanol production of ethanologenic Escherichia coli by IrrE, a global regulator of radiation-resistance of *Deinococcus radiodurans* [J]. *Curr. Microbiol.*, 2011, **62**(2): 659-664

[55] DONG X, TIAN B, DAI S, *et al.* Expression of PprI from *Deinococcus radiodurans* improves lactic acid production and stress tolerance in *Lactococcus lactis* [J]. *PloS One*, 2015, **10**(11): 0142918

[56] LUO J, WANG T, LI X, *et al.* Enhancement of bioelectricity generation via heterologous expression of IrrE in *Pseudomonas aeruginosa*-inoculated MFCs [J]. *Biosens. Bioelectron.*, 2018, **117**: 23-31

[57] HOSSEIN HELALAT S, BIDAJ S, SAMANI S, *et al.* Producing alcohol and salt stress tolerant strain of *Saccharomyces cerevisiae* by heterologous expression of *pprI* gene [J]. *Enzyme Microb. Technol.*, 2019, **124**: 17-22

[58] WEN L, YUE L, SHI Y, *et al.* *Deinococcus radiodurans* pprI expression enhances the radioresistance of eukaryotes [J]. *Oncotarget*, 2016, **7**(13): 15339-15355

[59] ANDERSON A W, NORDAN H C, CAIN R F, *et al.* Studies on a radio-resistant *Micrococcus*.1. Isolation, morphology, cultural characteristics, and resistance to gamma radiation [J]. *Food Technol. Chicago*, 1956, **10**(12): 575-578

[60] LONGTIN R. *Deinoccocus radiodurans*: getting a better fix on DNA repair [J]. *J. Natl. Cancer Instit.*, 2003, **95**(17): 1270-1271