

DOI: 10.13376/j.cbbs/2014162

文章编号: 1004-0374(2014)11-1136-007



华跃进 教授

华跃进, 博士, 教授, 浙江大学分子生物物理研究室负责人, 教育部“长江学者”特聘教授, 国家杰出青年基金获得者, 长期从事 DNA 损伤修复机制与极端环境微生物的适应机理研究。华跃进教授及其团队首次鉴定并深入研究了与 DNA 修复密切相关的新基因 *pprI*, 发现了新的 DNA 损伤修复途径, 并提出了“基因开关”的概念, 发现了一批具有重要功能的新基因及其作用方式, 在 *Nature*、*PNAS*、*Mol Cell Proteomics*、*Mol Microbiol* 和 *DNA Repair* 等 SCI 期刊发表论文 80 余篇。实验室的主要研究方向包括: (1) DNA 损伤和修复相关的基因组学、转录组学和蛋白质组学研究; (2) 耐辐射球菌的极端环境适应机理研究; (3) 抗逆性相关功能基因的挖掘和开发利用; (4) 肿瘤细胞耐受性和 DNA 损伤修复机制研究; (5) DNA 损伤修复相关蛋白质的结构生物学研究。

耐辐射球菌DNA双链断裂修复机制研究新进展

赵 烨, 华跃进*

(浙江大学原子核农业科学研究所, 杭州 310029)

摘 要: 耐辐射球菌对于电离辐射等 DNA 损伤剂具有极强的抗性, 能够将同一个基因组中同时产生的高达 100 个以上的 DNA 双链断裂在数十小时内高效而精准地进行修复, 是研究 DNA 双链断裂修复机制的重要模式生物。同源重组、非同源末端连接和单链退火途径作为 3 个主要的修复途径参与了耐辐射球菌基因组 DNA 双链断裂的修复过程。此外, 一系列新发现的重要蛋白质, 如 *PprI*、*DdrB* 等对于耐辐射球菌基因组的修复过程同样至关重要。根据本实验室和国内外在这一研究领域近年来的报道, 以不同的修复途径为线索, 综述该菌 DNA 双链断裂修复机制的最新研究成果。

关键词: 耐辐射球菌; 双链断裂; DNA 损伤修复; 同源重组; 合成依赖的链退火

中图分类号: Q937; R811.5 **文献标志码:** A

Research progress on DNA double-strand break repair in *Deinococcus radiodurans*

ZHAO Ye, HUA Yue-Jin*

(Key Laboratory of Chinese Ministry of Agriculture for Nuclear-Agricultural Sciences,
Institute of Nuclear-Agricultural Sciences, Zhejiang University, Hangzhou 310029, China)

Abstract: *Deinococcus radiodurans* is a popular model organism to study DNA double-strand break (DSB) repair due to its high resistance to DNA damage agents such as radiation. *D. radiodurans* can efficiently repair more than 100 DSBs per genome copy within dozens of hours. It has been shown that homologous recombination, non-

收稿日期: 2014-09-09

基金项目: 国家重大科学研究计划(2015CB910600); 国家自然科学基金项目(31370102); 浙江省教育厅科研项目(Y201329892); 中央高校基本科研业务费专项基金(2013QNA6015)资助

*通信作者: E-mail: yjhua@zju.edu.cn

homologous end joining and single strand annealing are three major pathways involved in the DSB repair of *D. radiodurans*. Additionally, a series of novel proteins were also identified, which play important roles in DSB repair. In this article, we summarized the recent progresses on DSB repair in *D. radiodurans* by different DNA repair pathways.

Key words: *Deinococcus radiodurans*; double-strand break; DNA repair; homologous recombination; extended synthesis-dependent strand annealing

DNA 是遗传物质的主要载体, 细胞内外的各种因子, 如自由基、电离辐射、有毒制剂等都能够对其造成损伤。若无法进行及时有效的修复, 将会影响基因组的稳定性, 造成 DNA 分子的突变、重排, 甚至可能进而诱发癌症, 最终造成个体的死亡。DNA 损伤的类型不尽相同, 包括交联、加合和断裂等。在这些种类之中, DNA 的双链断裂 (double-strand break, DSB) 是公认的最为严重的损伤形式, 任何一个 DSB 的修复失败将直接导致细胞的死亡。目前研究发现主要存在有 3 种 DSB 的修复途径: 同源重组途径 (homologous recombination, HR)、非同源末端连接途径 (non-homologous end joining, NHEJ) 和单链退火途径 (single strand annealing, SSA)。这些途径互相竞争、协作, 完成了细胞对于 DSB 的修复过程。

耐辐射球菌 (*Deinococcus radiodurans*) 最早分离自辐射灭菌处理后的肉类罐头中, 是迄今为止地球上发现的最抗辐射的生物之一, 对于紫外线、过氧化氢、电离辐射等多种 DNA 损伤剂都具有极强的耐受性^[1]。在指数生长期, 耐辐射球菌的电离辐射耐受性大约是大肠杆菌的 250 倍, 人类细胞的 3 000 倍以上^[2]。进一步的研究表明, 这种惊人的能力来源于耐辐射球菌所具有的超强 DNA 损伤修复能力, 尤其是对于 DSB 的修复。对于一般生物来说, 一个或数个的 DSBs 就会造成细胞的死亡, 而耐辐射球菌能够神奇地将同一个基因组中同时产生的高达 100 个以上的 DSBs 在数十小时内高效而精准地进行修复^[3]。正因为如此, 国内外围绕耐辐射球菌 DSB 损伤修复机制进行了大量的研究, 取得了一些重要的进展, 本文涉及到的相关蛋白质见表 1。

1 同源重组(HR)修复途径

同源重组修复是细菌和酵母中 DNA 双链断裂修复的主要途径, 主要包括损伤的响应和识别、DNA 末端的降解、链交换和 Holliday 分支迁移几个过程。在细菌中, 通常由 RecN 和 PNPase 蛋白

首先识别并富集双链断裂末端形成修复中心。进一步地, RecBCD 蛋白复合体行使解旋酶和核酸酶活性, 降解 5' 单链末端, 产生突出的 3' 单链末端, 并将 RecA 蛋白募集到 3' 单链末端上进行链交换反应, 使单链 DNA 侵入到同源的双链 DNA 序列上, 形成重要的 DNA 中间体 D-loop 结构。此时, 至少有两种选择完成后续的修复过程: (1) DNA 聚合酶 I 沿着 3' 单链末端继续合成新的 DNA, D-loop 迁移形成 Holliday 分支结构, 并最终通过 RuvABC 复合体解开 Holliday 分支结构完成修复, 这一过程被称为双链断裂修复途径 (doublestrand break repair, DSBR); (2) D-loop 在解旋酶的作用下解离, 其 3' 单链与邻近的 5' 互补序列退火形成缺口, 由 DNA 聚合酶 I 填补缺口并最终通过 DNA 连接酶完成修复, 这一过程也被称为合成依赖的链退火途径 (synthesis-dependent strand annealing, SDSA)。真核生物中的同源重组修复途径与上述过程大同小异, 以人源蛋白为例: MRN-CtIP、DNA2、EXO1 等蛋白参与了双链断裂末端的识别以及酶切; Rad51 和 Rad52 等蛋白介导了链交换的反应; BLM、MRN 等蛋白复合体最终解开 Holliday 分支结构完成了整个修复的过程。

1.1 损伤的识别和DNA末端的降解

RecN 属于 SMC 家族蛋白, 是耐辐射球菌中最早响应双链断裂的重要蛋白之一。Funayama 等^[4]在耐辐射球菌体内对其进行了敲除, 结果显示该基因的缺失大大加强了细胞对于 γ 射线、UV 射线以及丝裂霉素 C (mitomycin C, MMC) 的敏感性, 表明其参与了同源重组修复的过程。体外生化实验也验证了耐辐射球菌 RecN 蛋白 (RecN_{Dra}) 具有与其同源蛋白相似的 ATPase 活性。值得注意的是, RecN_{Dra} 的 ATPase 活性只能够被双链 DNA 所激活, 而其同源蛋白则往往被单链 DNA 激活。这种 ATPase 的激活完全依赖于蛋白质的浓度, 表明 RecN_{Dra} 蛋白之间的互作对于其行使功能是必需的。另外一方面, RecN_{Dra} 能够在 DNA 连接酶存在的情况下, 帮助线

性 DNA 的连接, 表明其具有 SMC 家族蛋白保守的活性^[5]。通过结合使用 X 射线晶体学和小角衍射的方法, RecN_{Dra} 的蛋白质结构已被完全解析, 结果显示该蛋白以延展的二聚体形式存在, 其直径大约为 300 Å。进一步的生化实验验证了 RecN_{Dra} 蛋白的 DNA 结合以及 APTase 活性区域位于 N 末端^[6]。

除了 RecN 蛋白之外, 近些年来在耐辐射球菌中发现的一系列新型的转录调控因子 PprI、DdrO 和 DrRRA 也被证实参与了最初的 DNA 双链断裂响应过程^[7-10]。PprI 是最早被鉴定出来的耐辐射球菌所独有的新型转录因子, 该基因的缺失极大地削弱了细胞对于电离辐射等 DNA 损伤剂的耐受性, 其表型与缺失重组关键酶 RecA 相似^[8]。体外 DNA 结合实验表明, PprI 蛋白能够特异性地结合 RecA 及其自身基因的启动子区域^[11]。进一步的转录组学与蛋白质组学的研究也发现, PprI 蛋白调控了包括 *recA*、*ssb* 和 *pprA* 等一系列重要基因的转录^[12]。有意思的是, PprI 蛋白在细胞内为稳定表达, 其表达量在辐照前后并没有很大的变化, 这与 RecA 蛋白在细胞受到损伤后大量诱导表达完全不同。来自于沙漠奇球菌 IrrE 蛋白 (PprI 的同源蛋白) 的结构生物学研究表明, 该家族蛋白由锌指结构、HTH 以及 GAF 等 3 个结构域组成, 而该家族蛋白的蛋白酶活性则极有可能是其行使生物学活性的关键^[13]。DdrO 和 DrRRA 是耐辐射球菌受到辐照之后表达量上调最大的两种蛋白质。DdrO 属于 Xre 转录调控子家族, 生物信息学预测其极可能作为唯一的蛋白, 参与了耐辐射球菌特有的辐射 / 干燥响应基序

(radiation/desiccation response motif, RDRM) 位点的识别, 调控包括 *recA*、*ssb*、*recQ* 等一系列重要基因的转录^[9]。DrRRA 是耐辐射球菌双组份调控系统中的感受蛋白, 其缺失将造成细胞对于 γ 射线辐照的敏感, 表明其参与了 DNA 损伤修复的过程。除此之外, DrRRA 还参与了细胞抗氧化的过程, 调控了诸如过氧化氢酶、超氧化物歧化酶等一系列的氧化损伤响应相关酶的表达^[10]。

在大肠杆菌中, DNA 末端降解主要由 RecBCD 蛋白复合体完成, RecFOR 蛋白复合体则为备用途径。耐辐射球菌并不存在 *recB* 和 *recC* 基因, 而仅仅只有 *recD*。细胞缺失 *recD* 基因并没有明显的表型, 同时在体内过量表达大肠杆菌 RecBC 蛋白将会产生毒性, 表明了耐辐射球菌细胞内并不存在 RecBCD 介导的 DNA 末端降解途径^[14]。另外一方面, 耐辐射球菌拥有一条完整的 RecFOR 途径, 包括 RecF、RecO、RecR 和 RecJ 蛋白。这些蛋白质对于细胞的正常生长以及同源重组修复至关重要, 任何一个蛋白质的缺失将直接造成基因组修复的延缓和失败, 表明 RecFOR 途径是耐辐射球菌中主要的 DNA 末端降解途径^[15]。耐辐射球菌 RecO 蛋白能够与 RecR 蛋白形成稳定的复合体, 具有单链或双链 DNA 结合和链退火活性^[16]。晶体学研究表明, RecR 蛋白以同源四聚体的形式存在, 形成一个中间开孔的环状结构, 能够容纳双链 DNA 的穿过。RecF 能够结合双链 DNA 并与 RecR 相互作用, 起到稳定 RecOR 复合体的作用^[17]。UvrD 和 RecJ 是耐辐射球菌同源重组修复途径中的关键解旋酶以及

表1 参与DNA双链断裂修复的蛋白质

	耐辐射球菌	大肠杆菌
损伤的响应和识别	RecN、PNPase PprI、DdrO、DrRRA	RecN、PNPase -
末端降解	RecD、RecD2 RecQ、UvrD、RecJ SbcCD、SSB	RecBCD RecQ-RecJ SbcCD、SSB
链交换	RecFOR RecA、RadA RecX	RecBCD、RecFOR RecA RecX
Holliday分支迁移	RecG、RuvABC -	RecG、RuvABC MutS2
ESDSA	PolA、PolIII	PolI
NHEJ	PprA、	-
SSA	DdrA、DdrB、	RecO、SSB

核酸酶。UvrD 的缺失将造成 DNA 修复过程的严重滞后。体外生化实验表明 RecJ 具有 5'→3' 的核酸外切酶活性, 并能识别较其大肠杆菌同源蛋白更广的底物结构^[15,18]。值得一提的是, 耐辐射球菌中并不存在 *sbcB* 基因, 同时, 细胞缺失 *sbcC* 和 *sbcD* 基因后并没有明显的表型, 表明该蛋白复合体对于细胞的 DNA 损伤修复并不是必需的^[19]。

1.2 链交换和Holliday分支迁移

RecA 蛋白作为链交换过程的关键蛋白, 在耐辐射球菌的同源重组修复途径中占据着核心地位。*recA* 基因的缺失对耐辐射球菌的辐射抗性、基因的重组效率、细胞的生长和形态造成极大的影响^[7,20-21]。体内外实验表明, 耐辐射球菌 RecA 蛋白 (RecA_{Dra}) 具有与其同源蛋白不同的地方, 具体表现在: (1) 耐辐射球菌缺失 RecA 之后只能够被大肠杆菌 RecA (RecA_{Eco}) 部分补偿, 而 RecA_{Dra} 则能够完全替代 RecA_{Eco} 在大肠杆菌中的作用^[22]; (2) RecA_{Dra} 对于双链 DNA 的亲和力远远超过单链 DNA, 这与 RecA_{Eco} 正好相反^[20]; (3) RecA_{Dra} 在双链 DNA 上的成核效率远远大于 RecA_{Eco}, 但其延伸的速率却较慢^[23]。因而, RecA_{Dra} 在耐辐射球菌体内很有可能介导了一种反向的链交换反应, 其首先结合的是 DNA 双链末端。这一现象也许可以从该蛋白的晶体结构上找到答案: (1) RecA_{Dra} 的 C 末端具有一个较大的位移, 更有利于双链 DNA 的结合; (2) RecA_{Dra} 的垂直中心区域带有更多的正电荷, 增强了其与双链 DNA 的结合能力; (3) 在其自由的发卡结构处拥有更多的非保守氨基酸残基, 可能参与了双链 DNA 的识别^[24]。总的来说, RecA_{Dra} 进化出了一种更为有效的促进链退火的方式, 能够更加快速、精准地寻找到同源 DNA。

Holliday 分支迁移主要由 RuvABC 蛋白复合体和 RecG 蛋白完成。RuvABC 蛋白复合体作为大肠杆菌主要的 Holliday 分支迁移酶, 能够推动 Holliday 分支以 5'→3' 方向前进并最终完成解离。耐辐射球菌缺失 *ruvB* 基因对于 γ 射线、UV 射线以及 MMC 表现出略微减弱的耐受性, 说明除了 RuvABC 之外还存有其他的 Holliday 分支解离酶系统参与了 DNA 损伤修复的过程^[25]。耐辐射球菌中的 RecG 具有解旋酶的活性, 细胞缺失该基因对于 γ 射线和过氧化氢非常敏感, 表明 RecG 蛋白介导了 5'→3' 方向的 Holliday 分支迁移^[26]。

1.3 合成依赖的链退火途径

与传统的 SDSA 不同的是, 耐辐射球菌使用

的一种被称作合成依赖的链退火途径 (extended synthesis-dependent strand annealing, ESDSA)。通过使用 BrdU 和脉冲场电泳的方法监测耐辐射球菌 DNA 修复过程中的 DNA 合成速率, Zahradka 等^[27]发现在损伤发生后的大约 1.5 h 之内, 细胞内 DNA 的合成速率维持在一个正常的较低水平, 而在这之后则有一个大幅度的提升, 将一直延续到 DNA 修复的完成。进一步的研究表明, RecA 蛋白对于 ESDSA 过程中的 DNA 末端降解不可或缺, 但由于 RecA 蛋白并不具有核酸酶活性, 因而其是如何参与 DNA 末端降解依旧是一个需要回答的问题^[28]。一个可能的解释是 RecA 能够以辅酶的形式帮助 LexA 蛋白启动 SOS 蛋白的表达, 进而促进 DNA 末端的降解。之后, RecA 蛋白在 RadA 蛋白的帮助下, 参与了 ESDSA 途径早期的链交换过程。RadA 蛋白只存在于细菌中并高度保守, *radA* 基因的缺失将大大增强耐辐射球菌对于 MMC 处理的敏感性^[28]。与 SDSA 不同的是, 链交换之后形成的 D-loop 结构 DNA 并没有就此解开, 而是由 DNA 聚合酶 III (Pol III) 结合并起始复制, 后由 DNA 聚合酶 I 单独或与 DNA 聚合酶 III 合作, 共同完成整个快速复制的过程。值得一提的是, 这一合成的过程可以长达数千个碱基, 类似“单轮 PCR 反应”^[28]。最终, 新合成的单链 DNA 与附近同源的片段退火并在核酸酶、连接酶和 RecA 蛋白的共同作用下完成整个修复的过程^[15,28]。

2 非同源末端连接(NHEJ)途径

在高等生物中, NHEJ 是 DNA 双链断裂损伤修复的另外一条重要的途径, 其并不依赖于 Rad51 (RecA) 蛋白。NHEJ 的过程相对 HR 来说要简单的多, 首先由 Ku 蛋白识别双链末端并招募 DNA-PKcs 激酶至损伤位点。进一步地, DNA-PKcs 将会招募包括 Artemis、DNA 连接酶、XRCC4 等蛋白并对其进行一定的磷酸化, 最终由这些蛋白直接将邻近的双链末端直接连接, 完成修复的过程。在其他微生物, 如枯草芽孢杆菌和结核分支杆菌中, 该种修复方式已被证实存在^[29-30]。Narumi 等^[31]在耐辐射球菌中鉴定并发现了一个耐辐射球菌所特有的与辐射抗性相关的基因 *pprA*, 电离辐射、干燥等胁迫条件都会诱导其表达量的上调。耐辐射球菌缺失 *pprA* 之后将造成生长的缓慢, 同时对于 γ 辐射、UV 射线和 MMC 极度敏感^[7]。原子力显微镜观测到 PprA 蛋白能够优先结合到 DNA 的双链断裂末

端,促进依赖于ATP的DNA连接酶(DRB0100)催化的DNA末端连接反应,并同时保护其免受核酸外切酶的降解^[31]。转录组学和蛋白质组学的分析也表明,PprA蛋白在辐照后表现出类似于RecA的表达量上调^[32]。因而,Narumi等^[31]推测在耐辐射球菌中PprA介导了类似于NHEJ的修复途径。但是这一理论在近年来也受到了挑战:耐辐射球菌无法在细胞内环化线性的DNA片段,同时双突变菌株的表型与recA单突变菌株的表型一致,表明耐辐射球菌可能并不存在经典的NHEJ途径^[33]。Devigne等^[34]通过在细胞内荧光标记观测到了PprA蛋白在DNA修复的后期聚集在细胞分隔,推测其可能参与了细胞分裂的过程。

3 单链退火(SSA)途径

单链退火修复途径是耐辐射球菌中另外一条不依赖于RecA蛋白的双链断裂损伤修复途径。SSA途径的起始与HR类似,需要DNA末端降解的过程。与HR不同的是,酶切产生的相邻突出3'单链末端在RPA(SSB同源蛋白)的保护以及Rad52蛋白的帮助下直接进行退火,并由后续的核酸酶(rad1-rad10)等蛋白直接作用完成整个修复过程。近年来的研究发现,DdrA以及DdrB蛋白可能在耐辐射球菌SSA途径中扮演了与RPA以及Rad52类似的角色:(1)在recA缺失的条件下,敲除drrA或drrB基因使得细胞对于DNA损伤剂更加地敏感^[33];(2)在RecA蛋白表达受到抑制的条件下,细胞缺失drrA基因的表型更加明显^[35];(3)recA drrB双敲除的细胞无法进行完整的基因组修复^[36];(4)drrA和drrB在基因组受到损伤后被大量诱导表达^[32]。DdrA与Rad52蛋白具有一定的同源性,体外生化实验表明,DdrA能够保护DNA的3'单链末端不被核酸酶降解^[37]。drrA基因的缺失对于细胞的辐射抗性影响不是很大,但是会加剧辐照后细胞内DNA的降解。DdrB蛋白除了具有与RPA类似的单链DNA结合活性,同时还能够促进单链DNA之间的退火^[36,38]。DdrB蛋白以及DdrB-单链DNA复合体的晶体结构已于近期分别被成功解析。晶体结构显示DdrB蛋白具有新型的SSB家族蛋白折叠,形成稳定的五聚体环状结构^[39]。DdrB-单链DNA复合体的晶体结构则进一步的表明该蛋白拥有与传统SSB蛋白完全不同的单链结合模式,其能够将单链DNA完全结合在自己的一侧,为其单链退火活性提供了结构生物学的证据^[40]。

4 展望

由于具有超强的DNA损伤修复能力,耐辐射球菌已逐步替代大肠杆菌成为研究DNA损伤修复机制的模式生物。近年来大量的研究不断地加深了我们对于这种神奇微生物的了解。前文所述的三条DNA双链断裂损伤修复途径虽然在其他物种中也有发现,但耐辐射球菌却进化产生出了一系列更为高效、快速的特有机理。然而,目前依旧有许多问题亟待解决:(1)耐辐射球菌参与DNA双链断裂早期响应的重要蛋白,如RecN、RecA等都更倾向于使用双链DNA作为底物,这是否代表着其具有与经典同源重组修复不同的修复机制;(2)PprI和DdrO等耐辐射球菌独有蛋白的具体功能到底是什么,PprI在细胞辐照前后稳定表达,其激活的机制又是什么,DdrO和RDRM基序又在耐辐射球菌的损伤修复过程中扮演了什么角色;(3)作为同源重组修复途径的核心蛋白,RecA表现出与其同源蛋白不同的生化活性,那么它是如何参与耐辐射球菌的DNA损伤修复过程的,RecA不具有核酸酶活性,它又如何介导DNA的末端降解;(4)在耐辐射球菌中是否存在着类似于NHEJ的修复途径,在这其中PprA又扮演了什么角色;(5)DdrB、DdrA等是辐照后高诱导表达的蛋白,它们的功能是什么。值得一提的是,耐辐射球菌细胞内具有不同寻常的Mn/Fe比,相对较高的Mn离子能够有效地保护蛋白质不受损伤^[41-43]。与此同时,PprI、RecJ和MutS2等重要蛋白的酶活性都依赖于Mn离子作为金属辅酶,因而探索Mn离子参与DNA损伤修复途径的调控也将具有非常重要的意义^[18,44-45]。

[参 考 文 献]

- [1] Krisko A, Radman M. Biology of extreme radiation resistance: the way of *Deinococcus radiodurans*. Cold Spring Harbor Perspectives Biol, 2013, 5: a012765
- [2] Blasius M, Sommer S, Hubscher U. *Deinococcus radiodurans*: what belongs to the survival kit? Crit Rev Biochem Mol Biol, 2008, 43(3): 221-38
- [3] Grimsley JK, Masters CI, Clark EP, et al. Analysis by pulsed-field gel electrophoresis of DNA double-strand breakage and repair in *Deinococcus radiodurans* and a radiosensitive mutant. Int J Radiat Biol, 1991, 60(4): 613-26
- [4] Funayama T, Narumi I, Kikuchi M. Identification and disruption analysis of the recN gene in the extremely radioresistant bacterium *Deinococcus radiodurans*. Mutat Res, 1999, 435(2): 151-61
- [5] Reyes ED, Patidar PL, Uranga LA, et al. RecN is a

- cohesin-like protein that stimulates intermolecular DNA interactions *in vitro*. J Biol Chem, 2010, 285(22): 16521-9
- [6] Pellegrino S, Radzimanowski J, de Sanctis D, et al. Structural and functional characterization of an SMC-like protein RecN: new insights into double-strand break repair. Structure, 2012, 20(12): 2076-89
- [7] 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. Arch Microbiol, 2009, 191(12): 913-8
- [8] Hua Y, Narumi I, Gao G, et al. PprI: a general switch responsible for extreme radioresistance of *Deinococcus radiodurans*. Biochem Biophys Res Commun, 2003, 306(2): 354-60
- [9] Makarova KS, Omelchenko MV, Gaidamakova EK, et al. *Deinococcus geothermalis*: the pool of extreme radiation resistance genes shrinks. PLoS One, 2007, 2(9): e955
- [10] Wang L, Xu, G, Chen, H, et al. DrRRA: a novel response regulator essential for the extreme radioresistance of *Deinococcus radiodurans*. Mol Microbiol, 2008, 67(6): 1211-22
- [11] Lu H, Chen H, Xu G, et al. DNA binding is essential for PprI function in response to radiation damage in *Deinococcus radiodurans*. DNA Repair: Amst, 2012, 11(2): 139-45
- [12] Lu H, Gao G, Xu G, et al. *Deinococcus radiodurans* PprI switches on DNA damage response and cellular survival networks after radiation damage. Mol Cell Proteomics, 2009, 8(3): 481-94
- [13] Vujicic-Zagar A, Dulerio R, Le Gorrec M, et al. Crystal structure of the IrrE protein, a central regulator of DNA damage repair in *deinococcaceae*. J Mol Biol, 2009, 386(3): 704-16
- [14] Khairnar NP, Kamble VA, Misra HS. RecBC enzyme overproduction affects UV and γ radiation survival of *Deinococcus radiodurans*. DNA Repair: Amst, 2008, 7(1): 40-7
- [15] Bentchikou E, Servant P, Coste G, et al. A major role of the RecFOR pathway in DNA double-strand-break repair through ESDSA in *Deinococcus radiodurans*. PLoS Genet, 2010, 6(1): e1000774
- [16] Cheng K, Xu X, Zhao Y, et al. The key residue for SSB-RecO interaction is dispensable for *Deinococcus radiodurans* DNA repair *in vivo*. Acta Biochim Biophys Sin, 2014, 46(5): 368-76
- [17] Timmins J, Leiros I, McSweeney S. Crystal structure and mutational study of RecOR provide insight into its mode of DNA binding. EMBO J, 2007, 26(13): 3260-71
- [18] Jiao J, Wang L, Xia W, et al. Function and biochemical characterization of RecJ in *Deinococcus radiodurans*. DNA Repair: Amst, 2012, 11(4): 349-56
- [19] Kamble VA, Misra HS. The SbcCD complex of *Deinococcus radiodurans* contributes to radioresistance and DNA strand break repair *in vivo* and exhibits Mre11-Rad50 type activity *in vitro*. DNA Repair: Amst, 2010, 9(5): 488-94
- [20] Kim JI, Sharma AK, Abbott SN, et al. RecA protein from the extremely radioresistant bacterium *Deinococcus radiodurans*: expression, purification, and characterization. J Bacteriol, 2002, 184(6): 1649-60
- [21] Repar J, Cvjetan S, Slade D, et al. RecA protein assures fidelity of DNA repair and genome stability in *Deinococcus radiodurans*. DNA Repair: Amst, 2010, 9(11): 1151-61
- [22] Carroll JD, Daly MJ, Minton KW. Expression of recA in *Deinococcus radiodurans*. J Bacteriol, 1996, 178(1): 130-5
- [23] Hsu HF, Ngo KV, Chitteni-Pattu S, et al. Investigating *Deinococcus radiodurans* RecA protein filament formation on double-stranded DNA by a real-time single-molecule approach. Biochemistry, 2011, 50(39): 8270-80
- [24] Rajan R, Bell CE. Crystal structure of RecA from *Deinococcus radiodurans*: insights into the structural basis of extreme radioresistance. J Mol Biol, 2004, 344(4): 951-63
- [25] Kitayama S, Kohoroku M, Takagi A, et al. Mutation of *D. radiodurans* in a gene homologous to *ruvB* of *E. coli*. Mutat Res, 1997, 385(2): 151-7
- [26] Wu Y, Chen W, Zhao Y, et al. Involvement of RecG in H_2O_2 -induced damage repair in *Deinococcus radiodurans*. Can J Microbiol, 2009, 55(7): 841-8
- [27] Zahradka K, Slade D, Bailone A, et al. Reassembly of shattered chromosomes in *Deinococcus radiodurans*. Nature, 2006, 443(7111): 569-73
- [28] Slade D, Lindner AB, Paul G, et al. Recombination and replication in DNA repair of heavily irradiated *Deinococcus radiodurans*. Cell, 2009, 136(6): 1044-55
- [29] Pitcher RS, Brissett NC, Doherty AJ. Nonhomologous end-joining in bacteria: a microbial perspective. Annu Rev Microbiol, 2007, 61: 259-82
- [30] Weller GR, Kysela B, Roy R, et al. Identification of a DNA nonhomologous end-joining complex in bacteria. Science, 2002, 297(5587): 1686-9
- [31] Narumi I, Satoh K, Cui S, et al. PprA: a novel protein from *Deinococcus radiodurans* that stimulates DNA ligation. Mol Microbiol, 2004, 54(1): 278-85
- [32] Liu Y, Zhou J, Omelchenko MV, et al. Transcriptome dynamics of *Deinococcus radiodurans* recovering from ionizing radiation. Proc Natl Acad Sci USA, 2003, 100(7): 4191-6
- [33] Tanaka M, Earl AM, Howell HA, et al. Analysis of *Deinococcus radiodurans*'s transcriptional response to ionizing radiation and desiccation reveals novel proteins that contribute to extreme radioresistance. Genetics, 2004, 168(1): 21-33
- [34] Devigne A, Mersaoui S, Bouthier-de-la-Tour C, et al. The PprA protein is required for accurate cell division of γ -irradiated *Deinococcus radiodurans* bacteria. DNA Repair: Amst, 2013, 12(4): 265-72
- [35] Jolivet E, Lecointe F, Coste G, et al. Limited concentration of RecA delays DNA double-strand break repair in *Deinococcus radiodurans* R1. Mol Microbiol, 2006, 59(1): 338-49
- [36] Xu G, Lu, H, Wang, L, et al. DdrB stimulates single-stranded DNA annealing and facilitates RecA-independent DNA repair in *Deinococcus radiodurans*. DNA Repair:

- Amst, 2010, 9(7): 805-12
- [37] Harris DR, Tanaka M, Saveliev SV, et al. Preserving genome integrity: the DdrA protein of *Deinococcus radiodurans* R1. PLoS Biol, 2004, 2(10): e304
- [38] Norais CA, Chitteni-Pattu S, Wood EA, et al. DdrB protein, an alternative *Deinococcus radiodurans* SSB induced by ionizing radiation. J Biol Chem, 2009, 284(32): 21402-11
- [39] Sugiman-Marangos S, Junop MS. The structure of DdrB from *Deinococcus*: a new fold for single-stranded DNA binding proteins. Nucleic Acids Res, 2010, 38(10): 3432-40
- [40] Sugiman-Marangos SN, Peel JK, Weiss YM, et al. Crystal structure of the DdrB/ssDNA complex from *Deinococcus radiodurans* reveals a DNA binding surface involving higher-order oligomeric states. Nucleic Acids Res, 2013, 41(21): 9934-44
- [41] Culotta VC, Daly MJ. Manganese complexes: diverse metabolic routes to oxidative stress resistance in prokaryotes and yeast. Antioxid Redox Signal, 2013, 19(9): 933-44
- [42] Daly MJ. Death by protein damage in irradiated cells. DNA Repair: Amst, 2012, 11(1): 12-21
- [43] Slade D, Radman M. Oxidative stress resistance in *Deinococcus radiodurans*. Microbiol Mol Biol Rev, 2011, 75(1): 133-91
- [44] Ludanyi M, Blanchard L, Dulermo R, et al. Radiation response in *Deinococcus deserti*: IrrE is a metalloprotease that cleaves repressor protein DdrO. Mol Microbiol, 2014, 94(2): 434-49
- [45] Zhang H, Xu Q, Lu M, et al. Structural and functional studies of MutS2 from *Deinococcus radiodurans*. DNA Repair: Amst, 2014, 21: 111-9