

DOI: 10.13376/j.cblls/2018015

文章编号: 1004-0374(2018)01-0107-06

极端微生物及其相关功能蛋白研究进展

茆璇, 郭江峰*

(浙江理工大学生命科学学院生物工程研究所, 杭州 310018)

摘要: 极端微生物是一类能够适应特殊环境的微生物, 相关功能蛋白在其适应极端环境过程中发挥着重要作用, 探索极端微生物的特性及其相关的功能蛋白有助于深入了解生命的起源与进化, 为蛋白酶在工业领域的应用提供一定理论依据。现概述耐辐射球菌、嗜盐菌、嗜热菌、嗜酸菌和嗜碱菌、嗜冷菌、嗜压菌的特性及其相关的功能蛋白质, 从蛋白质水平阐述极端微生物对极端环境的适应机制。

关键词: 极端微生物; 功能蛋白; 适应机制

中图分类号: Q936 文献标志码: A

Functional protein research progression in extremophiles

MAO Xuan, GUO Jiang-Feng*

(Institute of Bioengineering, School of Life Sciences, Zhejiang Sci-Tech University, Hangzhou 310018, China)

Abstract: Extremophiles are organisms which are able to survive in extreme environments and their associated proteins play important roles in the process of adapting to extreme environments. Exploring the characteristics of extremophiles and its associated functional proteins will contribute to further understanding of the origin and evolution of life, which provides a theoretical basis for industrial application of protease to some extent. Here, we reviewed the characteristics and some associated functional proteins of deinococcus radiodurans, halophiles, thermophiles, acidophiles, alkaliphiles, psychrophiles, piezophiles and expounded the adaptive mechanisms of extremophiles to extreme environments.

Key words: extremophile; functional protein; adaptive mechanism

极端微生物是一类可以在极端环境下存活的微生物, 最早由 MacElroy 等^[1] 在 1974 年提出。目前关于极端微生物的研究主要包括新物种的探索、基因组学分析、基因功能研究、蛋白质组学分析、环境适应机理研究和极端微生物应用研究等^[2-4]。已知的极端微生物主要包括耐辐射菌、嗜热菌、嗜盐菌、嗜酸菌、嗜碱菌、嗜冷菌和嗜压菌等^[5]。每一种极端微生物都有其对应的耐受性, 而耐受性的形成与许多因素相关, 其中蛋白质的作用不容小觑。研究人员对相关的蛋白进行了外源表达、功能研究及结构分析等, 将有应用前景的蛋白进行了分离纯化并用于工业生产或科学研究等领域^[6]。

1 耐辐射菌

耐辐射菌是一类对辐射具有抗性的微生物, 包

括红色杆菌属 (*Rubrobacter*)、玫瑰色库克菌 (*Kocuria rosea*)、耐辐射奇球菌 (*Deinococcus radiodurans*) 和耐辐射动球菌 (*Kineococcus radiotolerans*) 等, 其中 *D. radiodurans* 和 *K. radiodurans* 是最典型的耐辐射菌株^[7]。迄今为止, *D. radiodurans* 是地球上最具辐射抗性的生物之一, 其对电离辐射、紫外辐照等具有极强抗性^[8]。由于 *D. radiodurans* 中存在高效的 DNA 损伤修复机制, 能够一定程度修复紫外线、电离辐射等造成的基因组损伤, 其基因组在承受极强电离辐射而断裂成数百个小片段后的数小时内, 这些片段会得到修复而重新组装成具有功能的染

收稿日期: 2017-07-24; 修回日期: 2017-08-25

基金项目: 国家自然科学基金项目(11105121)

*通信作者: E-mail: jfguo@zstu.edu.cn

色体^[9-10]。而 *D. radiodurans* 中的 DNA 损伤修复机制, 主要包括同源重组修复、碱基错配修复、直接损伤修复和核苷酸及碱基切除修复等^[11]。

RecA 蛋白是 *D. radiodurans* 同源重组修复过程中极其重要的蛋白。Repar 等^[12] 研究发现, *D. radiodurans* 中 RecA 在自发或者辐射诱导的 DNA 断链修复中起着关键作用, *D. radiodurans* 在接受 25 kGy 剂量的辐照后, RecA 蛋白能够保证其 DNA 修复的精确性和基因组稳定性。有研究表明, RecA 蛋白自身不直接参与 DNA 修复, 而是在 ATP 存在情况下, 通过与单链 DNA 结合形成具有 ATP 水解酶活性的 RecA-单链 DNA 复合物, 促使 DNA 链发生准确交换, 从而保证同源重组的进行^[13]。PprI 蛋白是一种促进 DNA 修复的多效蛋白诱导物, 由基因 *dr0167* 编码^[14]。Hua 等^[15] 研究发现, PprI 可以显著诱导 DNA 损伤修复相关基因 *recA* 的表达, 从而激活 RecA 蛋白, 这表明 PprI 在应对辐射压力及调控多重 DNA 修复和保护途径中发挥关键作用, 是 *D. radiodurans* 辐射抗性的总开关。

RecFOR 途径是 DNA 双链断裂修复过程中的一个重要途径, Satoh 等^[16] 通过构建 RecF、RecO、RecR 缺失的 *D. radiodurans* 菌株, 发现 RecF、RecO、RecR 蛋白在菌株生长过程中均起着重要作用。缺失 RecR 蛋白或 RecO 蛋白的菌株的转化效率相比于野生型菌株有轻微降低, 而缺失 RecF 使得菌株对 γ 射线以及 UV 射线变得更为敏感, RecF 蛋白可以通过激活 RecA 蛋白活性而在同源重组修复中发挥作用。

RecA 蛋白在 *K. radiodurans* 中也发挥着重要作用, 如 RecA 和 PolA 蛋白能够介导延伸合成依赖性链退火途径的同源重组修复过程^[13]。另外, *K. radiodurans* 具有 *D. radiodurans* 没有的 RecB 和 RecC 蛋白, 但 *D. radiodurans* 有一个 RecD 类似蛋白^[17-18]。RecBCD 起源于 *Escherichia coli*, 是细菌同源重组途径之一, 其中 RecB 蛋白具有 3'→5' 解旋酶活性, 能促进 DNA 易位及解链, RecC 蛋白与核酸解旋酶复合体的识别有关, 能够促进同源重组修复进程^[19], 而 RecD 是一个快速解旋酶, 作用于末端链 5' 端。在完整的 RecBCD 中, RecB 与 RecD 均具有生物活性, 因为当其中一种亚基因突变失活时, DNA 解链仍然可以进行^[20-21]。

2 嗜盐菌

嗜盐菌是一类生存在高盐环境中的极端微生物,

它们中大多数对 Na^+ 具有较强的依赖性, Na^+ 梯度能推动细胞内外物质运输和细胞呼吸, 从而在超盐环境中维持细胞的活性^[22]。嗜盐菌主要包括两类: 中度嗜盐菌和极端嗜盐菌。中度嗜盐菌基本为真细菌, 最适盐浓度为 0.5~2.5 mol/L; 极端嗜盐菌多为古菌, 最适盐浓度 2.5~5.2 mol/L, 在饱和氯化钠浓度下 (5.5 mol/L) 也可以正常生长^[23]。至今, 发现的嗜盐古细菌均为广古菌门, 主要包括嗜盐古菌纲成员、纳米嗜盐古菌类群以及嗜盐甲烷古菌类群^[24]。

Chromohalobacter salexigens 是一类中度嗜盐的 γ 变形杆菌, Fur 是 *C. salexigens* 中含丰富组氨酸的蛋白, 主要通过调控三价铁离子的摄取以控制细胞内外铁离子的平衡, 该机制在细菌中广泛存在。Fur 蛋白除了可以调控细胞内外铁离子平衡, 还可以作为 *ectABC* 基因的催化剂, 促进四氢嘧啶的合成从而保持细胞内外渗透压平衡, 可见 Fur 蛋白在 *C. salexigens* 的耐盐性能中起着重要作用^[25]。

Halobacterium sp. NRC-1 是一类典型嗜盐细菌, 对多种特殊环境具有极强的应激能力, 它能够进行无氧和有氧呼吸, 并且能够厌氧发酵和自养生长^[26]。生物信息学分析显示 *Halobacterium* sp. NRC-1 的蛋白质组为高度酸性, 等电点为 4.9^[27], 其细胞壁上的蛋白质带有高度负电荷。嗜盐蛋白往往需要借助高盐环境使其肽链发生折叠, 从而形成具有功能的蛋白。如 *Halobacterium* sp. NRC-1 中的半胱氨酰 tRNA 合成酶不仅能在高盐环境中完成折叠, 而且随着盐浓度的升高, 它的稳定性及耐热性均有提高^[28]。

极端嗜盐古菌是一类栖息在高盐度地区, 属于盐杆菌科嗜盐菌目的极端嗜盐菌, 其生长所需 NaCl 浓度至少为 2.5 mol/L^[29-30]。因嗜盐古菌细胞壁不含肽聚糖, 所以其细胞壁的完整性需要由离子键维持, 高 Na^+ 浓度对细胞壁上蛋白质单体之间的结合起到促进作用, 蛋白质单体结合后形成稳定的蛋白结构, 有利于细胞在高盐环境生存; 当嗜盐古菌从高盐环境转移至低盐环境时, Na^+ 浓度降低, 细胞壁上蛋白解聚为蛋白质单体, 细胞壁完整性被打破, 因此嗜盐菌在低盐环境中活性降低^[31]。

在嗜盐微生物中还会产生一种蛋白类抗生素。O'Connor 和 Shand^[32] 的研究表明, 嗜盐菌素可以由嗜盐菌的核糖体合成, 这类嗜盐菌素对高温具有一定耐受性, 并且能够有效抑制一部分其他古生菌中的生长。因此, 嗜盐菌素在皮革储存和腌制食物的

保存方面具有一定前景^[33]。

3 嗜热菌

嗜热菌根据其最适生长温度的不同分为三类: 第一类为兼性嗜热菌, 其最适生长温度为 55~65 °C; 第二类为专性嗜热菌, 其最适生长温度为 65~70 °C; 第三类为极端嗜热菌, 最高生长温度一般为 70 °C 以上, 最低生长温度高于 50 °C。极端嗜热菌生存于火山口、地热带、海底裂缝带等以及一些工业的高温环境中^[34-36]。嗜热微生物维持蛋白活性结构的温度要显著高于一般微生物或嗜温微生物, 而极端嗜热菌中的蛋白在大于 80 °C 的环境中仍然能够维持活性, 如 *Thermotoga maritime* 及 *Pyrococcus furiosus* 中能够水解微结晶纤维素的溶纤酶, 其最适温度达到了 95 °C 以上^[37]。

嗜热微生物体内存在多种耐热蛋白, 在一定程度上保证了嗜热菌在高温环境中的正常活性, 这些耐热蛋白包括硫基蛋白酶、酸性蛋白酶以及丝氨酸蛋白酶, 其中大部分为丝氨酸蛋白酶^[36]。Hanzawa 等^[38]从深海嗜热菌 *Desulfurococcus strain SY* 中分离纯化得到一种极端耐热的丝氨酸蛋白酶, 在适宜的 pH 条件下, 该蛋白在 90~98 °C 下孵育 0.5 至 1 h, 其蛋白活性增长 2%~30%。多年来研究表明, 与嗜热菌耐热相关的蛋白很大一部分为细胞表层蛋白, 如 *Staphylothermus marinus* 是一种最适温度达到 92 °C 的极端嗜热菌, 其表层附着的一种极端耐热蛋白在一定条件下能够耐受 125 °C 的高温^[39]。*Aquifex pyrophilus* 是最适生长温度为 85 °C 的嗜热菌, Chio 等^[36]对位于 *A. pyrophilus* 细胞壁上的一种丝氨酸蛋白酶进行研究, 发现其在 105 °C 高温中的半衰期达到了 6 h, 表明该蛋白酶具有极端耐热性。

嗜热菌中的耐热蛋白可以通过增加疏水残基、二硫键和离子间相互作用以维持蛋白的结构和功能。研究表明, 蛋白质高级结构的变异是其耐热形成的重要原因之一, 如嗜热菌 *Ignicoccus hospitalis* 和 *Pyrobaculum aerophilum* 中的乙酰辅酶 A 合成酶 (ACS) 会以八聚体的形式存在, 而嗜常温的相似菌株中的 ACS 则多以单聚体或二聚体存在。在高温环境下, 蛋白质的疏水作用也能在很大程度上维持它的稳定性, 如在嗜热菌 *Sulfolobus solfataricus* 中, 磷酸三酯酶的二聚体表面有着更强的疏水作用, 得利于此, *S. solfataricus* 中的磷酸三酯酶拥有更紧实的结构与更强的热稳定性^[28]。

4 嗜冷菌

嗜冷菌是一种最适生长温度为 15 °C 左右, 能在 0 °C, 甚至 -20 °C 环境中存活的极端微生物^[40-41]。一般微生物在冰点以下的环境中难以生长, 因为其中大部分蛋白酶在低温下具有极低的生物活性。而嗜冷菌中的嗜冷蛋白拥有更灵活的结构, 在低温环境中, 它们可以通过改变蛋白构象以保持蛋白酶活性^[42]。在嗜冷蛋白中, 有利于增加蛋白构象机动性的甘氨酸残基明显增多, 而能增加蛋白构象刚度的脯氨酸残基则减少; 为了加强蛋白的可变性, 蛋白的疏水作用也会减弱, 如在嗜冷菌 *Halorubum lacusprofundi* 中, 色氨酸等疏水性氨基酸大幅减少^[43]。

蛋白酶在低温环境下的高效催化效率也是嗜冷菌形成的一个重要因素。虽然在低温时反应速率会有所下降, 但是嗜冷酶的比活力比嗜常温酶要高 10 倍左右, 其主要原因是嗜冷酶中底物结合区域比一般酶的底物结合区要大^[42]。底物结合区域扩大的原因包括底物结合位点附近环区的删除、功能位点附近甘氨酸残基的删除以及蛋白主链的移动等, 这些都利于嗜冷酶与底物亲和力的提高, 从而使得酶活力升高^[44]。

5 嗜碱菌

嗜碱菌是一类适宜在碱性环境中生存的极端微生物, 其适宜生长的 pH>9, 在自然环境 (pH 约为 6.5) 下生长缓慢, 甚至不能生长^[45]。嗜碱菌包括原核生物、真核生物和古生菌。嗜碱菌能够将细胞内 pH 稳定维持在 7~8.5, 从而使其在碱性的极端环境中得以生存, 这很大程度上依靠着细胞质膜蛋白的调控作用。当嗜碱菌处于高 pH 环境中时, 会启动 Na⁺/H⁺ 逆向转运, 将细胞质中的 Na⁺ 与胞质外的 H⁺ 进行交换, 保证 pH 体内平衡, 细胞表面蛋白在该逆向转运中发挥着重要作用^[46]。

Alkalimonas amylolytica N10 (N10) 是发现自内蒙古盐碱湖中的一株新型嗜碱菌, 其生长环境中的 NaCl 浓度达 7%, pH 范围在 7.5~11 间, 是典型的嗜碱菌。Wang 等^[46]对 N10 进行了蛋白质组学研究, 采用拓扑学分析发现在鉴定出的蛋白中有 40.9% 属于膜蛋白, 45.5% 的蛋白与细胞质膜有关。其中, 在不同 pH 下表达差异明显的功能蛋白主要有 3 类: 转运蛋白、能量合成相关蛋白和氨基酸代谢相关蛋白。DegQ、GroEL 和 HPI 这 3 个蛋白位于细胞质中, 但同时它们也跟细胞膜相关, 且均表现出 pH 依赖

性,表达水平会随着培养基 pH 的改变而发生变化,表明这 3 个蛋白很可能参与了 Na^+/H^+ 逆向转运过程,保证了 N10 在碱性环境中的活性。

然而,并不是所有与嗜碱相关的蛋白都具有 pH 依赖性,如 *Bacillus pseudofirmus* OF4 为另一种嗜碱菌,SlpA 是 *B. pseudofirmus* OF4 的一个表层蛋白。Gilmour 等^[47]通过研究不同 pH (7.5~10.5) 下 SlpA 的蛋白表达情况,发现其表达并没有随着 pH 变化而发生显著变化,说明 SlpA 并不直接调控细胞对高碱环境的应激过程,而可能通过参与依赖 Na^+ 的 pH 体内平衡运输机制来间接参与其中。

6 嗜酸菌

嗜酸菌是一类生长在酸性环境中的极端微生物,典型的嗜酸微生物多属于细菌和古菌域,它们经常出现在硫化物存在的区域,如硫磺池、热液源或酸性废水排放处等地方^[48]。一般嗜酸菌的生长适宜的 $\text{pH}<3$,在中性或碱性环境中嗜酸菌生长受阻,如 *Picrophilus oshimae* 是最适 pH 为 0.7 的极端嗜酸菌,当细胞外 pH 为 0.8~4.0 时,它能维持细胞内 pH 值稳定在 4.6 左右且保持细胞活性,但当外界 $\text{pH}>4.0$ 时,细胞会迅速溶解且丧失活性^[49-50]。

研究表明,许多嗜酸蛋白酶最适宜的 pH 要比细胞内 pH 值低,如嗜酸菌 *Sulfolobus solfataricus* 中的葡聚糖内切酶最适宜 pH 为 1.8,而当该蛋白处于 pH 为中性的环境中时,它表面会聚集过多的谷氨酸和天冬氨酸残基,使得葡聚糖内切酶形成一个高负电荷的表面,最终导致蛋白酶不稳定;而在 pH 为 2 的酸性环境中,葡聚糖内切酶表面不会带有过多的负电荷,保证了该蛋白酶在酸性环境中的稳定性^[28]。

嗜酸菌的耐酸性与细胞膜密切相关,细胞膜作为极端微生物的保护膜,帮助其抵御外界环境的破坏,维持细胞内 pH 的稳定。氧化亚铁硫杆菌是一种自养型、专性好氧的革兰氏阴性嗜酸菌,Amoro 等^[51]研究特定 pH (1.5~3.5) 下氧化亚铁硫杆菌蛋白质表达谱发现,在其细胞膜上有一个相对分子质量为 3.6×10^4 的蛋白,它能够通过维持细胞内 pH 稳定以帮助氧化亚铁硫杆菌在酸性环境中生存。另外,氧化亚铁硫杆菌能以多种方式获取细胞新陈代谢所需的能量,如通过氧化二价铁离子,或者氧化硫化物等。如今人们巧妙地运用了氧化亚铁硫杆菌的嗜酸性以及它的氧化性能,将它应用于酸性废水的治理中,降低了治理成本^[52]。

7 嗜压菌

嗜压菌是一类生长在极端高压环境中的微生物,通常兼具嗜热或嗜冷性,存在于深海高压区、深海热泉口或海洋低温区。Fang 等^[53]研究表明,大部分具有嗜热性的嗜压菌为古菌,而具有嗜冷性的嗜压菌一般属于细菌。

嗜压菌中的蛋白质主要表现为具有紧密的疏水核心,相对分子质量小的氨基酸以及蛋白多聚化水平上升。Giulio^[54]对比了具有嗜压性质的嗜热菌 *Pyrococcus abyssi* 和不具嗜压性的嗜热菌 *Pyrococcus furiosus* 的蛋白质组发现,*P. abyssi* 内相对分子质量小的氨基酸数量增多,这利于蛋白形成更紧实的核心结构,最终导致抗压性的形成。蛋白质还可以通过形成多聚体以适应高压环境,如 *Pyrococcus horikoshii* 中的嗜压蛋白 TET3 通过形成十二聚物,使得蛋白单体更加紧凑,能够防止在高压下水渗入至蛋白核心而造成损伤^[55]。

8 总结与展望

极端微生物是经过数十亿年的进化而形成的特殊生物体,极端微生物体内存在多种特殊的耐受机制来适应极端环境,功能蛋白在极端微生物的耐受性能形成过程中发挥着至关重要的作用。当极端微生物在极端环境中受损时,其中一部分蛋白质可以启动相关的应激反应,从菌体内部修复由极端环境造成的损伤,从而保持极端微生物的活性;还有一大部分的蛋白质能够保护极端微生物在极端环境中免受伤害,如细胞膜上的一些膜蛋白或者位于细菌细胞外壁上的相关蛋白,它们或通过物质转运等途径平衡细胞内部与外界的环境,或形成一层保护屏障保护极端微生物。当然,除了相关的功能蛋白,还有许多其他因素导致极端微生物耐受性能的形成。如在耐辐射动球菌和嗜热菌的基因组中,碱基 G 与 C 的含量要显著高于普通微生物,而碱基 G 与 C 的含量越多,意味着该 DNA 双链的解链温度越高,因此,保证了基因组的稳定性,使得菌株更加耐受辐射或者高温^[17,37]。

除上文中提及的具有单一耐受性的极端微生物外,还存在一些具有多重耐受性的菌株,如 *Deinococcus geothermalis* 是一种具有辐射耐受性的嗜热微生物,它能够有效修复因电离辐射或高温带来的 DNA 或蛋白质损伤,从而能存活于多种极端环境中^[56]。相信随着生物技术的发展与研究的深入,

人们对于极端微生物的认识越来越全面, 对极端微生物中具有代表性的蛋白质进行深入的鉴定、表达与分析等, 对其中相关基因的研究也逐渐加深, 如将基因进行外源扩增、表达以及功能的鉴定等。目前, 已有许多相关蛋白酶成熟地应用于工业生产中, 如将嗜热菌 *Thermus aquaticus* 中的耐热 DNA 聚合酶应用于 PCR 反应中, 该蛋白酶的耐热性使得它在经受了 DNA 变性的高温后仍然具有活性, 从而保证了 PCR 反应顺利地进行。此外, 还有一些蛋白也已经展现出光明的应用前景, 如在嗜盐菌中分离纯化得到的蛋白类抗生素, 具有广谱抑菌功能, 可应用于食品储藏或医疗等领域。

虽然近年来在极端微生物的研究方面进展迅速, 但是许多方面仍然有待于深入探索, 还有更多的极端微生物有待于发现, 在已经明确的极端微生物中有更多的功能蛋白等待鉴定与分离, 而如何把经过验证的功能蛋白应用于实践或工业生产中则又是一大考验。

[参 考 文 献]

- [1] Macelroy RD. Some comments on the evolution of extremophiles. *Biosystems*, 1974, 6: 74-5
- [2] Albers SV. Extremophiles: life at the deep end. *Nature*, 2016, 538: 457
- [3] Lerang AM. Cultivation and genomics of extremophiles from a deep and hot North Sea oil reservoir [D]. University of Bergen, 2014
- [4] Burg D, Ng C, Ting L, et al. Proteomics of extremophiles. *Environ Microbiol*, 2011, 13: 1934-55
- [5] 董锡文, 薛春梅, 吴玉德. 极端微生物及其适应机理的研究进展. *微生物学杂志*, 2005, 25: 74-7
- [6] Saiki RK. The design and optimization of the PCR [M]// Erlich HA (ed) *PCR technology: principles and applications for DNA amplification*. New York: McMillan Publishers (Stockton Press), 1989: 7-22
- [7] Cox MM, Battista JR. *Deinococcus radiodurans* - the consummate survivor. *Nat Rev Microbiol*, 2005, 3: 882-92
- [8] Makarova KS, Aravind L, Wolf YI, 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
- [9] Harada K, Ando M, Fujimura-Ito T, et al. Mechanism of thermotolerance induction by split-dose hyperthermia in *Deinococcus radiodurans* DNA repair deficient mutants. *Int J Mol Med*, 2003, 12: 741-7
- [10] Timmins J, Moe E. A Decade of biochemical and structural studies of the DNA repair machinery of *Deinococcus radiodurans*: major findings, functional and mechanistic insight and challenges. *Comput Struct Biotechnol J*, 2016, 14: 168-76
- [11] Slade D, Lindner AB, Paul G, et al. Recombination and replication in DNA Repair of Heavily Irradiated *Deinococcus radiodurans*. *Cell*, 2009, 136: 1044-55
- [12] Repar J, Cvjetan S, Slade D, et al. RecA protein assures fidelity of DNA repair and genome stability in *Deinococcus radiodurans*. *DNA Repair*, 2010, 9: 1151-61
- [13] 赵柏林. 大肠杆菌同源重组修复机制研究[D]. 北京: 中国科学院大学, 2015
- [14] 郑智国, 张春潮, 华跃进. 耐辐射球菌pprI突变株的蛋白质组学. *浙江大学学报: 农业与生命科学版*, 2005, 31: 27-31
- [15] Hua Y, Narumi I, Gao G, et al. PprI: a general switch responsible for extreme radioresistance of *Deinococcus*. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 306: 354-60
- [16] Satoh K, Kikuchi M, Ishaque AM, et al. The role of *Deinococcus radiodurans* RecFOR proteins in homologous recombination. *DNA Repair*, 2012, 11: 410-8
- [17] Bagwell CE, Bhat S, Hawkins GM, et al. Survival in nuclear waste, extreme resistance, and potential applications gleaned from the genome sequence of *Kineococcus radiotolerans* SRS30216. *PLoS One*, 2008, 3: e3878
- [18] Kowalczykowski SC. Initiation of genetic recombination and recombination-dependent replication. *Trends Biochem Sci*, 2000, 25: 156-65
- [19] Smith GR. How RecBCD enzyme and Chi promote DNA break repair and recombination: a molecular biologist's view. *Microbiol Mol Biol Rev*, 2012, 76: 217-28
- [20] Taylor AF, Smith GR. RecBCD enzyme is a DNA helicase with fast and slow motors of opposite polarity. *Nature*, 2003, 423: 889-93
- [21] Dillingham MS, Spies M, Kowalczykowski SC. RecBCD enzyme is a bipolar DNA helicase. *Nature*, 2003, 423: 893-7
- [22] Ventosa AJ, Nieto JJ, Oren A. Biology of moderately halophilic aerobic bacteria. *Microbiol Mol Biol Rev*, 1998, 62: 504-44
- [23] Lv A, Hu B, Wen H, et al. Characteristics of extreme halophile and its application prospects. *J Microbiol*, 2005, 25: 65-8
- [24] 崔恒林. 嗜盐古菌分类学研究进展. *微生物学通报*, 2016, 43: 1113-22
- [25] Iglesiasguerra F, Vargas C. Interplay between iron homeostasis and the osmotic stress response in the halophilic bacterium *Chromohalobacter salexigens*. *Appl Environ Microbiol* 2010, 76: 3575-89
- [26] Ng WV, Kennedy SP, Mahairas GG, et al. From the cover: genome sequence of *Halobacterium* species NRC-1. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97: 12176-81
- [27] Kennedy SP, Ng WV, Salzberg SL, et al. Understanding the adaptation of *Halobacterium* species NRC-1 to its extreme environment through computational analysis of its genome sequence. *Genome Res*, 2001, 11: 1641-50
- [28] Reed CJ, Lewis H, Trejo E, et al. Protein adaptations in archaeal extremophiles. *Archaea*, 2013, 2013: 373275
- [29] Salgaonkar BB, Das D, Bragança JM. Resistance of extremely halophilic archaea to zinc and zinc oxide nanoparticles. *Appl Nanosci*, 2016, 6: 251-8
- [30] Mani K, Salgaonkar BB, Braganca JM. Culturable

- halophilic archaea at the initial and crystallization stages of salt production in a natural solar saltern of Goa, India. *Aquatic Biosystem*, 2012, 8: 15
- [31] 张浩, 周毅, 王利, 等. 极端嗜盐古生菌 J7 最适生长盐浓度及培养温度的研究 [C]. 湖北省遗传学会. 江西省遗传学会2006年学术年会暨学术讨论会论文摘要集, 2006
- [32] O'Connor EM, Shand RF. Halocins and sulfobiocins: the emerging story of archaeal protein and peptide antibiotics. *J Indust Microbiol Biotechnol*, 2002, 28: 23-31
- [33] Lithfield CD. Halophiles -- Preface. *J Indust Microbiol Biotechnol*, 2002, 28: 21-2
- [34] Turner P, Mamo G, Karlsson EN. Potential and utilization of thermophiles and thermostable enzymes in biorefining. *Microb Cell Fact*, 2007, 6: 9
- [35] Gao J, Ward DF, Kelly RM. Hyperthermophiles [M]// Drioli E, Giorno L. *Encyclopedia of membranes*. Berlin: Heidelberg; Springer Berlin Heidelberg, 2016: 1016-8
- [36] Choi IG, Bang WG, Kim SH, et al. Extremely thermostable serine-type protease from *Aquifex pyrophilus*. *Molecular cloning, expression, and characterization*. *J Biol Chem*, 1999, 274: 881-8
- [37] 欧平. 嗜热菌的研究进展. *贺州学院学报*, 2009, 25: 141-5
- [38] Hanzawa S, Hoaki T, Jannasch HW, et al. An extremely thermostable serine protease from a hyperthermophilic archaeum, *Desulfurococcus strain SY*, isolated from a deep-sea hydrothermal vent. *J Marine Biotechnol*, 1996, 4: 121-6
- [39] Peters J, Baumeister W, Lupas A. Hyperthermostable surface layer protein tetrabrachion from the archaeobacterium *Staphylothermus marinus*: evidence for the presence of a right-handed coiled coil derived from the primary structure. *J Mol Biol*, 1996, 257: 1031-41
- [40] 李晶, 王继华, 崔迪, 等. 嗜冷菌嗜冷代谢机制的研究. *哈尔滨师范大学: 自然科学学报*, 2007, 23: 88-91
- [41] Leiros HK, Os V, Willassen NP. Cold adapted enzymes. *Biotechnol Annu Rev*, 2000, 6: 1-57
- [42] Dassarma S, Capes MD, Karan R, et al. Amino acid substitutions in cold-adapted proteins from *Halorubrum lacusprofundi*, an extremely halophilic microbe from antarctica. *PLoS One*, 2013, 8: e58587
- [43] Feller G. Protein stability and enzyme activity at extreme biological temperatures. *J Phys Condens Matter*, 2010, 22: 323101
- [44] Georlette D, Damien B, Blaise V, et al. Structural and functional adaptations to extreme temperatures in psychrophilic, mesophilic, and thermophilic DNA ligases. *J Biol Chem*, 2003, 278: 37015-23
- [45] Horikoshi K. Alkaliphiles. *Proc Jpn Acad*, 2004, 80: 166-78
- [46] Wang Q, Han H, Xue Y, et al. Exploring membrane and cytoplasm proteomic responses of *Alkalimonas amylolytica* N10 to different external pHs with combination strategy of de novo peptide sequencing. *Proteomics*, 2009, 9: 1254-73
- [47] Gilmour R, Messner P, Guffanti AA, et al. Two-dimensional gel electrophoresis analyses of pH-dependent protein expression in facultatively alkaliphilic *Bacillus pseudofirmus* OF4 lead to characterization of an S-Layer protein with a role in alkaliphily. *J Bacteriol* 2000, 182: 5969-81
- [48] Gomez F. *Acidophile* [M]. Berlin: Springer Berlin Heidelberg, 2015
- [49] 何正国, 李雅芹, 周培瑾. 极端嗜酸微生物. *微生物学通报*, 1999, 26: 452
- [50] van de Vossenberg JL, Driessen AJ, Zillig W, et al. Bioenergetics and cytoplasmic membrane stability of the extremely acidophilic, thermophilic archaeon *Picrophilus oshimae*. *Extremophiles*, 1998, 2: 67-74
- [51] Amaro AM, Chamorro D, Seeger M, et al. Effect of external pH perturbations on *in vivo* protein synthesis by the acidophilic bacterium *Thiobacillus ferrooxidans*. *J Bacteriol*, 1991, 173: 910-5
- [52] Dhakar K, Pandey A. Wide pH range tolerance in extremophiles: towards understanding an important phenomenon for future biotechnology. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2016, 100: 2499-510
- [53] Fang J, Zhang L, Bazylnski DA. Deep-sea piezosphere and piezophiles: geomicrobiology and biogeochemistry. *Trends Microbiol*, 2010, 18: 413-22
- [54] Di Giulio M. A comparison of proteins from *Pyrococcus furiosus*, and *Pyrococcus abyssi*: barophily in the physicochemical properties of amino acids and in the genetic code. *Gene*, 2005, 346: 1-6
- [55] Rosenbaum E, Gabel F, Durá MA, et al. Effects of hydrostatic pressure on the quaternary structure and enzymatic activity of a large peptidase complex from. *Archiv Biochem Biophys*, 2012, 517: 104-10
- [56] Ranawat P, Rawat S. Radiation resistance in thermophiles: mechanisms and applications. *World J Microbiol Biotechnol*, 2017, 33: 112