

细菌抗氧化系统-*oxyR* 调节子研究进展

汪保卫^{1,2,3}, 施庆珊², 欧阳友生^{2*}, 陈仪本²

¹中国科学院南海海洋研究所, 广州 510301)

²广东省微生物研究所, 广东省菌种保藏与应用重点实验室, 广州 510070)

³中国科学院研究生院, 北京 100049)

摘要: 细菌抗氧化系统是细菌抵抗呼吸作用及环境因素导致的氧化损伤的一套防卫系统。*oxyR* 调节子是最早发现的具有抗氧化作用的系统之一, 由 OxyR 调节蛋白的编码基因 *oxyR* 及其调控的基因和操纵子所构成。*oxyR* 调节子参与了细菌的抗氧化作用、抑制自发突变、致病性、铁代谢及外膜蛋白相变等多种生理代谢作用, 这些发现促进了该调节子在细菌耐药性以及致突变物质筛查等方面的研究应用。作者主要从细菌 *oxyR* 调节子的结构组成、参与的生理代谢作用、OxyR 调控转录的分子机制及影响因素等方面结合最新研究成果展开了介绍, 以期对开展细菌抗药性研究及致突变物质的筛查等提供参考。

关键词: 细菌; *oxyR* 调节子; 生理代谢作用; 调控转录分子机制

中图分类号: Q939.92 文献标识码: A 文章编号: 0001-6209 (2008) 11-1556-06

由呼吸作用及环境因素导致的胞内活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的累积对细菌的生理代谢途径造成了广泛的危害, 包括对蛋白质、细胞膜脂质及遗传物质 DNA 的氧化损伤作用^[1]。抗氧化系统 (antioxidant defense system) 是细菌在进化过程中形成的一套抵抗氧化损伤作用的防卫系统, 目前已发现 *oxyR*、*soxRS*、*perR* 及 *ohrR* 等调节子均具有抗氧化作用 (antioxidant defense); 其中关于 *oxyR* 调节子的研究进行得最为广泛和深入^[2,3]。*oxyR* 调节子由 OxyR 调节蛋白的编码基因 *oxyR* 及其调控的基因和操纵子所组成, OxyR 调节蛋白是一种广泛存在于细菌中的 LysR 型转录调节因子家族的成员^[1,3]。自 Christman 等^[4]首次在鼠伤寒沙门氏菌 (*Salmonella typhimurium*) 发现 *oxyR* 调节子以来, 又陆续在大肠杆菌 (*Escherichia coli*)、铜绿假单胞菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) 等 20 多种细菌中也发现了该调节子; *oxyR* 调节子参与细菌的生理代谢作用也由最初发现的抗

氧化作用扩展到抑制自发突变、致病性、铁代谢及外膜蛋白相变 (phase variation) 等诸多方面^[1,5-8]。基于细菌 *oxyR* 调节子参与的这些生理代谢作用, 科学家对该调节子在细菌耐药性以及致突变物质筛查等方面开展了一系列研究应用^[9-11]。在 OxyR 调节转录的分子机制方面, 对大肠杆菌的研究较为深入, 初步阐明了 OxyR 在大肠杆菌中的调控转录的分子机制^[2,12-14]。国内关于细菌 *oxyR* 调节子的研究起步较晚, 柴荣奎等^[15]研究了大肠杆菌 *oxyR* 对氧化物诱导 SOS 反应及超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 的影响; 陈曦等^[10]研究了结核分支杆菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) 对异烟肼 (isoniazid) 的耐药性与 *oxyR* 突变的联系; 近两年来又有关于苜蓿中华根瘤菌 (*Sinorhizobium meliloti*) 及耐辐射异常球菌 (*Deinococcus radiodurans*) *oxyR* 调节子的报道^[16,17]。本文主要围绕细菌 *oxyR* 调节子的结构组成、参与的主要生理代谢作用以及 OxyR 调控转录的分子机制及影响因素等方面

基金项目: 广东省自然科学基金项目(0610448); 广东省教育部产学研合作项目(2007B090400105)

*通讯作者。Tel/Fax: +86-20-87685717; E-mail: ouyang6411@21cn.com

作者简介: 汪保卫(1982-), 男, 湖北大冶人, 硕士研究生, 主要从事工业杀菌剂的微生物抗药性研究。E-mail: bw3403@163.com

收稿日期: 2008-05-06; 修回日期: 2008-06-17

展开综述,以期对开展细菌抗药性研究及致突变物质的筛查等提供参考。

1 大肠杆菌 *oxyR* 调节子的结构组成

关于 *oxyR* 调节子的结构组成,目前主要在大肠杆菌中进行了比较深入的研究,并发现了 *oxyR* 调节子中越来越多的新基因成员。已报道的大肠杆菌 *oxyR* 调节子的基因成员包括参与抗氧化作用的 *katG*、*ahpC*、*ahpF*、*yhjA*、*hemF*、*rscC*、*f497*、*grx*、*gor*、*trxC*、*dsbG*、*oxyS*,参与铁代谢的 *fur*、*fhuF*、*dps*、*sufABCDSE*

操纵子,参与外膜蛋白相变的 *agn43*,参与糖代谢的 *uxuA* 以及功能尚未阐明的 *yfdI* 等,其它细菌中该调节子的基因成员研究报道相对较少^[1,18-20]。*oxyR* 调节子的基因成员在大肠杆菌 K12 基因组中的相对位置见图 1。

2 细菌 *oxyR* 调节子参与的生理代谢作用

自 Christman 等^[4]最初发现细菌 *oxyR* 调节子参与了抗氧化作用以来,科学家又陆续发现该调节子还参与了抑制自发突变、致病性、铁代谢及外膜蛋白的相变等其它多种生理代谢作用(见表 1)。

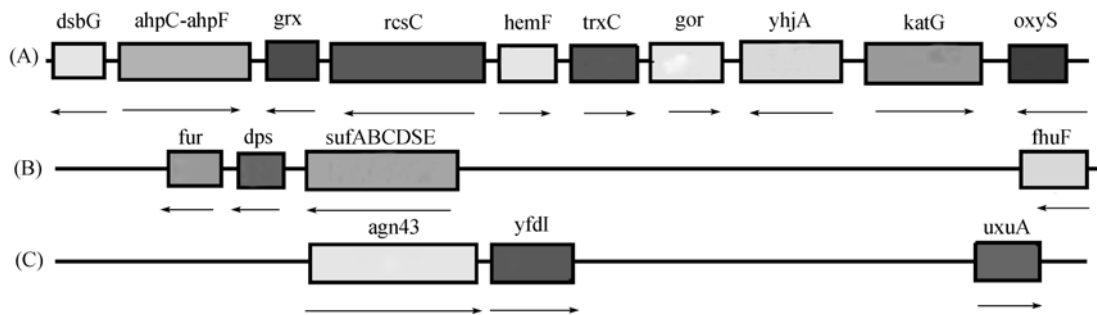


图 1 大肠杆菌 K12 *oxyR* 调节子的成员基因^[1,18-20]

Fig. 1 Members of *E. coli* (strain K12) *oxyR* regulon. A: Genes involved in anti-oxidant defense; B: Genes involved in iron metabolism; C: Genes involved in phase variation and some unknown function, arrows represent the transcription direction of genes above it.

表 1 已报道细菌 *oxyR* 调节子及其参与生理代谢作用
Table 1 *oxyR* regulon reported and related physiological function

Species reported	Physiological function*	Reference
<i>Acinetobacter</i> sp.	A	Geissdorfer <i>et al.</i> , 1999
<i>Agrobacterium tumefaciens</i>	A	[21]
<i>Bacteroides fragilis</i>	A	[22]
<i>Brucella abortus</i>	A	[23]
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	A; B	[24]
<i>D. radiodurans</i>	A; I	[17]
<i>E. coli</i>	A; I; P; S; V	[1, 8] <i>et al.</i>
<i>Enterococcus faecalis</i>	A	Ross <i>et al.</i> , 1997
<i>Erwinia carotovora</i>	A	Calcutt <i>et al.</i> , 1998
<i>Haemophilus influenzae</i>	A	Maciver <i>et al.</i> , 1996
Nontypeable <i>H. influenzae</i>	A	[25]
<i>M. bovis</i>	N	Sreevatsan <i>et al.</i> , 1996
<i>M. marinum</i>	A	Pagan-Ramos <i>et al.</i> , 1998
<i>M. tuberculosis</i>	SI	[9]
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	A; B	[1]
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	A	[26]
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	A; V	[6-7]
<i>P. putida</i>	A	[27]
<i>Rhizobium etli</i>	A	[28]
<i>Rhodobacter capsulatus</i>	A	[29]
<i>R. sphaeroides</i>	A	[29]
<i>S. typhimurium</i>	A	[4]
<i>Serratia marcescens</i>	A; B; SA	[24]
<i>Sinorhizobium meliloti</i>	A	[16]
<i>Streptomyces coelicolor</i>	A	[30]
<i>S. viridosporus</i>	A; O	[31]
<i>Xanthomonas campestris</i> pv. <i>phaseoli</i>	A	[32]

*A: antioxidant defense; B: biofilm formation; I: iron metabolism; N: not clear; O: oxidative lignin biodegradation; P: phase variation; S: spontaneous mutagenesis; SA: surface attachment; SI: susceptibility to isoniazid; V: virulence; A is highlighted in boldface.

2.1 抗氧化作用

细菌 *oxyR* 调节子参与抗氧化作用可以概括为两种方式：一种是对 H_2O_2 及过氧化物等的直接清除，大肠杆菌中以这种方式参与抗氧化作用的基因成员包括 *katG*、*ahpC*、*ahpF*、*yhjA* 及 *hemF*；另一种是对胞内氧化还原电位的调控及稳定，以此方式参与抗氧化作用的大肠杆菌基因有 *grx*、*gor*、*trxC* 及 *dsbG*；这些基因的编码产物的功能信息均已收录于 ExPASy Proteomics Server 数据库 (<http://www.expasy.org/>) 中^[1]。根据 Mukhopadhyay 等^[19]的报道，*rcsC* 和 *f497* 编码的蛋白产物也参与了抗氧化作用但不能归入上述两种类型之中，具体机制仍不清楚。除上述两种方式之外，*oxyS* 编码了目前发现的唯一的受 OxyR 调控转录的小 RNA (small RNAs)，它通过调节多个基因的表达间接参与了抗氧化作用^[1,3]。在已发现 *oxyR* 调节子的 20 多种细菌中，抗氧化作用是该调节子参与的最主要生理代谢作用 (见表 1)。

氧化压力 (oxidative stress) 的存在及其变化对于一些细菌的存活有很大的影响，一些厌氧菌如脆弱类杆菌 (*B. fragilis*)、牙龈卟啉单胞菌 (*P. gingivalis*) 等因具有消除氧化压力的能力从而在有氧的条件下也能存活下去，这种现象促使人们对特定环境条件下 (如高浓度 H_2O_2 或其它氧化性物质) 细菌的存活能力展开了研究，其中就包括细菌的抗药性问题^[9,10,22,26]。Chapman 等^[33]的研究结果表明，*oxyR* 调节子的激活会使异噻唑啉酮及其衍生物类杀菌剂 (如 2-methyl-4-isothiazolin-3-one/5-chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one, MI/CMI) 对大肠杆菌的抑杀效果降低。作者所在实验室在研究细菌对 MI/CMI 类杀菌剂的抗药性时，也发现经连续诱导对 H_2O_2 产生抗性的铜绿假单胞菌对 MI/CMI 的最低抑菌浓度 (minimum inhibition concentration, MIC) 值提高了 50% (数据未发表)，由于 H_2O_2 诱导处理会导致 *oxyR* 调节子中相关基因表达水平的上升，这也进一步表明 *oxyR* 调节子对铜绿假单胞菌耐受 MI/CMI 的能力可能有一定的影响。

2.2 抑制自发突变

关于 *oxyR* 调节子抑制自发突变的作用目前尚未达成一致的结论^[5,34]。早期 Storz 等^[5]研究发现 $\Delta oxyR$ 突变导致鼠伤寒沙门氏菌自发突变率升高；然而 Yamamura 等^[34]的研究却得出了相反的结论，他们将 Storz 等观察到的 $\Delta oxyR$ 突变型相对于 *oxyR*⁺ 型的自发突变率升高归结为 SOS 反应增强的结果。然而奇怪

的是上述结论并未受到前者的反驳，并且在这之后的研究也没有继续探讨这个问题。有研究表明大肠杆菌中氧化损伤导致的自发突变是依赖于 SOS 反应的^[35]， $\Delta oxyR$ 突变使得大肠杆菌清除 ROS 的能力下降，随后胞内累积的 ROS 通过 SOS 反应的介导从而造成了自发突变率的升高。由此可见，*oxyR* 调节子中清除 ROS 的相关基因的表达会导致由氧化损伤引发的自发突变率的降低。关于 *oxyR* 调节子对自发突变的影响的深入认识将会对致突变物质筛查的研究发展提供理论依据。

2.3 致病性

oxyR 调节子对致病性的影响来自两个方面：一方面在于 *oxyR* 调节子介导的抗氧化作用影响了细菌在宿主体内的存活能力，另一方面在于对细菌毒素因子的直接调控^[6,7]。Lau 等^[6]利用小鼠 (Rodent) 及果蝇 (*Drosophila melanogaster*) 病理模型研究发现：铜绿假单胞菌 *oxyR* 突变体相对于其野生型在小鼠体内的存活率以及对果蝇的杀伤效率均大大降低，并且对于人嗜中性粒细胞 (neutrophils) 的杀伤作用也更为敏感，这是第一个方面影响的体现。另一方面也是更直接的影响体现于 Melstrom 等^[7]的研究结果，他们发现铜绿假单胞菌的 *oxyR* 调节子可能与某种潜在的细菌毒素因子的释放有关。关于 *oxyR* 调节子对一些细菌生物膜形成及表面吸附力影响的研究可能会导致发现该调节子影响致病性的其他方式^[24]。

2.4 铁代谢

目前大肠杆菌 *oxyR* 调节子中发现的参与铁代谢的基因有 *fur*、*fhuF*、*dps* 及 *sufABCDSE* 操纵子，其中 *dps* 编码的 Dps (DNA protection during starvation protein) 蛋白能以 $Fe(OH)_3$ 的形式储存 Fe^{2+} ，从而降低了胞内游离 Fe^{2+} 浓度并间接降低了 H_2O_2 产生的危害^[1]。造成上述现象的原因在于 H_2O_2 的危害作用主要是通过 Fe^{2+} 介导的 Fenton 反应实现，由此可见铁代谢与抗氧化作用也有一定的内在联系^[1]。

2.5 外膜蛋白相变

Henderson 等^[8]发现大肠杆菌 *agn43* 的表达也受到 OxyR 的调控，该基因编码一个主要相变外膜蛋白 Ag43。关于 *agn43* 的研究主要围绕其独特的转录调控方式，*agn43* 的转录受到 OxyR 的抑制，但是该基因转录调节区的 3 个 GATC 的甲基化使得 OxyR 不能结合上来从而使之不能发挥转录抑制作用^[8,36]。值得注意的是，*agn43* 转录的调控并不受 OxyR 氧化还原状

态的影响,这在已报道的 *oxyR* 调节子中很罕见^[8,36]。

3 *OxyR* 调控转录的分子机制及影响因素

Tao 等^[37]在大肠杆菌中克隆到 *oxyR* 基因并测定了其核苷酸序列,从而为人们研究大肠杆菌 *OxyR* 调控转录的分子机制创造了条件。目前已经解析出了大肠杆菌还原型及氧化型 *OxyR* 蛋白调节区的高分辨率的三维晶体结构,并且通过比对不同物种 *OxyR* 蛋白氨基酸序列发现 Cys₁₉₉ 和 Cys₂₀₈ 为其保守位点^[2,12,13,38]。而关于 *OxyR* 感应胞内信号及调控转录的具体分子机制目前存在两种理论:一种可称之为“分子内二硫键”模型 (intramolecular disulfide-bond model), 另一种可称之为“化学修饰”模型 (chemical modification model)^[2,12,13]。前者指出 *OxyR* 以四聚体形式调控转录,在胞内正常的低氧化还原电位状态下 Cys₁₉₉ 和 Cys₂₀₈ 以还原型的 -SH 形式 (还原态) 存在;胞内氧化压力的存在 (如 H₂O₂ 或者胞内氧化还原电位的升高)使得 Cys₁₉₉ 和 Cys₂₀₈ 发生氧化形成分子内的二硫键 (氧化态),*OxyR* 分子内二硫键的形成导致的结构变化使其与启动子调节区的结合状态发生改变并最终导致转录的启动,从而对胞内氧化压力信号做出反应^[2,12]。后者认为 *OxyR* 通过发生不同形式的化学修饰 (*OxyR*-SOH, *OxyR*-SNO, *OxyR*-SSG) 来实现对胞内氧化以及亚硝化压力 (nitrosative stress) 信号做出反应并实现对转录的调控^[13]。近来有人对 H₂O₂ 激活 *OxyR* 的机制进行了分子动力学模拟与量子力学相结合的研究,其结论为第一种理论提供了更进一步的支持^[14]。然而 *OxyR* 感应胞内信号及调控转录的具体机制并没有因此而变得更为清晰,最近国内学者 Chen 等^[17]报道了他们在耐辐射异常球菌中发现的 *OxyR* 只具有一个保守的 Cys₂₁₀,它能够感应 H₂O₂ 并激活或抑制多个基因的表达。他们进一步指出该 *OxyR* 不是通过形成分子内二硫键或分子间二硫键,而是通过 *OxyR*-SOH 的形式来实现其转录调控的,这一发现为上述第二种理论提供了某种合理性的依据^[17]。最终解决这个问题所需的实验证据可能包括直接检验含有 Cys₁₉₉-Cys₂₀₈ 分子内二硫键的 *OxyR* 能否激活靶基因的转录,比较氧化压力、亚硝化压力及二硫化物压力 (disulphide stress) 刺激条件下的蛋白质表达谱以及 *OxyR* 的状态等方面的研究。

对于不同的基因而言,*OxyR* 具体调控转录的分子机制还受到其它一些因素的影响,其中来自 *OxyR*

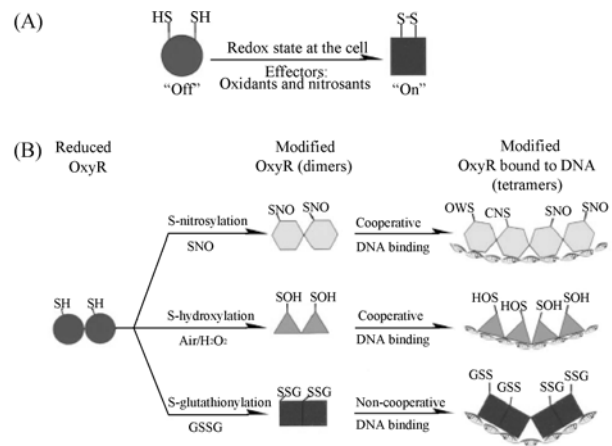


图2 大肠杆菌 *OxyR* 调控转录分子机制的两种模型^[2,13]

Fig. 2 Two models for the molecular mechanism of transcription regulation by *E. coli* *OxyR*. A: intramolecular disulfide-bond model; B: chemical modification model.

结合区的 DNA 甲基化及 *OxyR* 的氧化还原状态的影响近年来特别引人注目^[36,39,40]。

3.1 *OxyR* 结合区的 DNA 甲基化

OxyR 结合区的甲基化状态对其调控转录的影响在噬菌体 *Mu mom* 基因的表达中得到了体现^[8]。*OxyR* 能与非甲基化的噬菌体 *Mu mom* 基因的启动子结合从而抑制其转录,而宿主 DNA 甲基化酶 (DNA-adenine methylase, Dam) 对该启动子的甲基化阻止了 *OxyR* 与该启动子的结合从而激活转录^[39]。研究人员进一步发现 *OxyR* 对半甲基化的 *mom* 启动子仍有一定的结合能力,然而这种结合力相对于该蛋白与非甲基化的 *Mu mom* 启动子的结合力要弱一些^[40]。目前在大肠杆菌染色体 DNA 中发现的因甲基化而影响 *OxyR* 转录调控作用的还只有 *agn43* 基因,甲基化作用对 *OxyR* 调控转录的影响表明了该蛋白与 DNA 结合状态的多样性,这是 *OxyR* 能够调控参与多种生理代谢作用的基因转录的结构基础^[8]。

3.2 *OxyR* 的氧化还原状态

目前多数的报道指出,*OxyR* 是通过其氧化还原状态的变化来感应外部信号从而实现调控转录的^[2,12,13]。这一观点在后来的研究中受到了质疑,Wallecha 等^[36]发现 *agn43* 的转录调控不受 *OxyR* 氧化还原状态的影响。就目前的研究报道来看,大肠杆菌的 *agn43* 相变作用并不是对氧化压力的直接反应,这说明 *OxyR* 蛋白氧化还原状态对转录调控的影响可能与其参与的生理代谢作用紧密相关^[1,8,24,36]。对于那些通过 *OxyR* 氧化还原状态的变化而实现的转录调控,诱导 *OxyR* 氧化还原状态变化的信号也由最初发现的

氧化压力信号扩展到亚硝化压力以及二硫化物压力信号^[2,13]。

4 研究展望

近来,关于 *oxyR* 调节子的研究呈现出一些新的特点。生化与分子生物学、遗传学以及计算化学等研究手段的综合运用使得人们对大肠杆菌 *oxyR* 调节子感应胞内信号、转录调控分子机制、参与的生理代谢作用有了深入的认识,然而该调节子参与的众多生理代谢作用之间的内在联系并没有得到应有的重视,这方面的研究将会把人们对大肠杆菌 *oxyR* 调节子的认识带入一个全新的境界^[8,12~14,18~20]。与此同时,关于 *oxyR* 调节子的研究重心正向应用领域转移,并且重点集中在病原菌的 *oxyR* 调节子上,如 *oxyR* 调节子在病原菌与宿主的互作中发挥的作用及其对细菌抗药性的影响等方面^[6,7,9,10,22~26]。作者所在实验室在进行细菌对 MI/CMI 类杀菌剂的抗药性研究时,探讨了 *oxyR* 调节子对铜绿假单胞菌耐受 MI/CMI 能力的影响;而国外科学家关于人体病原菌脆弱类杆菌、牙龈卟啉单胞菌、淋病奈瑟氏球菌 (*N. gonorrhoeae*) 以及植物病原菌油菜黄单胞菌菜豆致病变种 (*X. pv. phaseoli*)、根癌农杆菌 (*A. tumefaciens*) *oxyR* 调节子的研究更突显了这一趋势^[1,21,22,26,32]。关于 *oxyR* 调节子在病原菌与宿主的互作中发挥的作用及其对细菌抗药性的影响的深入研究将不仅丰富人们对 *oxyR* 调节子的认识,同时还将对解决病原菌的致病性等医学问题及微生物防治中的抗药性等应用问题提供启发。

参 考 文 献

- [1] Seib KL, Wu HJ, Srihanta YN, *et al.* Characterization of the OxyR regulon of *Neisseria gonorrhoeae*. *Mol Microbiol*, 2007, 63(1): 54–68.
- [2] Mongkolsuk S, Helmann JD. Regulation of inducible peroxide stress responses. *Mol Microbiol*, 2002, 45(1): 9–15.
- [3] Zheng M, Storz G. Redox sensing by prokaryotic transcription factors. *Biochemical Pharmacology*, 2000, 59: 1–6.
- [4] Christman MF, Morgan RW, Jacobson FS, *et al.* Positive control of a regulon for defenses against oxidative stress and some heat-shock proteins in *Salmonella typhimurium*. *Cell*, 1985, 41(3): 753–762.
- [5] Storz G, Christman MF, Sies H, *et al.* Spontaneous mutagenesis and oxidative damage to DNA in *Salmonella typhimurium*. *Proc Natl Acad Sci*, 1987, 84: 8917–8921.
- [6] Lau GW, Britigan BE, Hassett DJ. *Pseudomonas aeruginosa* OxyR is required for full virulence in rodent and insect models of infection and for resistance to human neutrophils. *Infect Immun*, 2005, 73(4): 2550–2553.
- [7] Melstrom KA Jr, Kozlowski R, Hassett DJ, *et al.* Cytotoxicity of *Pseudomonas* secreted exotoxins requires OxyR expression. *J Surg Res*, 2007, 143(1): 50–57.
- [8] Henderson IR, Owen P. The major phase-variable outer membrane protein of *Escherichia coli* structurally resembles the immunoglobulin A1 protease class of exported protein and is regulated by a novel mechanism involving Dam and OxyR. *J Bacteriol*, 1999, 181(7): 2132–2141.
- [9] Sreevatsan S, Pan X, Zhang Y, *et al.* Analysis of the *oxyR-ahpC* region in isoniazid-resistant and -susceptible *Mycobacterium tuberculosis* complex organisms recovered from diseased humans and animals in diverse localities. *Antimicrob Agents Chemother*, 1997, 41(3): 600–606.
- [10] 陈曦, 马王与, 金奇, 等. 耐异烟肼结核分枝杆菌临床分离株耐药相关基因突变研究. *中华结核和呼吸杂志* (*Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases*), 2005, 28(4): 250–253.
- [11] Martínez A, Urios A, Blanco M. Mutagenicity of 80 chemicals in *Escherichia coli* tester strains IC203, deficient in OxyR, and its *oxyR⁺* parent WP2 *uvrA/pKM101*: detection of 31 oxidative mutagens. *Mutation Research*, 2000, 467: 41–53.
- [12] Zheng M, Aslund F, Storz G. Activation of the OxyR transcription factor by reversible disulfide bond formation. *Science*, 1998, 279(5357): 1718–1721.
- [13] Kim SO, Merchant K, Nudelman R, *et al.* OxyR: a molecular code for redox-related signaling. *Cell*, 2002, 109(3): 383–396.
- [14] Kona J, Brinck T. A combined molecular dynamics simulation and quantum chemical study on the mechanism for activation of the OxyR transcription factor by hydrogen peroxide. *Org Biomol Chem*, 2006, 4(18): 3468–3478.
- [15] 柴荣奎, 金中初. *oxyR* 基因对氧化物诱导 SOS 反应及 SOD 的影响. *卫生毒理学杂志* (*Journal of Health Toxicology*), 1995, 9(1): 8–11.
- [16] Luo L, Qi MS, Yao SY, *et al.* Role of *oxyR* from *Sinorhizobium meliloti* in regulating the expression of catalases. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2005, 37(6): 421–428.
- [17] 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*. *PLoS ONE*, 2008, 3(2): e1602.
- [18] Partridge JD, Poole RK, Green J. The *Escherichia coli yhjA* gene, encoding a predicted cytochrome c peroxidase, is regulated by FNR and OxyR. *Microbiology*, 2007, 153(Pt 5): 1499–1507.
- [19] Mukhopadhyay S, Schellhorn HE. Identification and characterization of hydrogen peroxide-sensitive mutants of *Escherichia coli*: genes that require OxyR for expression. *J Bacteriol*, 1997, 179(2): 330–338.
- [20] Zheng M, Wang X, Doan B, *et al.* Computation-directed identification of OxyR DNA binding sites in *Escherichia coli*. *J Bacteriol*, 2001, 183(15): 4571–4579.
- [21] Nakjarung K, Mongkolsuk S, Vattanaviboon P. The *oxyR* from *Agrobacterium tumefaciens*: evaluation of its role in the regulation of catalase and peroxide responses. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 304(1): 41–47.
- [22] Rocha ER, Owens GJr, Smith CJ. The redox-sensitive transcriptional activator OxyR regulates the peroxide response regulon in the obligate anaerobe *Bacteroides fragilis*. *J Bacteriol*, 2000, 182(18): 5059–5069.
- [23] Kim JA, Mayfield J. Identification of *Brucella abortus* OxyR and its role in control of catalase expression. *J Bacteriol*, 2000, 182(19): 5631–5633.
- [24] Shanks RM, Stella NA, Kalivoda EJ, *et al.* A *Serratia marcescens* OxyR homolog mediates surface attachment and biofilm formation. *J Bacteriol*, 2007, 189(20): 7262–7272.
- [25] Harrison A, Ray WC, Baker BD, *et al.* The OxyR regulon in nontypeable *Haemophilus influenzae*. *J Bacteriol*, 2007, 189(3): 1004–1012.
- [26] Diaz PI, Slakeski N, Reynolds EC, *et al.* Role of *oxyR* in the oral anaerobe *Porphyromonas gingivalis*. *J Bacteriol*, 2006, 188(7): 2454–2462.

- [27] Hishinuma S, Yuki M, Fujimura M, *et al.* OxyR regulated the expression of two major catalases, KatA and KatB, along with peroxiredoxin, AhpC in *Pseudomonas putida*. *Environ Microbiol*, 2006, 8(12): 2115–2124.
- [28] Vargas Mdel C, Encarnacion S, Davalos A, *et al.* Only one catalase, *katG*, is detectable in *Rhizobium etli*, and is encoded along with the regulator OxyR on a plasmid replicon. *Microbiology*, 2003, 149(Pt 5): 1165–1176.
- [29] Zeller T, Li K, Klug G. Expression of the *trxC* gene of *Rhodobacter capsulatus*: response to cellular redox status is mediated by the transcriptional regulator OxyR. *J Bacteriol*, 2006, 188(21): 7689–7695.
- [30] Hahn JS, Oh SY, Roe JH. Role of OxyR as a peroxide-sensing positive regulator in *Streptomyces coelicolor* A3 (2). *J Bacteriol*, 2002, 184(19): 5214–5222.
- [31] Ramachandran S, Magnuson TS, Crawford DL. Isolation and analysis of three peroxide sensor regulatory gene homologs *ahpC*, *ahpX* and *oxyR* in *Streptomyces viridosporus* T7A—a lignocellulose degrading actinomycete. *DNA Seq*, 2000, 11(1-2): 51–60.
- [32] Loprasert S, Atichartpongkum S, Whangsuk W, *et al.* Isolation and analysis of the *Xanthomonas* alkyl hydroperoxide reductase gene and the peroxide sensor genes *ahpC* and *ahpF-oxyR-orfX*. *J Bacteriol*, 1997, 179(12): 3944–3949.
- [33] Chapman JS, Diehl MA. Methylchloroisothiazolone-induced growth inhibition and lethality in *Escherichia coli*. *J Appl Bacteriol*, 1995, 78(2): 134–141.
- [34] Yamamura E, Nunoshiba T, Kawata M, *et al.* Characterization of spontaneous mutation in the *oxyR* strain of *Escherichia coli*. *Biochem Biophys Res Commun*, 2000, 279(2): 427–432.
- [35] Urios A, Blanco M. Specificity of spontaneous and t-butyl hydroperoxide-induced mutations in $\Delta oxyR$ strains of *Escherichia coli* differing with respect to the SOS mutagenesis proficiency and to the MutY and MutM functions. *Mutation Research*, 1996, 354(1): 95–101.
- [36] Wallecha A, Correnti J, Munster V, *et al.* Phase variation of Ag43 is independent of the oxidation state of OxyR. *J Bacteriol*, 2003, 185(7): 2203–2209.
- [37] Tao K, Makino K, Yonei S, *et al.* Molecular cloning and nucleotide sequencing of *oxyR*, the positive regulatory gene of a regulon for an adaptive response to oxidative stress in *Escherichia coli*: homologies between OxyR protein and a family of bacterial activator proteins. *Mol Gen Genet*, 1989, 218(3): 371–376.
- [38] Choi HJ, Kim SJ, Mukhopadhyay P, *et al.* Structural basis of the redox switch in the OxyR transcription factor. *Cell*, 2001, 105(1): 103–113.
- [39] Sun W, Hattman S. *Escherichia coli* OxyR protein represses the unmethylated bacteriophage Mu *mom* operon without blocking binding of the transcriptional activator C. *Nucleic Acids Res*, 1996, 24(20): 4042–4049.
- [40] Hattman S, Sun W. *Escherichia coli* OxyR modulation of bacteriophage Mu *mom* expression in *dam*⁺ cells can be attributed to its ability to bind hemimethylated P_{mom} promoter DNA. *Nucleic Acids Res*, 1997, 25(21): 4385–4388.

Progress in *oxyR* regulon- the bacterial antioxidant defense system—A review

Baowei Wang^{1, 2, 3}, Qinshan Shi², Yousheng Ouyang^{2*}, Yiben Chen²

(¹South China Sea Institute of Oceanology, Guangzhou 510301, China)

(²Guangdong institute of Microbiology, Guangdong Provincial Key Laboratory of Microbial Culture Collection and Application, Guangzhou 510070, China)

(³Graduate University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China)

Abstract: The bacterial antioxidant defense system, including *oxyR*; *soxRS*; *perR* and *ohrR*, is employed to cope with oxidative stress induced by respiration or environmental assaults. *oxyR*, encompasses the gene encoding OxyR and some other genes and operons regulated by it, has captured the highest attention among these regulons. To date, members of *oxyR* regulon have been confirmed to participate in many physiological processes including antioxidant defense, repression of spontaneous mutagenesis, virulence, iron metabolism and out membrane protein phase-variation. Though controversy still exists among researchers, molecular mechanism of transcription regulation by OxyR has been intensively investigated in *Escherichia coli*. The diverse physiological processes participated by *oxyR* regulon have facilitated its applied research, such as screening for mutagens and dealing with antimicrobial resistance problems frequently occurring in industrial plants. This paper reviewed the recent progress of *oxyR* regulon, focusing on members regulated; physiological processes participated; mechanics and factors affected its transcription regulation activity, in order to bring some insights to further investigation of antimicrobial resistance and mutagens screening.

Keywords: bacterial; *oxyR* regulon; physiological processes; molecular mechanism of transcription regulation

Supported by the Guangdong Provincial Natural Science Foundation (0610448) and the Foundation of enterprise-university-research institute cooperation from Guangdong Province and Ministry of Education(2007B090400105)

*Corresponding author. Tel/Fax: +86-20-87685717; E-mail: ouyang6411@21cn.com

Received: 6 May 2008/ Revised: 17 June 2008