

ARTÍCULO DE REVISIÓN
*Resistencia a radiación:
aspectos básicos y aplicaciones*

aspectos básicos y aplicaciones

ARTÍCULO DE REVISIÓN

RESISTENCIA A RADIACIÓN: ASPECTOS BÁSICOS Y APLICACIONES

David Alcántara Díaz* (1), Jorge Serment Guerrero (1), Silvia Serment González (2)

(1) Departamento de Biología, Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares, Ocoyoacac, Estado de México, México

(2) Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle, Ciudad de México, México

*Autor para correspondencia: david.alcantara@inin.gob.mx

RESUMEN

La radio resistencia se define como la tolerancia extrema a radiación desarrollada en algunos organismos de manera natural o artificial. La presencia de este fenotipo en la naturaleza es difícil de explicar ya que actualmente los niveles de radiación ambiental no son lo suficientemente elevados como para ejercer una presión selectiva que favorezca su desarrollo. Actualmente existen dos hipótesis alternativas para explicar el origen de esta elevada resistencia a radiación: la Hipótesis de la Adaptación a la Desecación, que supone que la radio resistencia es un efecto colateral de la adaptación de esos organismos a la aridez extrema en su hábitat natural; y la Hipótesis de la Adaptación a la Radiación que dice que los organismos resistentes a radiación efectivamente estuvieron expuestos en alguna época de la historia geológica a altos niveles de radiación natural. Ambas hipótesis podrían ser aplicadas a diferentes organismos resistentes a radiación. Este fenotipo también ha sido desarrollado artificialmente en el laboratorio y en esas poblaciones se ha visto que a diferencia de la radio resistencia natural, cuyo mecanismo principal es a través de la protección de las proteínas contra la oxidación, un aspecto clave de este proceso son los mecanismos moleculares de reparación de los daños en el DNA. El Sistema SOS (señal internacional de auxilio: *Save our Souls*), presente en varios microorganismos, se induce como una respuesta temporal cuando se daña el DNA; durante esta respuesta no solo aumenta la capacidad de las células para reparar dicha molécula, sino que también aumenta la inducción de mutaciones genéticas que pueden conducir a una mayor resistencia a radiación. Este sistema se denominó así porque se consideró que era la última opción de la célula para sobrevivir.

PALABRAS CLAVE

Resistencia a radiación, respuesta SOS, *Escherichia coli*

ABSTRACT

Radio resistance is defined as the extreme tolerance to radiation developed in some organisms naturally or artificially. The presence of this phenotype in nature is difficult to explain since currently, environmental radiation levels are not high enough to exert selective pressure that favors its development. Currently, there are two alternative hypotheses to explain the origin of this high radiation resistance: the Desiccation Adaptation Hypothesis, which assumes that radio resistance is a collateral effect of the adaptation of these organisms to extreme desiccation in their natural habitat; and the Radiation Adaptation Hypothesis, which proposes that radiation-resistant organisms were indeed exposed at some time in geological history to high levels of natural radiation. Both hypotheses could be applied to different radiation-resistant organisms. This phenotype has also been developed artificially in the laboratory and in these populations, it has been seen that, unlike natural radio resistance whose main mechanism is through the protection of proteins against oxidative damage, a key aspect of this process are the mechanisms of repair of DNA damage. The SOS System (international distress signal: Save our Souls), present in several microorganisms, is induced as a temporary response when DNA is damaged; during this response, not only does the ability of the cells to repair this molecule increase, but the induction of genetic mutations that can lead to major resistance to radiation also increases. This system was named this way because it was considered to be the last option of a cell to survive.

PALABRAS CLAVE

Radiation
resistance,
SOS response,
Escherichia coli

Introducción

Uno de los descubrimientos más importantes en biología en los últimos tiempos, es la existencia de una amplia variedad de organismos que viven en condiciones ambientales extremas que serían letales para otros seres vivos. Estos organismos han sido denominados extremófilos y están representados principalmente por microorganismos unicelulares procariontes, es decir, que no poseen un núcleo bien definido. En general, los procariontes son considerados como los organismos más antiguos sobre la tierra y puesto que algunos de ellos habitan en ambientes extremos como los de las ventilas hidrotermales del fondo oceánico, se piensa que la vida pudo haber surgido no en un “pequeño estanque cálido” como pensaba Darwin, sino en el fondo oceánico caliente, profundo, y oscuro (1) (Fig. 1).

Entre los organismos extremófilos de gran interés están aquellos que se han adaptado a altos niveles de radiación, tanto ionizante (rayos gamma, rayos X, rayos cósmicos, y radiación de partículas) como no ionizante (ultravioleta UV) y que han recibido el nombre de radiófilos. Dentro de ellos, los que muestran los niveles más elevados de resistencia a

radiación gamma y UV, se encuentran las bacterias *Pyrococcus*, *Deinococcus* y *Rubrobacter*. De ellas, la más estudiada es *Deinococcus*, con la especie

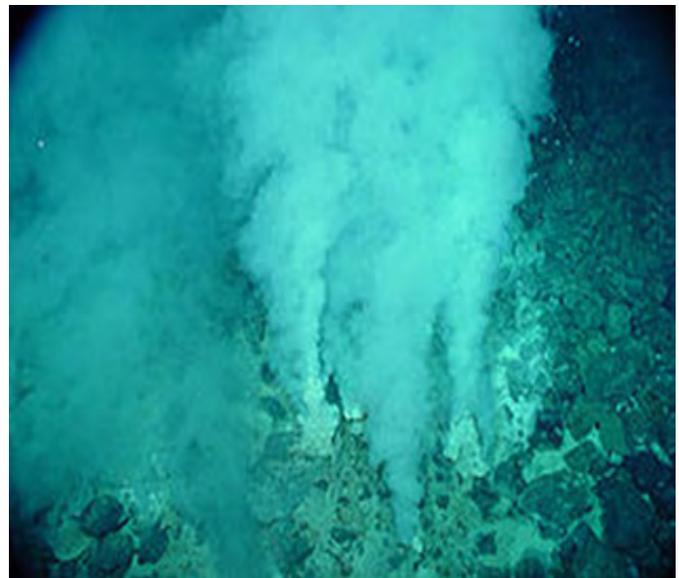


Figura 1. Ventila hidrotermal en el fondo oceánico. Escenario en el que pudo haberse originado la vida. Fuente: Dominio público

radiodurans, la cual posee una serie de características que le permiten sobrevivir en una amplia variedad de hábitats letales para muchos otros microorganismos. No ha sido fácil de explicar la alta resistencia a radiación de estos microorganismos debido a que el nivel de radiación natural, es decir, la dosis de radiación que reciben los organismos de manera natural no es lo suficientemente alto como para ejercer una presión selectiva que favorezca el desarrollo de esta característica.

La alta resistencia a la radiación también es compartida por algunos organismos eucariontes, por ejemplo, el alga verde *Dunaliella bardawil* (2), el hongo *Ustilago maydis* (3), tardígrados como *Milnesium tardigradum* (4) y rotíferos bdelloides como *Adineta vaga* y *Philodina roséola* (5).

Resistencia natural a radiación

Deinococcus radiodurans, uno de los organismos resistentes a radiación más estudiados, fue descubierto accidentalmente en 1956, cuando se encontró que un alimento enlatado se había descompuesto a pesar de haber recibido una dosis de 4000 Gy (Grey: unidad de energía ionizante absorbida por un material, equivalente a 1 Joule por kilogramo de masa) de radiación gamma, una dosis lo suficientemente alta como para eliminar a cualquier organismo vivo (6). De esa lata se extrajo esta bacteria, la cual ha sido objeto de numerosas investigaciones sobre los mecanismos que le confieren dicha resistencia, así como las condiciones ambientales que le dieron origen (Fig. 2).

El fondo total promedio de radiación ionizante, tanto natural como artificial, es de 3 mili sieverts (7). Sievert es una unidad de radiación que toma en cuenta no solo la dosis adsorbida sino también la efectividad para producir daño biológico, la cual depende del tipo de radiación; cabe mencionar que en algunas regiones del mundo como Brasil, India, Irán e Italia, esta dosis puede ser hasta 10 veces mayor (8). Este nivel de radiación es muy bajo y por ello algunos autores han sugerido que la resistencia a radiación de esta bacteria se desarrolló colateralmente como respuesta a la permanencia durante largos periodos de tiempo bajo condiciones ambientales que simulan altas dosis de radiación. Estos autores propusieron la llamada Hipótesis de la Adaptación a la Deseccación (9), según la cual la alta resistencia a radiación de *D. radiodurans* surgió durante la adaptación a la sequedad extrema en el hábitat natural donde se encuentra la bacteria. La deseccación genera radicales libres (los radicales son átomos o moléculas que tienen al menos un electrón de valencia no

apareado) altamente reactivos que interactúan con el DNA bacteriano y producen rompimientos de la doble hélice, de manera similar a como lo hace la radiación ionizante. Los fragmentos de DNA



deben ser unidos nuevamente para reconstituir la
Figura 2. Células de *Deinococcus radiodurans*. Fuente: Dominio público

molécula de DNA y mantener la integridad del genoma. La reunión de estos fragmentos se puede llevar a cabo a través de diferentes mecanismos celulares y los autores suponen que la subsistencia por largo tiempo en un ambiente árido seleccionó a aquellas bacterias que poseen una mayor capacidad ya sea para reconstituir el genoma o para protegerlo del daño causado por la deseccación y que esto trajo consigo una alta resistencia a la radiación ionizante. De esta manera se explicaría la elevada resistencia a radiación ionizante de *D. radiodurans*, pero no su alta resistencia a ultravioleta (UV), que también daña al DNA pero de manera diferente. Mientras que las lesiones principales de la radiación ionizante son las rupturas dobles del DNA, en el caso de la radiación UV, las lesiones principales son los dímeros de pirimidina ciclobutano. Una posible explicación de este hecho es que en los ambientes áridos donde se supone ocurrió la selección de bacterias resistentes a la sequedad, existe también una elevada incidencia de radiación UV solar que podría generar poblaciones resistentes a dicho agente físico. Aquí es

necesario mencionar que la ausencia de oxígeno libre en la atmósfera terrestre predominó hasta antes del Gran Evento de Oxidación que ocurrió hace unos 2400 millones de años debido a la aparición de la fotosíntesis oxigénica en las cianobacterias, de modo que la alta resistencia a UV podría haberse desarrollado en ese tiempo al no existir una capa de ozono protectora.

Debido a la ausencia de evidencias acerca de cuál de los dos fenotipos (resistencia a la sequedad o resistencia a la radiación) surgió primero, y de que la hipótesis no puede explicar la extrema resistencia a radiación ionizante observada en grupos de microorganismos que no habitan ambientes áridos, otros autores han propuesto una hipótesis alternativa: la Hipótesis de la Adaptación a Radiación, que dice que la elevada resistencia a radiación sí es consecuencia de la exposición por largos períodos de tiempo a altos niveles de radiación en algún hábitat desconocido y que la tolerancia a la desecación es, por el contrario, un carácter fenotípico colateral a la alta resistencia a radiación (10). En apoyo de esta hipótesis está el reciente aislamiento de *D. radiodurans* de sedimentos profundos (20-100 metros) en el subsuelo marino (11), donde hay una gran acumulación de manganeso y donde el nivel de radiación es lo suficientemente elevado como para ejercer una presión selectiva e inducir y seleccionar poblaciones radio-resistentes. Esta selección pudo también haber ocurrido en sitios donde la concentración de elementos radioactivos, como el uranio-235, era lo suficientemente elevada como para ejercer una presión selectiva durante largo tiempo. Uno de estos sitios es el llamado “reactor natural de fisión” que se encuentra en Gabón y que se supone pudo haber operado durante por lo menos 1 millón de años hace aproximadamente 1700 millones de años.

Existe otra hipótesis, menos aceptada, propuesta por Pavlov y colaboradores (12), en la que la alta resistencia a radiación de *Deinococcus radiodurans* habría sido adquirida no en la Tierra sino en Marte mediante un proceso complicado de intercambio de fragmentos meteoríticos entre ambos planetas. *Grosso modo*, estos autores suponen que la bacteria fue transportada al planeta Marte en el interior de un fragmento rocoso y que allá permaneció durante un largo tiempo, durante el cual adquirió su alta resistencia a radiación; en Marte las radiaciones cósmicas en la superficie son elevadas ya que carece de un campo magnético que las desvíe y de una capa de ozono que absorba la radiación UV solar. Después de un largo tiempo, del mismo modo la bacteria fue transportada de

regreso a nuestro planeta donde ha sobrevivido sin mayor problema. Las dificultades que enfrenta esta hipótesis son bastante serias y están relacionadas con la poca probabilidad de sobrevivencia de la bacteria en el momento de la eyección del fragmento rocoso y durante su permanencia en el vacío interplanetario, esto sin mencionar las condiciones hostiles en la superficie de Marte (Fig. 3).

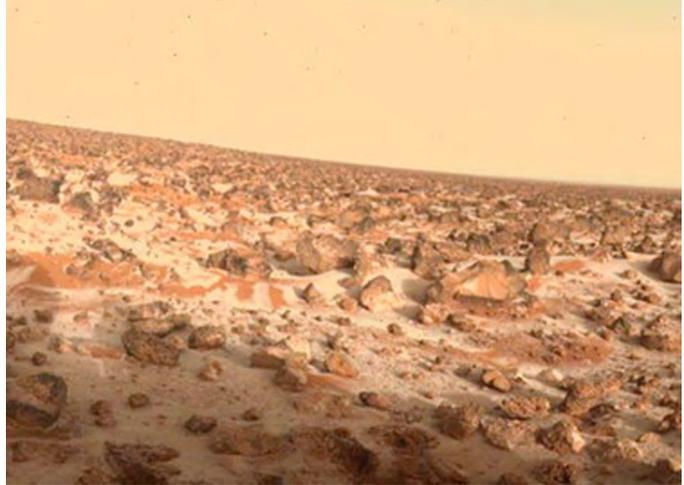


Figura 3. Superficie árida de Marte. ¿Podría *Deinococcus radiodurans* sobrevivir y ser transportada a la Tierra dentro de algún meteorito? Fuente: Dominio público.

Desarrollo de resistencia a radiación en el laboratorio

La resistencia a radiación no solo existe de manera natural; en varios laboratorios, mediante exposiciones sucesivas a dosis crecientes de radiación, se han desarrollado artificialmente poblaciones bacterianas altamente resistentes. Estas exposiciones sucesivas se intercalan con períodos de crecimiento en los que los sobrevivientes se multiplican y se seleccionan aquellos individuos con mayores ventajas adaptativas. Las irradiaciones se han llevado a cabo tanto con radiación ionizante (13, 14, 15, 16) como con radiación UV (17, 18) y las dosis de radiación se ajustan periódicamente para obtener una supervivencia del 10%.

En el Departamento de Biología del Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares (ININ), se llevó a cabo un experimento de este tipo en el que 5 poblaciones de *E. coli* derivadas de una misma cepa fundadora fueron sometidas a 80 ciclos de irradiación-crecimiento con luz UV (17). La finalidad del experimento era observar si la evolución de las poblaciones es convergente o divergente, es decir, si la adaptación ocurre seleccionando células con mutaciones en el mismo gen o si en cada una de ellas la resistencia a radiación se debe a mutaciones en diferentes genes. Al final de esos 80

ciclos, las poblaciones derivadas mostraron una mayor resistencia tanto a luz UV como a radiación gamma (19) (Fig. 4). El mapeo genético preliminar indicó que cada una de estas poblaciones posee mutaciones en distintos genes relacionados con la reparación y replicación del DNA, es decir, la adaptación fue divergente. Una de las cepas obtenidas en este estudio, denominada IN801, se investigó con mayor detalle y se demostró que, en parte, su resistencia a radiación se debe a 2 mutaciones

en un mismo gen denominado *radA*, las cuales dieron lugar a dos sustituciones de los aminoácidos de la proteína RadA (20). La proteína RadA de *E. coli* es auxiliar en el proceso de recombinación homóloga con varias actividades enzimáticas y las dos sustituciones de aminoácidos ocurrieron en una región de la molécula que le confiere actividad de exonucleasa, es decir, de degradación del DNA. Ahora la pregunta que surge es, ¿cómo una alteración en dicha actividad puede dar por resultado una mayor resistencia a radiación?

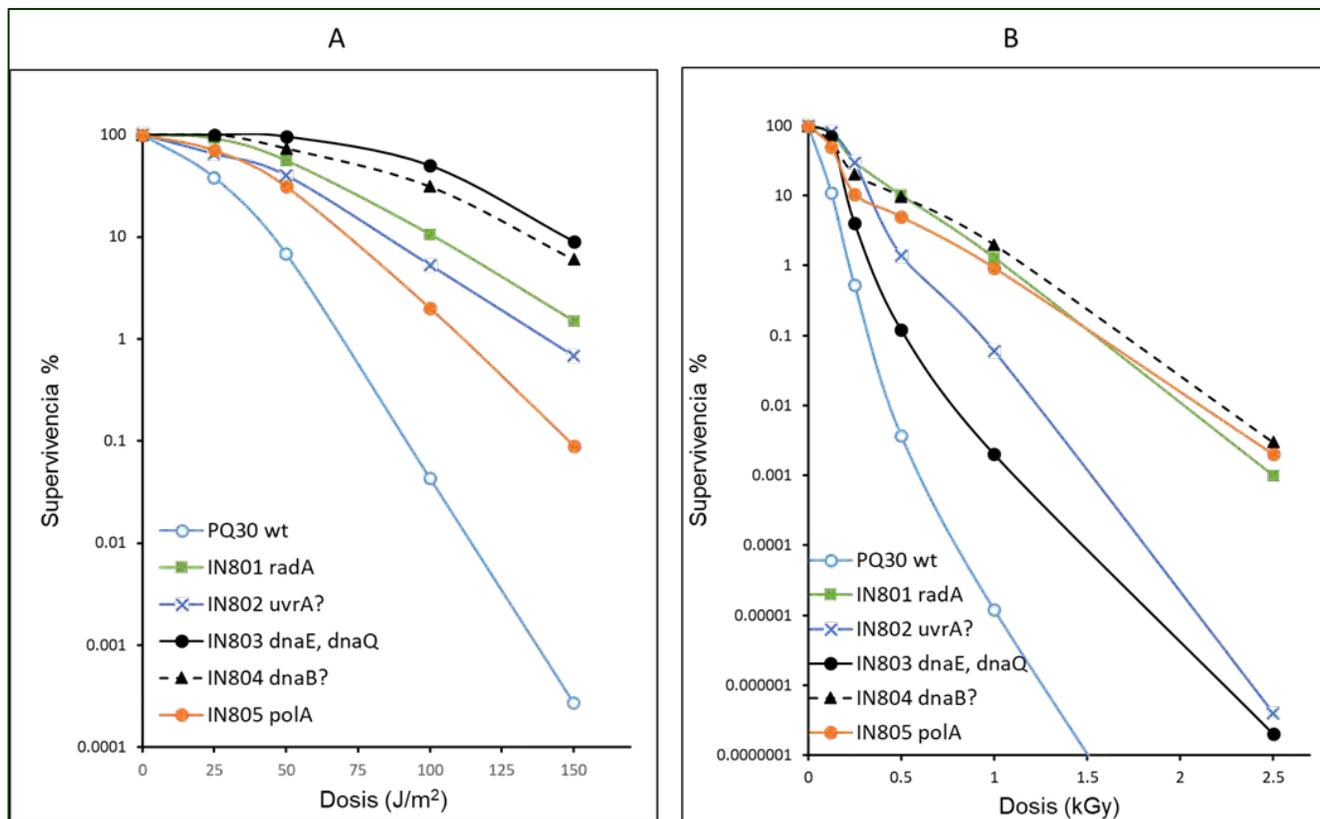


Figura 4. Supervivencia a radiación UV (A) y Gamma (B) de 5 poblaciones de *E. coli* derivadas después de 80 ciclos de irradiación-crecimiento con luz UV. Se muestran los posibles genes involucrados en la resistencia a radiación. Fuente: Alcántara, D.D. 2006.

En otros laboratorios se ha seguido el mismo protocolo de aplicar ciclos de irradiación crecimiento en *E. coli* y se han obtenido cepas tan altamente resistentes a radiación como *D. radiodurans* (16, 21). En esas cepas, los principales cambios se han observado en genes de reparación del DNA, lo cual tiene un enorme interés ya que como se ha visto, dichos sistemas pueden evolucionar y llevar a cabo su función de manera más eficiente. Es notable que, a diferencia de las bacterias naturalmente resistentes a radiación, como *D. radiodurans*, las poblaciones desarrolladas artificialmente a través de la exposición sucesiva a radiación en el laboratorio poseen mutaciones que afectan preferen-

temente a genes relacionados con la reparación del DNA, pero no relacionados con la protección contra el daño producido por las especies reactivas del oxígeno (radicales HO y HO₂) generados por la radiación.

Recientemente se ha aplicado este protocolo de exposición repetida a radiación ionizante en organismos más complejos, como ratones, y se ha observado un incremento persistente en la resistencia a radiación de los leucocitos obtenidos a partir de esos ratones, un efecto que en humanos puede ser negativo en la radioterapia de pacientes con cáncer (22). Sin embargo, aún no ha sido posible determinar cuáles son los genes respon-

sables de dicha resistencia a radiación ni tampoco por cuánto tiempo persiste este fenotipo en los ratones.

Mecanismos celulares de la resistencia a radiación

Se tienen evidencias que indican que en *D. radiodurans* la extrema resistencia a radiación gamma, UV, y desecación es debida a la presencia de poderosas defensas antioxidantes que específicamente protegen a las proteínas del daño inducido por la radiación (23). Con base en estas evidencias es claro que el daño producido por la radiación en las proteínas es tanto o más importante que el daño en el DNA, ya que si éstas son inactivadas por la radiación no podrán realizar su función de manera eficiente e inmediata. En el caso de *D. radiodurans*, dicha protección es llevada a cabo por altas concentraciones intracelulares de manganeso presente en forma de complejos con ortofosfato y péptidos, que reducen los radicales superóxido generados por la radiación, evitando así la oxidación e inactivación de las enzimas que llevan a cabo la reparación y replicación del DNA (23, 25). En bacterias radiosensibles, como *E. coli*, se ha observado que su muerte es causada por menos de una docena de rupturas dobles del DNA inducidas por radiación aunque son capaces de sobrevivir a cientos de estas rupturas producidas

enzimáticamente (26). Es decir, sus enzimas de reparación son tan eficientes como las de *D. radiodurans* pero al no estar protegidas de sus efectos oxidativos, son inactivadas inmediatamente por la radiación. Sin embargo, no está claro cómo es que la protección de las proteínas por esos complejos de Mn (II) no ocurre en el DNA, que también sufre daño oxidativo causado por los mismos radicales y el cual conduce a rompimientos de la doble hélice del DNA.

La protección de las proteínas, como causa primaria de la extrema resistencia a radiación de *D. radiodurans*, no descarta la posible existencia de algún sistema de reparación del DNA nuevo o que utilice de manera más eficiente las mismas enzimas de los sistemas conocidos. En este sentido, Zahradka y col. (27), basándose en resultados obtenidos en cepas radiosensibles de *D. radiodurans*, con mutaciones en los genes *polA*, *radA*, y *recA* que codifican la polimerasa I, la proteína auxiliar de la recombinación y la proteína principal responsable de la recombinación homóloga, respectivamente, propusieron la existencia de un mecanismo de reparación del DNA previamente desconocido (Fig. 5). Este mecanismo de reparación tiene lugar en dos fases: la primera fase denominada ESDSA (*Extended Synthesis Dependent Strand Annealing*) se inicia con un período de extensa degradación de

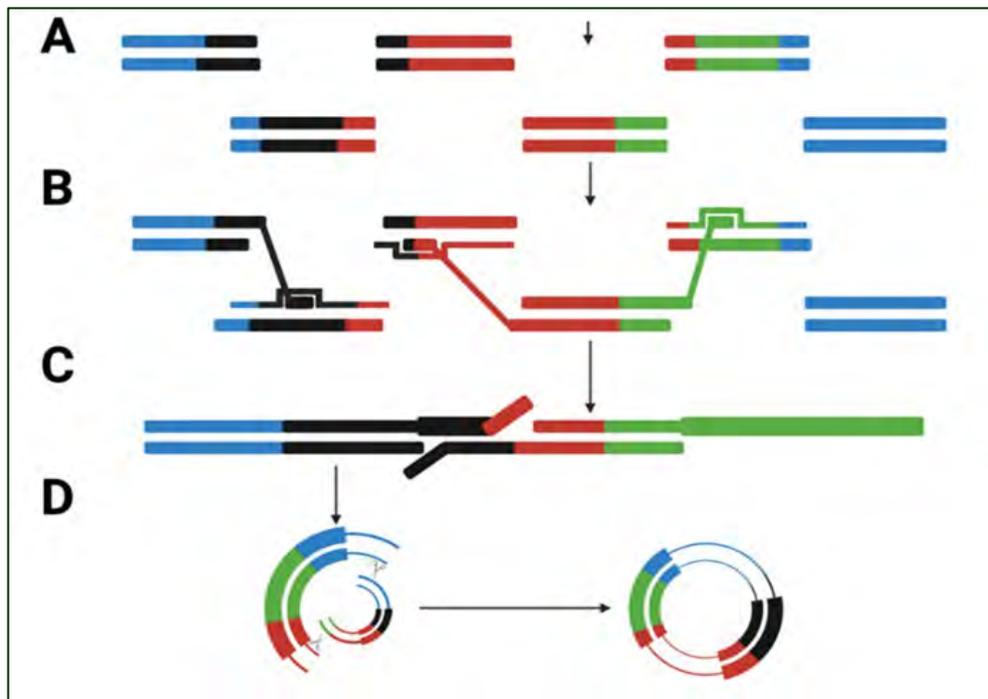


Figura 5. Esquema de reparación ESDSA propuesto para *D. radiodurans*. A. Fragmentación del genoma por radiación ionizante o desecación. B. Degradación exonucleolítica y formación de extremos 3', invasión de los extremos libres y síntesis de DNA. C. Ensamble genómico a través de reapareamiento de cadenas nuevas 3'. D. Reconstrucción final del genoma por recombinación homóloga. Fuente: Elaboración de los autores.

los fragmentos de DNA producidos por la radiación, seguida por una síntesis masiva de DNA dependiente de las polimerasas I y III, lo que da lugar a moléculas dobles de DNA constituidas por bloques antiguos sintetizados antes de la irradiación y bloques nuevos sintetizados después de la irradiación.

Este DNA en bloques es procesado por recombinación homóloga dependiente de la proteína RecA a fin de re-ensamblar finalmente el cromosoma intacto. Cabe señalar que no se conoce la identidad de la o las enzimas que llevan a cabo la degradación inicial de los fragmentos del DNA, pero Alcántara y Serment (20), proponen que podría tratarse de la proteína RadA que participa en este proceso y la cual posee una región dentro de la molécula con actividad de exonucleasa. Otra posibilidad es que las mismas enzimas conocidas actúen de manera diferente; por ejemplo, se sabe que la proteína RecA de *D. radiodurans* actúa de manera diferente a la de *E. coli* durante la reparación por recombinación del DNA (28). La proteína RecA de *E. coli* se une lentamente al DNA de una sola cadena, pero una vez unida se polimeriza rápidamente, mientras que la proteína RecA de *Deinococcus* se une rápidamente al DNA pero se polimeriza lentamente. Además, RecA de *Deinococcus* puede iniciar el proceso de recombinación sobre DNA de doble cadena, mientras que la de *E. coli* requiere DNA de una sola cadena para iniciar ese mismo proceso (28).

En última instancia, la extrema resistencia de *D. radiodurans* a la radiación, desecación, y compuestos químicos que dañan el DNA seguramente depende del efecto sinérgico de varios procesos celulares, ya que la bacteria posee una serie de características inusuales que otros organismos no tienen: un alto número de copias del genoma (29), un genoma condensado (30), excreción de nucleótidos dañados (31), degradación de nucleótidos oxidados (32), y una pared celular inusualmente gruesa (33), todo lo cual apunta a la complejidad de las condiciones que propiciaron la aparición de esta bacteria.

Paradoja de la radio-resistencia

Como ya se ha mencionado, las células de *E. coli* tienen la capacidad para reparar numerosas rupturas de la doble hélice del DNA cuando éstas son producidas enzimáticamente o como resultado del metabolismo aerobio, pero son incapaces de repararlas cuando son inducidas por radiación. Esto ha sido considerado como una evidencia de que la supervivencia a corto plazo depende de la funcionalidad de las enzimas y de que la radio-resistencia

es función de la habilidad de las células para protegerlas del daño oxidativo causado por la radiación. La pregunta que surge es ¿por qué los organismos nunca han desarrollado enzimas que se reparen a sí mismas o que puedan reparar a otras enzimas de ese daño oxidativo? Seguramente para los organismos radio-resistentes ha sido más conveniente desarrollar mecanismos de protección de las proteínas contra los efectos de la radiación que desarrollar enzimas que se reparen a sí mismas o a otras enzimas. Y aquí está la paradoja, porque ¿de qué le sirve a *E. coli*, u otras bacterias sensibles a radiación, tener enzimas tan eficientes que incluso pueden reemplazar a las de *D. radiodurans* durante la reparación del DNA, si son inactivadas inmediatamente por la radiación? Además, existe otro problema con las enzimas dañadas debido a que no pierden totalmente su función, sino que pueden conservar cierta actividad y actuar de manera incorrecta. En términos evolutivos sería una gran ventaja que las proteínas fueran sometidas a auto o hetero-reparación inmediatamente después de ser dañadas.

Papel del sistema SOS en el desarrollo de radio-resistencia en *E. coli*

E. coli y otras especies bacterianas poseen un sistema genético, constituido por alrededor de 45-60 genes, que se activa ante la presencia de daños en su DNA. Este sistema, denominado Respuesta SOS, es una reacción temporal de las células ante la presencia de lesiones en el genoma y durante la cual se sintetizan enzimas que incrementan la capacidad de reparación y tolerancia de daños en el material genético (34). Como parte de esta respuesta se induce también un tipo de síntesis de DNA, denominada Síntesis de Translesión, en la que participan enzimas especiales que copian el DNA dañado insertando nucleótidos que pueden ser o no complementarios de los nucleótidos afectados. La inserción de nucleótidos no complementarios da lugar a cambios en la información que se traducen en mutaciones en la descendencia. Aunque la mayoría de estas mutaciones son perjudiciales para la célula, algunas pueden ser útiles y contribuir a la adaptación en condiciones adversas como por ejemplo la exposición prolongada a radiación. Sin embargo, esta característica ventajosa para la bacteria puede convertirse en algo indeseable desde la perspectiva de la salud humana, ya que esta notable habilidad para evolucionar y adaptarse en respuesta al estrés ambiental, también es responsable de la aparición de poblaciones bacterianas con alta resistencia a múltiples antibióticos, lo que está disminuyendo la eficacia

del arsenal de medicamentos disponible en la actualidad (35).

La síntesis de DNA propensa a errores que se lleva a cabo durante la respuesta SOS se denomina Síntesis de Translesión y tiene lugar cuando la horquilla de replicación, en su avance sobre la molécula de DNA, encuentra algún daño en el mismo. La enzima replicativa (Pol III) que normalmente copia la información de las cadenas progenitoras, al ser incapaz de insertar el nucleótido correcto enfrente del nucleótido dañado, se desensambla del complejo molecular de replicación. Al ocurrir esto, las polimerasas propensas a cometer errores (Pol IV y Pol V) se ensamblan para formar el llamado “mutasoma” (36) e insertan un nucleótido que puede ser complementario o no del nucleótido dañado. La elección de la polimerasa durante el paso de inserción en algunos tipos de lesiones depende del sitio en el que se encuentra la lesión: si la lesión está en el surco menor del DNA, actúa la Pol IV; y si la lesión es en el surco mayor, actúa la Pol V. Sin embargo, en otros tipos de

lesión indudablemente el acceso de la polimerasa es estocástico por ensayo y error. Una vez “reparado” el sitio de la lesión, las polimerasas translesión se desprenden y más adelante se vuelve a ensamblar la Pol III para reiniciar la replicación normal (Fig. 6). Como resultado de la inserción equivocada del nucleótido, la célula adquiere una mutación puntual en la que un nucleótido ha sido sustituido por otro, lo que a su vez puede o no provocar la substitución de algún aminoácido en la proteína codificada por ese gen. Puesto que la mayoría de las mutaciones son perjudiciales para la célula, la síntesis de translesión es controlada de manera estricta, de manera que la tasa de mutación no rebase ciertos límites y se convierta en un problema para la célula. El primer control ocurre como parte de la misma respuesta SOS, ya que los genes que codifican estas enzimas se inducen tardíamente por tener una gran afinidad por el represor LexA del sistema. En consecuencia, la inducción de esos genes ocurre solo cuando hay una gran cantidad de daños en el DNA y la respuesta SOS, por lo tanto, es más prolongada.

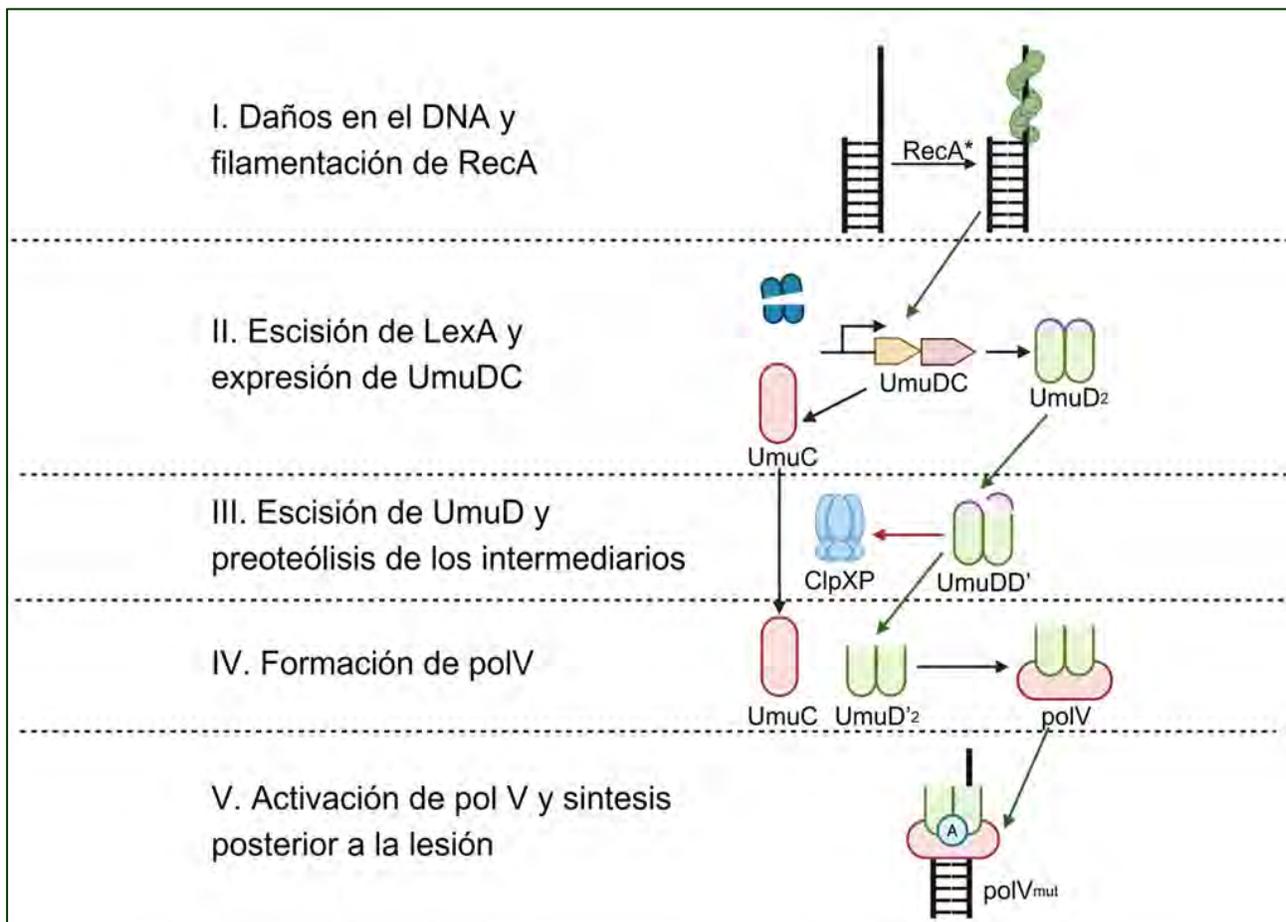


Figura 6. Esquema de la inducción de la síntesis posterior a la lesión en *E. coli*. Fuente: elaboración de los autores.

Las polimerasas translesión no solo se encuentran en organismos procariontes, como las bacterias, sino también en organismos eucariontes, lo cual sugiere que su papel es muy importante para la diversidad genética, la mutación adaptativa, y la evolución.

Prospectiva

Los microorganismos radioresistentes son de interés, no solo en ciencia básica, porque permiten profundizar en el conocimiento de los mecanismos de reparación y protección que han evolucionado a lo largo de su existencia, y también por las aplicaciones biotecnológicas que tienen. Por ejemplo, la industria nuclear ha generado desechos radioactivos de alto nivel en los que pocos organismos pueden sobrevivir. Sin embargo, los microorganismos capaces de resistir los altos niveles de radiación presentes en esos sitios pueden ser utilizados, en su estado natural o modificados genéticamente, para degradar los compuestos orgánicos asociados a dichos desechos o para precipitar metales radioactivos como el uranio. Tal es el caso de *Deinococcus radiodurans* y *Kineococcus radiotolerans*, dos bacterias con alta resistencia no solo a la radiación sino también a un gran número de agentes químicos letales para la mayoría de los organismos vivos. Por otra parte, el conocimiento derivado de los estudios con microorganismos

radio-resistentes ofrece la posibilidad de desarrollar sistemas de protección para individuos ocupacionalmente expuestos a radiación o para los astronautas quienes, en las largas travesías en el espacio, estarán expuestos a elevados niveles de radiación.

Conclusiones

- Algunos organismos, principalmente microorganismos procariontes, presentan una elevada resistencia a radiación gamma y UV, cuyo origen es difícil de explicar.
- Esa elevada resistencia a radiación pudo ser generada por una exposición prolongada ya sea a la desecación en sitios áridos o a la elevada radiación natural de fondo, ya sea en el subsuelo del fondo marino o en sitios con alta concentración de elementos radioactivos.
- La alta resistencia a radiación es resultado de la acción conjunta de mecanismos de protección de las proteínas y de reparación del DNA.
- Microorganismos radioresistentes pueden ser generados en el laboratorio mediante la exposición repetitiva a radiación.
- El estudio del fenómeno de la radioresistencia tiene aplicaciones importantes en el campo de la industria nuclear y de la medicina. 

REFERENCIAS

1. Nisbet EG, Sleep NH. The habitat and nature of early life. *Nature*. 2021; 22:1083-91. doi: 10.1038/35059210. PMID: 11234022.
2. Ben-Amotz A, Avron M. *Dunaliella bardawil* can survive especially high irradiance levels by the accumulation of beta-carotene. *Trends Biotechnol*. 1990; 8:121–126.
3. Leaper S, Resnick MA, Holliday R. Repair of double-strand breaks and lethal damage in DNA of *Ustilago maydis*. *Genet Res*. 1980; 35:291–307.
4. Horikawa DD. Radiation tolerance in the tardigrade *Milnesium tardigradum*. *Int J Radiat Biol*. 2006; 82:843–848.
5. Gladyshev E, Meselson M. Extreme resistance of bdelloid rotifers to ionizing radiation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008; 105:5139–5144.
6. Anderson AW, Hordan HD, Cain RF, Parrish G, Duggan D. Studies on a radio-resistant *Micrococcus*. I. Isolation, morphology, cultural characteristics and resistance to gamma radiation. *Food Technol*. 1956; 10:575-578.
7. Sources and effects of ionizing radiation United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation UNSCEAR, Report to the General Assembly with Scientific Annexes 2010. 16-02682. United Nations. New York.

8. Ionizing radiation: sources and biological effects. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Report to the General Assembly, with annexes. 1982 Highest natural background radiation.
9. Mattimore V, Battista JR. (1996) Radioresistance of *Deinococcus radiodurans*: functions necessary to survive ionizing radiation are also necessary to survive prolonged desiccation. *J Bacteriol.* 1996; 178: 633-637.
10. Sghaier H, Narumi I, Satoh K, Ohba H, Mitomo H. Problems with the current deinococcal hypothesis: an alternative theory. *Theory Biosci.* 2007; 126: 43-45.
11. Kimura H, Asada R, Masta A, Naganuma T. Distribution of microorganisms in the subsurface of the Manus basin hydrothermal vent field in Papua New Guinea. *Appl and Environ Microbiol.* 2003; 69: 644-648, doi: 10.1128/AEM.69.1.644-648.2003.
12. Pavlov AK, Kalinin VL, Konstantinov AN, Shelegedin VN, Pavlov AA. Was earth ever infected by martian biota? Clues from radioresistant bacteria. *Astrobiol.* 2006; 6:911-918.
13. Bresler SE, Verbenko VN, Kalinin VL. *Escherichia coli* K-12 mutants with increased resistance to ionizing radiation. I. Isolation and study of cross resistance to different agents. *Genetika.* 1980; 16:1753-1763.
14. Kalinin VL, Petrov VN, Petrova TM. I. Isolation and characteristics of radioresistant *Bacillus subtilis* and *Bacillus turingiensis* mutants. *Radiobiologia.* 1981; 21: 676-682.
15. Davies R, Sinskey AJ. Radiation resistant mutants of *Salmonella typhimurium* LT-2: development and characterization. *J Bacteriol.* 1973; 113:133-144.
16. Byrne RT, Klingele AJ, Cabot EL, Schackwitz WL, Martin JA, Martin J, Wang Z., Wood EA, Pennacchio C, Pennacchio LA, Perna NT, Battista JR, Cox MM. Evolution of extreme resistance to ionizing radiation via genetic adaptation of DNA repair. *eLife.* 2013; 3: e01322. DOI: 10.7554/eLife.01322.
17. Alcántara-Díaz D, Breña-Valle M, Serment-Guerrero J. Divergent adaptation of *Escherichia coli* to cyclic ultraviolet exposures. *Mutagenesis.* 2004; 19:349-354. <https://doi.org/10.1093/mutage/geh039>.
18. Goldman RP, Travisano M. Experimental evolution of ultraviolet radiation resistance in *Escherichia coli*. *Evolution.* 2011; 65:3486-98. doi: 10.1111/j.1558-5646.2011.01438.
19. Alcántara-Díaz D. Mecanismos de resistencia a radiación en *Escherichia coli*. V.- Resistencia a radiación gamma de cepas resistentes a luz ultravioleta obtenidas por irradiación cíclica. Informe Técnico Científico, enero de 2006. Dirección De Investigación Científica, Gerencia De Ciencias Básicas, Departamento De Biología, Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares, México.
20. Alcántara-Díaz D, Serment-Guerrero J. Mutations in *radA* are responsible of the acquired radio-resistance in an *Escherichia coli* strain. *Rev. Int. Contam. Ambien.* 2021; 37; 455-462.
21. Bruckbauer ST, Trimarco JD, Martin J, Bushnell B, Senn KA, Schackwitz W, Lipzen A, Blow M, Wood EA, Culbertson WS, Pennacchio C, Cox MM. Experimental Evolution of Extreme Resistance to Ionizing Radiation in *Escherichia coli* after 50 Cycles of Selection. *J Bacteriol.* 2019; 201:1-24.
22. Morales-Ramirez P, Cruz-Vallejo V, Vallarino-Kelly T., Rodríguez-Reyes R, Gonzalez-Beltran F. Induction and assessment of persistent radioresistance in murine leucocytes in vivo. *Biochem. Biophys Rep.* 2022; 31: 1-6.
23. Slade D, Radman M (2011) Oxidative Stress Resistance in *Deinococcus radiodurans*. *Microbiol and Mol Biol Rev.* 2011; 75: 133-191.
24. Daly MJ, Gaidamakova EK, Matrosova VY, Vasilenko VA, Zhai M, Venkateswaran A, Hess M, Omelchenko MV, Konstandarites HM, Makarova KS, Wackett LP, Fredrickson JK, Ghosal D. Accumulation of Mn(II) in *Deinococcus radiodurans* facilitates gamma radiation resistance. *Science.* 2004; 306:1025-1028.
25. Daly MJ, Gaidamakova EK, Matrosova VY, Vasilenko VA, Zhai M, Leapman LD, Lai B, Ravel V, Li SW, Kenner KM, Fredrickson JK. Protein oxidation implicated as the primary determinant of bacterial radioresistance. *Plos Biol.* 2007; 5:769-779.
26. Heitman J, Zinder ND, Model P. Repair of the *Escherichia coli* chromosome after in vivo

- scission by the EcoRI endonuclease. Proc Natl Acad Sci U S A. 1989; 86:2281-2285.
27. Zahradka K, Slade D, Bailone A, Sommer S, Averbeck D, Petranovic M, Lindner A, Radman M. Reassembly of shattered chromosomes in *Deinococcus radiodurans*. Nature 443: 2006; 569-573.
 28. Kim JI, Cox MM. The RecA proteins of *Deinococcus radiodurans* and *Escherichia coli* promote DNA strand exchange via inverse pathways. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2002; 99:7917-7921.
 29. Piechura JR, Tseng TL, Hsu HF, Byrne1 RT, Windgassen TA, Chitteni-Pattu S, Battista JR, Li HW, Cox MM. Biochemical characterization of RecA variants that contribute to extreme resistance to ionizing radiation. DNA Repair (Amst). 2015; 26: 30-43.
 30. Kitayama HS, Matsuyama A. Genome multiplicity and radiation resistance in *Micrococcus radiodurans*. J. Biochem. 1981; 90: 877-880.
 31. Levin-Zaidman S, Englander J, Shimoni E, Sharma AK, Minton KW, Minsky A. Ringlike structure of the *Deinococcus radiodurans* genome: a key to radioresistance? Science. 2003; 299: 254-6.
 32. Vukovic-Nagy B, Fox BW, Fox M. The release of a deoxyribonucleic acid fragment after x-irradiation of *Micrococcus radiodurans*. Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med. 1974; 25:329-37.
 33. Xu W, Shen J, Dunn CA, Desai S, Bessman MJ. The Nudix hydrolases of *Deinococcus radiodurans*. Mol Microbiol. 2001; 39:286-90.
 34. Makarova KS, Aravind L, Wolf YI, Tatusov RL, Minton KW, Koonin EV, Daly MJ. Genome of the extremely radiation-resistant bacterium *Deinococcus radiodurans* viewed from the perspective of comparative genomics. Microbiol Mol Biol Rev. 2001; 65:44-79.
 35. Maslowska KH, Dzbenska KM, Fijalkowska IJ. The SOS System: A Complex and Tightly Regulated Response to DNA Damage. Environ Mol. Mut. 2019; 60: 368-384.
 36. Culyba MJ, Mo CY, Kohli RM 2015 Tarjets for combating the evolution of acquired antibiotic resistance. Biochem 201554: 3573-3582.
 37. Sweasy JB, Witkin EM, Sinha N, Roegner-Maniscalco V. RecA protein of *Escherichia coli* has a third essential role in SOS mutator activity. J Bacteriol. 1990; 172: 030-3036.