DEINOCOCCUS RADIODURANS:
CONTRA TODAS AS PROBABILIDADES E ATÉ O FIM.

RESUMO

Introdução: As preocupações com a saúde do ser humano e com a produção sustentável de alimentos são desafios constantes. Aumento dos níveis de radiações, aquecimento global, secas, enchentes, pandemia, guerras e a promessa de acabar com a fome no mundo até 2030. Nesse contexto, a *Deinococcus radiodurans* tem atraído muita atenção nos últimos anos. Bactéria extremófila registrada no *Guinness Book of World Records* como a mais resistente do mundo, é capaz de tolerar radiação ionizante (RI), radiação ultravioleta (UV), dessecação, vácuo, mitomicina C (MMC) e estresse oxidativo intenso, além de apresentar as vantagens de forte crescimento, fácil cultivo e ausência de patogenicidade, o que a torna um microrganismo promissor para o desenvolvimento e aplicação prática. **Objetivos:** Este trabalho tem o objetivo geral de trazer uma atualização acerca das aplicações potenciais da *D. radiodurans* nas áreas de medicina e biotecnologia. Como objetivos específicos procuramos rever as suas características estruturais peculiares, os seus mecanismos bioquímicos de resistência, bem como entender a sua intrigante adaptabilidade a ambientais hostis. **Metodologia**: Este trabalho é uma revisão bibliográfica, na qual foram pesquisadas três bases de dados de literatura eletrônica (*PubMed*, *Google Scholar*, *Cochrane*) para os termos de pesquisa relevantes. O estudo abrangeu publicações em Português, Espanhol e Inglês para o período de 2016 a 2022. **Resultados**: Alguns dos recursos genéticos únicos da *D. radiodurans* já têm sido utilizados a favor do ser humano, como na medicina, auxiliando a desenvolver vacinas de maneira rápida e econômica ou na elaboração de novos protocolos radioterápicos, e na biotecnologia, melhorando a resistência de outras espécies e a produção da indústria alimentícia. Aplicações em novas conjunturas têm sido discutidas, como o estudo de sua radiorresistência ao nível molecular, o qual permitiria explorar a patogênese das células tumorais com mais precisão e descobrir drogas antirradiação. **Conclusão**: À medida que aperfeiçoarmos as pesquisas sobre a *D. radiodurans*, mais valiosas aplicações dessa bactéria serão descobertas e utilizadas, acompanhando e auxiliando o ser humano em sua árdua jornada, contra todas as probabilidades e até o fim.

Palavras-chave: biotecnologia; extremófila; mecanismo de resistência; reparação de danos no DNA.

ABSTRACT

Introduction: Concerns about human health and sustainable food production are constant challenges. Rising levels of radiation, global warming, droughts, floods, pandemic, wars and the promise to end world hunger by 2030. In this context, Deinococcus radiodurans has attracted a lot of attention in recent years. An extremophile bacterium registered in the Guinness Book of World Records as the most resistant in the world, it is able to tolerate ionizing radiation (IR), ultraviolet radiation (UV), desiccation, vacuum, mitomycin C (MMC) and intense oxidative stress, in addition to presenting the advantages of strong growth, easy cultivation and absence of pathogenicity, which makes it a promising microorganism for development and practical application. Objectives: This work has the general objective of bringing an update about the potential applications of D. radiodurans in the areas of

medicine and biotechnology. As specific objectives, we seek to review its peculiar structural characteristics, its biochemical mechanisms of resistance, as well as to understand its intriguing adaptability to hostile environments. Methodology: This work is a literature review, in which three electronic literature databases (PubMed, Google Scholar, Cochrane) were searched for the relevant search terms. The study covered publications in Portuguese, Spanish and English for the period from 2016 to 2022. Results: Some of the unique genetic resources of D. radiodurans have already been used in favor of humans, such as in medicine, helping to develop vaccines quickly and economic or in the elaboration of new radiotherapy protocols, and in biotechnology, improving the resistance of other species and the production of the food industry. Applications in new contexts have been discussed, such as the study of its radioresistance at the molecular level, which would allow exploring the pathogenesis of tumor cells with more precision and discovering anti-radiation drugs. Conclusion: As we improve research on D. radiodurans, more valuable applications of this bacterium will be discovered and used, accompanying and helping human beings in their arduous journey, against all odds and to the end.

Key Words: *biotechnology; extremophile; resistance mechanism; DNA damage repair.*

1 INTRODUÇÃO

A história da vida na Terra tem sido de adaptação e evolução a ambientes novos e em mudança (BOOTHBY, 2019). As preocupações com a saúde do ser humano e com a produção sustentável de alimentos são desafios constantes.

Em 2002, a Organização Mundial da Saúde (OMS) tornou público o seu receio a respeito dos possíveis impactos que a exposição, cada vez maior, aos campos eletromagnéticos poderia ocasionar à saúde. Os efeitos deletérios das radiações tornaram-se uma grande preocupação na sociedade moderna e os produtos naturais com propriedades fotoprotetoras, em função dos mínimos impactos negativos sobre o organismo e o meio ambiente, vêm sendo amplamente utilizados para prevenir danos à pele induzidos pela radiação (OMS, 2002) (QI *et al.*, 2019) (LIN *et al.*, 2020). Já na conjuntura alimentar, a Organização Pan-Americana da Saúde - OPAS (2021), declarou que, devido à pandemia de Sars-CoV-2, "será necessário um grande esforço para o mundo honrar sua promessa de acabar com a fome até 2030".

Nesse contexto, a *Deinococcus radiodurans* tem atraído muita atenção nos últimos anos. Uma bactéria resistente à radiação ionizante (RI), radiação ultravioleta (UV), dessecação, vácuo, mitomicina C (MMC) e estresse oxidativo e que, devido à incrível capacidade de resistir ao estresse ambiental extremo, é considerada o organismo radioresistente mais intrigante da literatura e classificada como o mais resistente do mundo (PRADO, 2011) (QI *et al.*, 2019).

Este trabalho tem o objetivo geral de trazer uma atualização acerca das aplicações potenciais da *D. radiodurans* nas áreas de medicina e biotecnologia. Como objetivos específicos procuramos rever as suas características estruturais peculiares, os seus mecanismos bioquímicos de resistência, bem como entender a sua intrigante adaptabilidade a ambientais hostis.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Metodologicamente, este trabalho é uma revisão bibliográfica, na qual foram pesquisadas três bases de dados de literatura eletrônica (PubMed, Google Scholar, Cochrane) para os termos de pesquisa relevantes. O estudo abrangeu publicações em português, espanhol e inglês para o período de 2016 a 2022.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Espécies reativas de oxigênio (EROs) referem-se a uma variedade de radicais oxigenados biologicamente importantes, como radical hidroxila (-OH), peróxido de hidrogênio (H2O2) e superóxido (O2-). As EROs são geradas durante o metabolismo endógeno e podem ser induzidas por uma enorme quantidade de estressores oxidativos, incluindo IR, UV, dessecação, H2O2 e MMC. (LIN *et al.*, 2020) (BALDODIYA, 2021)

A produção excessiva de EROs é altamente prejudicial aos organismos e pode causar danos graves e irreversíveis ao DNA genômico. Em humanos, a modificação oxidativa de macromoléculas celulares induzida por EROs pode estar diretamente associada a muitas condições fisiopatológicas, incluindo doenças neurodegenerativas, aterosclerose, diabetes e câncer (LIN *et al.*, 2020) (BALDODIYA, 2021). Portanto, remover rapidamente as EROs nocivas tem sido um tópico importante na pesquisa científica. Um amplo espectro de antioxidantes naturais, como flavonoides, polifenóis e esteróis, pode ser utilizado para diminuir esses efeitos (PARK *et al.*, 2016) (LIN *et al.*, 2020). Em função dos mínimos impactos negativos sobre o organismo e o meio ambiente, os produtos naturais com propriedades fotoprotetoras vêm sendo amplamente utilizados para prevenir danos à pele induzidos pela radiação (LIN *et al.*, 2020).

Com algumas aplicações potenciais na agricultura, engenharia e medicina, destaca-se uma bactéria vegetativa única, chamada *Deinococcus radiodurans*, isolada pelos cientistas americanos Anderson *et al.,* em 1956, após um processo de esterilização de carne moída enlatada com irradiação gama a 4.000 Gray (Gy), que é aproximadamente 250 vezes maior do que a dose letal para *Escherichia coli*. (BALDODIYA, 2021) (LIU *et al.*, 2021) Apresenta uma parede celular única, pois, embora seja semelhante à de bactérias Gram-negativas em geral, exibe uma espessa camada de peptidoglicanos, promovendo uma coloração Gram-positiva (LIU *et al.*, 2017) (ITHURBIDE *et al.*, 2020). São cocos, não esporuladas, não patogênicas, sem flagelos na superfície, aeróbia obrigatória, quimioheterotrófica com metabolismo respiratório e de fácil cultivo (LIU *et al.*, 2017) (BALDODIYA, 2021).

Foi registrada no *Guinness Book of World Records* como a bactéria conhecida mais resistente do mundo. Em essência, o título vem de sua capacidade de sobreviver a condições extremas, como seca severa (dessecação), vácuo, radiação gama, raios X, UV e radiação de até 15.000 Gy, que é cerca de 3.000 vezes a tolerada pelos humanos. Devido à sua alta resistência

a todos aos estressores genotóxicos, a *D. radiodurans* é um organismo modelo adequado para estudos de tolerância microbiana à radiação. A expressão de genes responsivos a danos no DNA é um componente importante da recuperação pós-estresse, onde a célula apresenta uma grande multiplicidade de genomas levando ao reparo recombinacional altamente proficiente do DNA. (QI *et al.*, 2019) (BALDODIYA, 2021) (LIU *et al.*, 2021)

Prado (2011), no intuito de utilizar este microrganismo como modelo bacteriano em oncologia e medicina regenerativa, afirma:

> Como os tumores *in vivo*, a *D. radiodurans* é resistente à ação de radiação, mais especificamente a radiação gama. Existe consenso quanto à necessidade de minimizar os efeitos ou lesões aos tecidos sadios adjacentes, um objetivo ainda não atingido. Por outro lado, há evidências de que a associação de radiação com outros agentes físicos exógenos, como campos elétricos e magnéticos, aumenta significativamente a radiossensibilidade celular *in vitro*. Esses resultados, se verificados *in vivo*, poderiam servir de base para a elaboração de novos protocolos radioterápicos que empregassem baixos níveis de dose. (Prado, 2011, p. 37)

Já GAYEN *et al*. (2017) utilizaram uma nova abordagem para desenvolver vacinas inativadas para o vírus Chikungunya (CHIKV) e o vírus da encefalite equina venezuelana (VEEV), aplicando radiação gama junto com um complexo sintético Mn-decapeptídeo-fosfato (MnDpPi), baseado em antioxidantes manganoso-peptídeo-ortofosfato acumulados na *D. radiodurans*. O MnDpPi protegeu seletivamente as proteínas, mas não os ácidos nucleicos, do dano oxidativo induzido pela radiação, conforme necessário para o desenvolvimento de vacinas inativadas seguras e eficazes. A irradiação de VEEV e CHIKV na presença de MnDpPi resultou em preservação substancial do epítopo mesmo em doses supraletais de raios gama (50.000 Gy). Verificou-se que os vírus irradiados eram completamente inativados e seguros *in vivo* (camundongos neonatais). Após a imunização, o VEEV inativado na presença de MnDpPi resultou em eficácia protetora drasticamente melhorada. Assim, concluíram que a abordagem de inativação gama baseada em MnDpPi pode ser prontamente aplicada ao desenvolvimento de vacinas contra qualquer patógeno de interesse de maneira rápida e econômica.

Esta capacidade impressionante de sobrevivência e robustez de crescimento em ambientes tão hostis da *D. radiodurans* atraiu a atenção de cientistas de diversas áreas, sendo considerada uma bactéria modelo ideal para estudar, também, a resistência ao estresse contra flutuações ambientais. (BALDODIYA, 2021) (FERETZAKIS *et al.*, 2021)

A temperatura é um dos sinais onipresentes que controlam tanto o desenvolvimento quanto a virulência de várias espécies microbianas. Portanto, sua sobrevivência depende de iniciar uma resposta apropriada às flutuações de temperatura. (SAMTANI; UNNI e

KHURANA, 2022) Secas e variações de temperaturas têm sido constantes em nosso planeta, prejudicando o agronegócio e a produção de alimentos.

D. radiodurans pode sobreviver à seca severa, mas os mecanismos exatos dessa tolerância ainda são investigados. Foram descobertos homólogos de proteínas LEA que parecem melhorar a tolerância à dessecação; no entanto, muitas das proteínas que contêm regiões LEA têm funções ainda desconhecidas (FERETZAKIS *et al.*, 2021). Em seu artigo de revisão, LIU *et al.* (2021) destacam que as proteínas LEA (codificadas por dr1172, dr0105 e dr1372) mostraram-se responsáveis pela resistência resiliente aos estresses de oxidação e dessecação desta extremófila. Afirmam que tanto o DR1172 quanto o DR1372 foram caracterizados bioquímica e fisiologicamente em resposta à desidratação, especialmente oxidação e dessecação. Além disso, sua expressão heteróloga pode melhorar significativamente a tolerância ao estresse do hospedeiro, fornecendo blocos genéticos eficazes para biologia sintética e culturas alimentares que crescem em ambientes adversos, como dessecação. Estudos de biologia molecular demonstraram que o DR1172 pode proteger enzimas metabólicas críticas (por exemplo, LDH) para a conservação de energia.

Outra questão a destacar é a salinidade, uma grande ameaça à agricultura sustentável em todo o mundo. O cultivo de culturas tolerantes ao sal por engenharia genética torna-se cada vez mais importante. (WANG *et al.*, 2016) Nesse contexto, inúmeras pesquisas forem realizadas em torno do gene IrrE, que atua como um regulador global e um interruptor geral para a resistência ao estresse intenso da *D. radiodurans*. (WANG *et al.*, 2016) (QI *et al.*, 2019) (JIANG *et al.*, 2017) (LUO *et al.*, 2018) (QI *et al.*, 2019) (NARASIMHA; BASU, 2021) WANG *et al*. (2016), para determinar se o gene irrE poderia melhorar a tolerância ao sal da *Brassica napus* (conhecida como canola, uma variedade de plantas que produzem óleos comestíveis), introduziram-na o gene pelo método de transformação mediada por *Agrobacterium tumefaciens*, sendo evidenciada uma expressiva melhora na tolerância ao sal da *B. napus*. Já LUO *et al*. (2018), através da evolução dirigida de *Saccharomyces cerevisiae* com o gene irrE de *Deinococcus radiodurans* R1, promoveram a sua resistência ao Furfural, induzindo um aumento de 2 a 4 vezes na expressão dos genes recA (codificando a recombinação de DNA e proteína de reparo) e pprA (participando da ligação do DNA), aumentando as atividades enzimáticas das catalases, estimulando o mecanismo de reparo de junção de extremidades não homólogas do DNA (que é catalisado por DNA ligases) e aumentando a taxa de sobrevivência das cepas.

Este trabalho tenta lançar luz sobre as propriedades únicas de *D. radiodurans*, desdobrando sua jornada até agora, bem como as importantes descobertas moleculares, perspectivas e aplicações biotecnológicas.

4 CONCLUSÃO

A *D. radiodurans* é uma bactéria extremófila, vegetativa, Gram-positiva, não patogênica, de fácil cultivo e altamente eficiente no reparo de seu DNA danificado, conferindo-a uma capacidade inigualável de resistir a condições extremas, como dessecação, vácuo, RI e UV.

Estas habilidades impressionantes de sobrevivência e robustez de crescimento em ambientes tão hostis atraiu a atenção de cientistas de diversos campos, os quais têm estudado a sua aplicação em áreas como a medicina, prevenindo danos promovidos pela radiação ou auxiliando na elaboração de novos protocolos radioterápicos, e a biotecnologia, melhorando a resistência de outras espécies e a produção da indústria alimentícia.

 ISSN 2675-8008 DOI: 10.51161/ii-conamic/6576

REFERÊNCIAS

BALDODIYA, Gajendra Mohan. The journey of Deinococcus radiodurans; a perspective. **Current Biotechnology,** [*S.l.*], v. 10, n. 3, p. 153-157. 17 nov. 2021. Disponível em: https://www.semanticscholar.org/paper/The-journey-of-Deinococcus-radiodurans%3B-a-Baldodiya/7a6a42e799ffd9f9b1de9e589e99004d3814e6eb. Acesso em: 23 mar. 2022.

BOOTHBY, Thomas C. Mechanisms and evolution of resistance to environmental extremes in animals. **EvoDevo,** [*S.l.*], v. 10, n. 30. 18 nov. 2019. Disponível em: https://evodevojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13227-019-0143-4. Acesso em: 23 mar. 2022.

FERETZAKIS, Georgios et al. Using Machine Learning to Predict Antimicrobial Resistance of Acinetobacter Baumannii, Klebsiella Pneumoniae and Pseudomonas Aeruginosa Strains. **Studies in Health Technology and Informatics,** [*S.l.*], v. 281, p. 43–47. 27 maio 2021. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28363603/. Acesso em: 23 mar. 2022.

GAYEN, Manoshi et al. Deinococcus MN2+-peptide complex: A novel approach to alphavirus vaccine development. **Vaccine**, v. 35, n. 29, p. 3672–3681, 2017.

ITHURBIDE, Solenne et al. Natural transformation in Deinococcus radiodurans: A genetic analysis reveals the major roles of DprA, DdrB, RecA, recf, and RECO proteins. **Frontiers in Microbiology,** [*S.l.*], v. 11. 18 jun. 2020. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32625182/. Acesso em: 23 mar. 2022.

JIANG, Shijie et al. DrwH, a novel WHy domain-containing hydrophobic LEA5C protein from Deinococcus radiodurans, protects enzymatic activity under oxidative stress**. Scientific reports,** [*S.l.*], v. 7, n. 1. 24 ago. 2017. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5570939/. Acesso em: 23 mar. 2022.

LIN, Shun Mei et al. Antioxidant Activities of an Exopolysaccharide (DeinoPol) Produced by the Extreme Radiation-Resistant Bacterium Deinococcus radiodurans**. Scientific Reports,** [*S.l.*], v. 10, n. 55. 09 jan. 2020. Disponível em: https://www.nature.com/articles/s41598-019-56141-3. Acesso em: 23 mar. 2022.

LIU, Mengjia et al. Research Progress of Deinococcus and Its Application. **Journal of Nuclear Agricultural Sciences**, [*S.l.*], v. 31, n. 9, p. 1723-1729. 17 jul. 2017. Disponível em: https://www.hnxb.org.cn/EN/abstract/abstract12441.shtml. Acesso em: 23 mar. 2022.

LIU, Yingying et al. Pleiotropic roles of late embryogenesis abundant proteins of Deinococcus radiodurans against oxidation and desiccation. **Computational and Structural Biotechnology Journal**, [*S.l.*], v. 19, p. 3407–3415. 4 jun. 2021. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34188783/. Acesso em: 23 mar. 2022.

LUO, Ping. et al. The global regulator IrrE from Deinococcus radiodurans enhances the furfural tolerance of Saccharomyces cerevisiae. **Biochemical Engineering Journal**, [*S.l.*], v. 136, n. 24, p. 69-77. 15 ago. 2018. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1369703X18301542. Acesso em: 23 mar. 2022.

NARASIMHA, Anaganti; BASU, Bhakti. New insights into the activation of Radiation Desiccation Response regulon in Deinococcus radiodurans. **Journal of Biosciences**, [*S.l.*], v. 46, n. 1, p. 1-16, 2021. 03 fev. 2021. Disponível em: https://link.springer.com/article/10.1007/s12038-020-00123-5. Acesso em: 23 mar. 2022.

OMS. Organização Mundial da Saúde, 2002. **Estabelecendo um diálogo sobre riscos de campos eletromagnéticos,** Genebra. Disponível em: https://www.who.int/peh-emf/publications/Risk_Portuguese.pdf. Acesso em: 23 mar. 2022.

OPAS. Organização Pan-Americana da Saúde, 2021. **SOFI 2021: Relatório da ONU destaca os impactos da pandemia no aumento da fome no mundo.** Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/12-7-2021-sofi-2021-relatorio-da-onu-destaca-os-impactos-da-pandemia-no-aumento-da-fome-no>. Acesso em: 23 mar. 2022.

PARK, Gunhyuk. et al. Protection on Skin Aging Mediated by Antiapoptosis Effects of the Water Lily (Nymphaea Tetragona Georgi) via Reactive Oxygen Species Scavenging in Human Epidermal Keratinocytes. **Pharmacology**, [*S.l.*], v. 97, n. 5-6, p. 282–293. 26 fev. 2016. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26915077/. Acesso em: 23 mar. 2022.

PRADO, Geórgia Reis. **Estudo da resistência de D. radiodurans à ação combinada de radiações ionizantes com campos elétricos ou magnéticos exógenos.** 2011. 107 f. Tese (Doutorado) - Curso de Biotecnologia, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2011. Disponível em: https://inis.iaea.org/collection/NCLCollectionStore/_Public/46/123/46123042.pdf. Acesso em: 23 mar. 2022.

QI, Hui-Zhou et al. Antioxidative system of Deinococcus radiodurans. **Research in Microbiology**, [*S.l.*], v. 171, n. 2, p. 45-54. 19 nov. 2019. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31756434/. Acesso em: 23 mar. 2022.

SAMTANI, Harsha; UNNI, Gopika; KHURANA, Paramjit. Microbial Mechanisms of Heat Sensing. **Indian Journal of Microbiology**, [*S.l.*], v. 3, n. 1, p. 1-12. 03 mar. 2022. Disponível em: https://link.springer.com/article/10.1007/s12088-022-01009-w. Acesso em: 23 mar. 2022.

WANG, Jin et al. Salt tolerance conferred by expression of a global regulator IrrE from Deinococcus radiodurans in oilseed rape. **Molecular Breeding**, [*S.l.*], v. 36, n. 7, p. 88. 23 jun. 2016. Disponível em: https://link.springer.com/article/10.1007/s11032-016-0486-7. Acesso em: 23 mar. 2022.