

LA RESPUESTA SOS EN *Escherichia coli*

JORGE SERMENT-GUERRERO¹, MATILDE BREÑA-VALLE¹ Y JAVIER ESPINOSA-AGUIRRE²

¹Lab. de Genética Microbiana, Depto. de Biología, Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares. Carretera México-Toluca s/n, La Marquesa, Ocoyoacac, C.P. 52750. Apdo. Postal 18-1027, C.P. 11801, México, D.F. ²Depto. de Medicina Genómica y Toxicología Ambiental, Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM. Apdo. Postal 70228, C.P. 04510, México, D.F. E-mail: ljosg@nuclear.inin.mx

RESUMEN

Todos los organismos están expuestos a sufrir el ataque de diversos agentes que pueden alterar la estructura química básica de su material genético, como la luz ultravioleta, metabolitos como las aflatoxinas que producen los hongos, o incluso especies reactivas de oxígeno que se generan como producto de la respiración. Para contrarrestar tal efecto a lo largo de la evolución se han desarrollado y seleccionado diferentes estrategias o mecanismos que le permiten sobreponerse a dichas eventualidades. Dentro de éstas se encuentra la respuesta SOS, durante la cual se incrementa la expresión de un grupo de genes cuya función es la de reparar el daño en el DNA y conferir a la célula más oportunidades de sobreponerse y sobrevivir en condiciones de estrés¹.

Palabras Clave: *lexA*, *recA*, reparación de DNA, respuesta SOS.

ABSTRACT

Living organisms are continuously exposed to genetic damage caused by a wide diversity of agents, either external, such as radiations and different types of biomolecules, or internal, such as free radicals and reactive oxygen species generated during oxidative metabolism. DNA damage may in turn lead to mutations and cellular or organismic death. Therefore, to cope with such effects and in order to minimize risks, different strategies have evolved in time. Among those strategies, there is the bacterial SOS response, a group genes related to repair and damage tolerance mechanisms and whose expression rises upon DNA damage. As a result, chances of cell recovery and bacterial survival to stress have considerably increased.

Key words: *lexA*, *recA*, DNA repair, SOS response.

HISTORIA

El descubrimiento de esta respuesta surgió de los experimentos realizados por Weigle, en los que observaba que al infectar *Escherichia coli* previamente expuesta a la luz ultravioleta con el bacteriófago lambda aumentaba la cantidad total de fagos². Tiempo después el grupo de Radman observó que aunado a la reactivación Weigle, como se llamó a dicho fenómeno, se producían otras manifestaciones como la filamentación celular y el aumento en la frecuencia de mutación^{3,4}. Esto los llevó a proponer la existencia de un tipo de reparación inducible relacionado con la mutagenicidad, que se activaba en situaciones de estrés e inducía la síntesis de diversas proteínas normalmente reprimidas. Llamaron a este fenómeno respuesta SOS (por la señal internacional de auxilio “Save Our Souls”), ya que pensaron que se trataba de la última posibilidad de las células para sobrevivir. Posteriormente Gudas y Pardee⁵,

basándose en el hecho de que la reactivación de lambda se da por la proteólisis del represor CI y de que en algunos mutantes en los genes *recA* y *lexA* no ocurre así ni tampoco hay activación de SOS⁶, proponen un esquema de regulación de dicha respuesta. Little y colaboradores^{7,8} trabajaron *in vitro* con los productos aislados de esos genes y demostraron que RecA se activa y facilita la auto-degradación de LexA, con lo que elaboran el modelo de regulación que sigue vigente hasta nuestros días.

REGULACIÓN

El producto de *recA* actúa como regulador positivo y el de *lexA* como represor del sistema. LexA es un dímero formado por dos subunidades cada una de 22.7 kD, unidas a través de sus extremos carboxílicos⁹⁻¹¹. Gracias a la atracción de los extremos amino, el dímero reconoce y se pega a una secuencia consenso conocida como “caja SOS”, presente en todos los operadores de los genes pertenecientes a esta vía, e impide el reconocimiento por la polimerasa de RNA con lo que bloquea la transcripción

(Figura 1). Al analizar y comparar las regiones de los operadores se determinó la secuencia consenso TACTGTATATATATA CAGTA para la caja SOS (Tabla I). No todas las bases en la secuencia de las cajas SOS tienen la misma importancia para la unión de LexA. En prácticamente todos los operadores SOS conocidos se presentan las secuencias 5'-CTG y CAG-3' (escritas en negritas), mientras que en la parte central parece haber mayor cantidad de repeticiones TA, si bien esto es muy variable¹².

Cuando ocurre alguna lesión o se interrumpe la síntesis de DNA se genera una señal que promueve el paso de la proteína RecA al llamado estado activo y donde funciona como coproteasa al promover la autodegradación de LexA por la ruptura del enlace peptídico Ala 84-Gly 85 que se encuentra a la mitad de la proteína. En este estado LexA es incapaz de unirse a la caja SOS con lo que se incrementa la expresión de los genes de la vía (Figura 2).

Un aspecto importante en cuanto a la respuesta SOS es que su actividad se puede regular de acuerdo al grado de daño inflingido sobre el material genético. Así, el momento de la transcripción, la duración y el nivel de expresión de cada gen SOS varía dependiendo de la cantidad de daño que se genere y de la afinidad de cada operador de SOS por el represor LexA. Lewis y colaboradores¹² con base en un modelo matemático para determinar el grado de divergencia en la secuencia de las distintas cajas SOS con respecto a la secuencia consenso, proponen un índice de heterología (IH) que expresa la afinidad de LexA por cada caja SOS. Así, un valor bajo supone mayor parecido con la secuencia consenso y por tanto gran afinidad de LexA, como el caso de *umuC* que tiene un IH de 2.77. Por el

Gen	Caja SOS
<i>umuDC</i>	TA CTGT TATATAAAAA CAGTA
<i>sbmC</i>	TA CTGT TATATAAAAA CAGTA
<i>pcsA</i>	AA CTGT TATATAAATA CAGTT
<i>recA</i>	TA CTGT ATGCTCATA CAGTA
<i>sula</i>	TA CTGT ACATCCATA CAGTA
<i>recN</i>	TA CTGT TATATAAAA CCAGTT
<i>uvrB</i>	AA CTGT TTTTTTTTAT CCAGTA
<i>dinI</i>	AC CTGT ATAAATA ACCAGTA
<i>lexA</i>	TG CTGT TATACTCA CAGCA
<i>uvrA</i>	TA CTGT ATATTCATT CAGGT
<i>yebG</i>	TA CTGT ATAAAATCA CAGTT
<i>ftsK</i>	T CCGTG TAAATCCATA CAGCA
<i>uvrD</i>	AT CTGT TATATATACC CAGCT
<i>dinG</i>	TA TGGCTG TTTATA CAGTA
<i>ruvAB</i>	GC CTGT GATATCTAT CCAGCA
<i>polB</i>	GA CTGT ATAAA ACCA CAGCC
<i>dinB</i>	CA CTGT ATACTTT ACCAGTG
consenso	TA CTGT TATATATATA CAGTA

Tabla I. Secuencias de la caja SOS de los genes de *E. coli*. Las bases más conservadas en todas estas secuencias se señalan con negritas. Tomado de Fernández de Henestrosa²⁴.

contrario, un valor alto como el de *polB* cuyo IH es 12.09, indica poca afinidad con LexA. Los genes cuyos promotores tengan valores IH altos se inducen por completo, incluso con poco daño genético, mientras que aquellos con un valor de IH bajo se expresarán sólo cuando ocurra una gran cantidad de daño genético¹³.

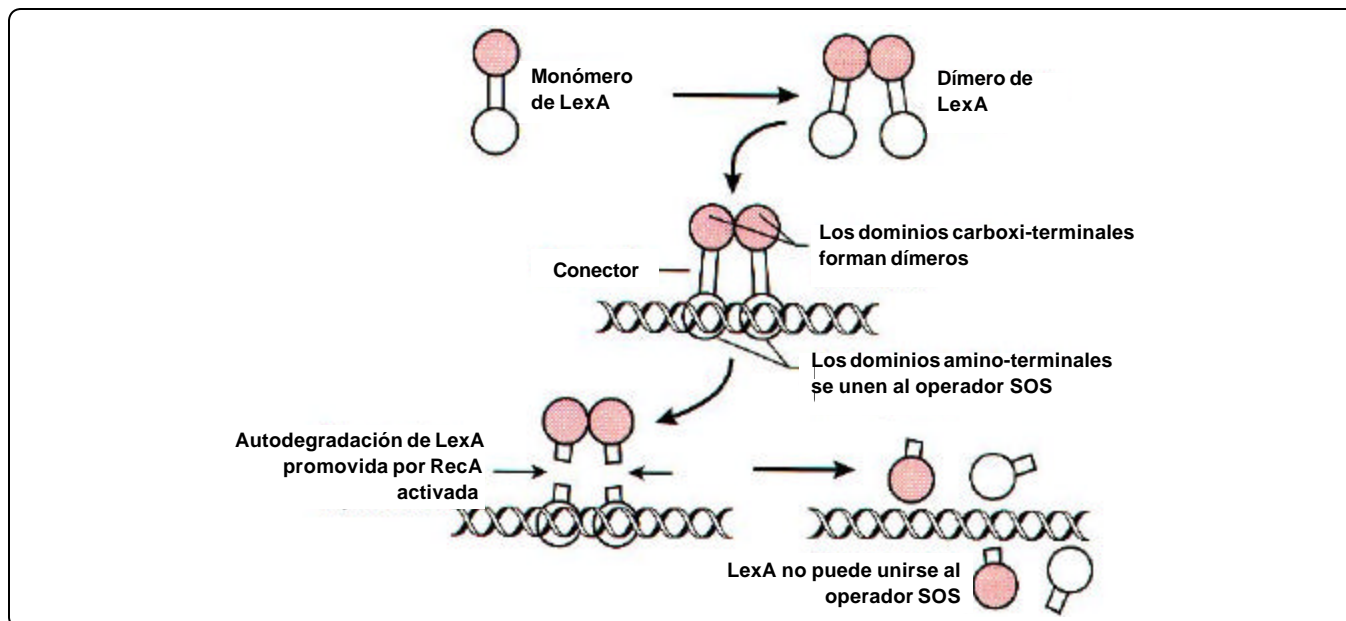


Figura 1. Unión de LexA con la caja SOS en los promotores SOS.

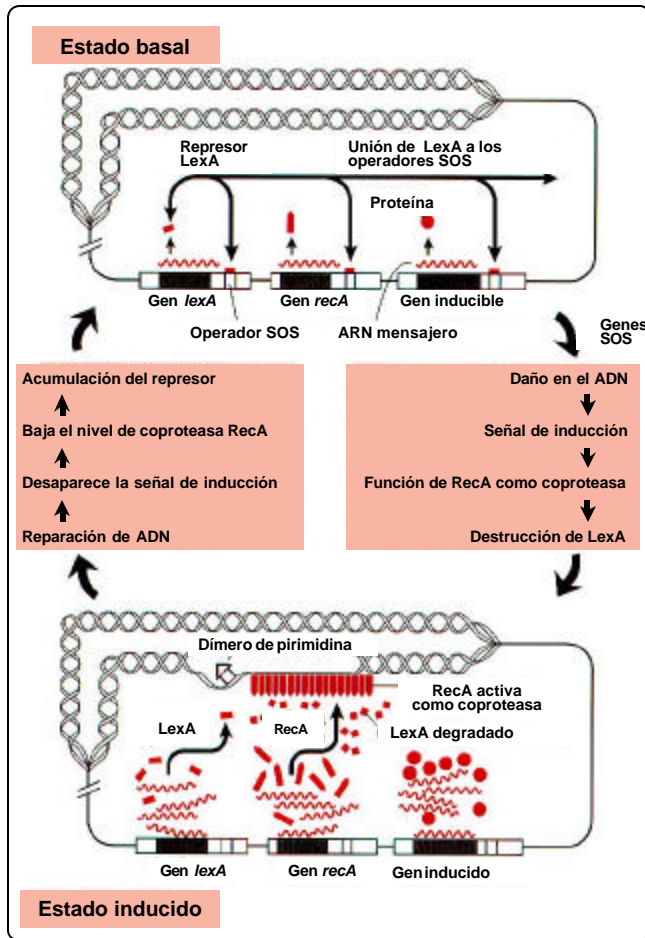


Figura 2. Regulación de la respuesta SOS.

Una vez reparado el daño genético, se pierde la señal de inducción, cesa la degradación del represor LexA, aumentan sus niveles intracelulares y se vuelve a unir a los operadores de SOS, con lo que se inactiva nuevamente el sistema.

SEÑAL DE INDUCCIÓN DE SOS

El aumento en la concentración de RecA no basta para que se inicien las funciones SOS, es necesario que la proteína se active para promover la degradación de LexA y así desencadenar la respuesta¹⁴. Los experimentos *in vitro* con las proteínas reguladoras purificadas han demostrado que para estimular la actividad de coproteasa de RecA son necesarios DNA de una hebra y ATP^{15,16}. Adicionalmente, en experimentos *in vivo* infectando bacterias con mutantes del fago f1, incapaces de llevar a cabo la síntesis complementaria de DNA y que permanecen como DNA de una hebra dentro de la célula, la respuesta SOS se induce, lo que demuestra de manera inequívoca que el DNA de una sola hebra activa el regulón¹⁷. Esto sin embargo, explica sólo parcialmente el proceso que lleva a la inducción de SOS, ya que si bien hay una gran cantidad de agentes que alteran la estructura química del DNA, son pocos los que generan directamente las regiones de una hebra requeridas

para que se active el sistema y, en general, es necesario que ocurra una serie de eventos previos. Durante el proceso de síntesis semiconservativa de DNA, la horquilla de duplicación puede encontrar lesiones o deformaciones en la estructura helicoidal del DNA que detienen o bloquean a la polimerasa, dando lugar a huecos o regiones de una hebra a los que se une RecA para iniciar el proceso que conduce a la activación de SOS¹⁸. Los anillos de ciclobutano, también conocidos como dímeros de pirimidina, que resultan de la exposición a la luz ultravioleta son un ejemplo clásico de este tipo de deformaciones en la hélice de DNA. Otro caso es el de las rupturas dobles, en donde es necesaria la intervención de diversas enzimas como helicasas o nucleasas, para que finalmente se forme el sustrato que pueda reconocer RecA y se inicie la respuesta SOS^{19,20} (Figura 3).

Dentro de la célula existen diferentes enzimas que compiten por estas estructuras, ya sea para degradarlas (exonucleasas de una hebra) o bien para estabilizarlas, como es la proteína llamada *single-strand binding protein* (SSB). En este último caso es necesario que RecA sustituya a SSB para que se puedan reparar dichas estructuras. Se ha demostrado que un complejo formado por las proteínas RecF, RecO y RecR se encarga de retirar a SSB del DNA de cadena sencilla y de facilitar la unión con RecA^{21,22}. Asimismo, se ha visto que en los mutantes defectuosos en exonucleasas como RecJ tratados con radiación gamma, SOS disminuye considerablemente, lo que sugiere que es necesaria la participación de este gen en el procesamiento de rupturas de doble cadena para que se puedan activar dichas funciones¹⁹.

GENES SOS

Inicialmente Kenion y Walker²³ utilizando fusiones al azar del fago *Mu* con el gen *lacZ* inserto, lograron identificar 17 a 20 genes pertenecientes a la vía, a los que de manera genérica llamaron genes *din* (por sus siglas en inglés de *damage inducible*). Gracias a esto fue posible determinar una secuencia consenso para la caja SOS¹². Posteriormente y contando ya con la secuencia completa del genoma de *Escherichia coli*, con el apoyo de programas de computación se realizó una búsqueda para identificar a los genes que pudieran estar controlados por el sistema LexA/RecA. El resultado de esta búsqueda arrojó inicialmente a 62 candidatos²⁴ y por medio de hibridaciones de estos genes con RNA de bacterias deficientes en *lexA* y en las que SOS está activo permanentemente se comprobó que de ellos, 31 pertenecían efectivamente al sistema. Más adelante en experimentos con microarreglos de todos los llamados marcos de lectura abierta (ORFs) y RNA de bacterias tratadas con luz ultravioleta, se evaluaron los cambios en los niveles de expresión de cada gen, comparándolos con los de un mutante *lexA* (Ind) en el que SOS está completamente reprimido²⁵, estableciéndose finalmente un total de 43 genes controlados por el dúo LexA/RecA.

Dentro de la vía hay genes involucrados tanto en la reparación

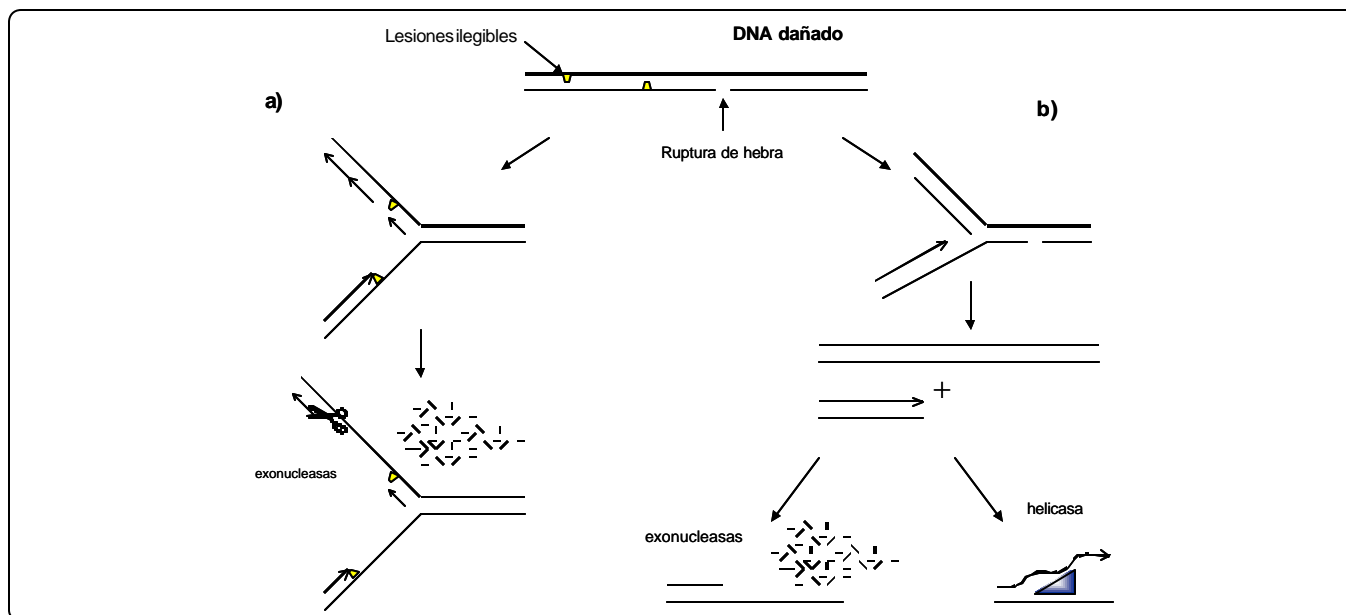


Figura 3. Generación de DNA de una hebra durante el proceso de duplicación a partir de lesiones. a) Al encontrar lesiones ilegibles la polimerasa se detiene formándose huecos en la molécula; en el caso de la hebra retardada los huecos pueden no ser lo suficientemente grandes para la entrada de RecA en cuyo caso las exonucleasas se encargan de agrandar el hueco. b) Si la horquilla de duplicación encuentra un corte en una de las hebras se forma una ruptura de doble cadena que puede dar lugar a DNA de una hebra por acción de exonucleasas o helicinas.

como en la tolerancia a daño genético. Están por ejemplo, los genes *uvrA*, *uvrB* y *uvrD*, que forman parte del sistema que se encarga de la reparación por escisión de nucleótidos y que son de los primeros en inducirse, así como los genes *sula* y *ftsK* que inhiben la formación del septo dando por resultado la filamentación^{14,25}. Se encuentran también genes de distintas polimerasas de DNA como Pol II, Pol IV y Pol V, codificadas respectivamente por *polB*, *umuC* y *dinB*, todas ellas responsables de la síntesis trans-lesión, llamada así porque ésta continúa aún ante la presencia de daño en el DNA. Mientras que la tasa de error de Pol II es baja, tanto la de Pol IV como la de Pol V son altas, lo que a su vez explica la razón de que la reparación de DNA, que ambas llevan a cabo durante la respuesta SOS, dé por resultado un aumento en la cantidad de mutaciones^{26,27}. Cabe mencionar que si bien se identificaron ya los genes controlados por LexA/RecA todavía no se conoce la función que muchos de ellos pudieran tener para ayudar a contrarrestar situaciones de estrés.

TERMINACIÓN DE SOS

En un principio se pensaba de manera simplista que la señal de inducción se perdía una vez que a través de los diferentes mecanismos de reparación se había eliminado el daño. Sin embargo, estudios recientes sugieren que los productos de los genes *dinI* y *recX* interactúan con RecA para regular su actividad. Inicialmente se propuso que DinI inactivaba a RecA compitiendo por el sitio de unión al DNA gracias a su carga negativa permitiendo así que SOS pudiera regresar al estado basal^{28,29}. Sin embargo, los trabajos realizados con el recién descubierta *recX* cambiaron radicalmente esta idea, ya que se comprobó que es el

producto de este gen el que interacciona con RecA en cantidades subestequiométricas e inhibe cualquiera de sus tres actividades (recombinasa, coproteasa y activadora de UmuCD) que se describen más adelante³⁰. Se planteó entonces un modelo en el que DinI estabilizaba la unión de RecA con el DNA, probablemente reforzando la interacción de los monómeros de esta proteína como se explica más adelante, mientras que el producto de *recX* la estaría regulando negativamente³¹. Dado que ambos genes forman parte de la misma respuesta SOS se propone que su función principal sea la de regular la actividad de coproteasa de RecA.

RECA

Además de estar a cargo del control y regulación de SOS, la proteína RecA participa en diversos procesos enfocados todos a mantener la integridad del DNA³². De hecho, es tan versátil e interactúa con tantas otras proteínas que merece una mención aparte. Tiene un peso de aproximadamente 38 kilodaltones y está formada por 352 aminoácidos³³. El aspecto fundamental de todas sus actividades es la unión con DNA de la que resulta un filamento nucleoproteico³⁴. El primer paso que es también el más lento, consiste en la unión de un monómero de RecA con DNA, generalmente de una sola hebra, aunque eventualmente llega a darse con el de doble hebra³⁵. Si bien esta unión es inespecífica, parece haber cierta preferencia por la secuencia de ocho nucleótidos denominada χ (5'-GCTGGTGG-3') que facilita la recombinación homóloga³⁶. A partir de la unión del primer monómero, rápidamente, de manera cooperativa, se van agregando más monómeros en dirección 5'-3', formando así un

filamento helicoidal que en presencia de ATP está extendido, es decir presenta 6 monómeros de RecA y 18 nucleótidos por vuelta de hélice que es su forma activa^{37,38}. Cuando no hay ATP el filamento está plegado y es inactivo (Figura 4).

RecA tiene una función primordial en la recombinación homóloga, puesto que ya formado el filamento nucleoprotéico, se encarga de acarrear y aparear a esta hebra de DNA con una secuencia homóloga en la misma o en otra molécula de doble hebra para así realizar el intercambio (Figura 4). Esto es especialmente importante en eventos de reparación de rupturas de doble hebra originadas, ya sea por la acción directa de agentes como la radiación ionizante o bien por el colapso de la horquilla de replicación al encontrar un corte de una hebra en el DNA³⁹. Para llevar a cabo este papel de recombinasa interactúa con la enzima RecBCD que a partir del sitio recombinogénico χ genera DNA de cadena sencilla y facilita la unión de los monómeros de RecA⁴⁰. Además interactúa con el complejo RecFOR para sustituir a la enzima SSB sobre regiones de una hebra^{21,41}.

Por otra parte, además de su papel como coproteasa en la degradación de LexA, RecA es también la responsable de la degradación de UmuC necesaria para que pase a su estado activo UmuC' y se una con UmuD para llevar a cabo su función como polimerasa V en la síntesis trans-lesión¹.

CONSIDERACIONES FINALES

Cuando Radman propuso la existencia del sistema SOS pensó que era el último recurso que le quedaba a la bacteria para sobrevivir al daño en el material genético, ya que el resultado final de tal actividad era una mayor supervivencia. De ahí dedujo que SOS era un sistema de respaldo que ayudaba a enfrentar las lesiones cuando los demás mecanismos eran ya insuficientes. En resumen, SOS era una de las diversas alternativas que tenía *E. coli* para enfrentar situaciones adversas.

Sin embargo, aparte de lo anterior, y como consecuencia adicional, había un aumento generalizado en la frecuencia de mutaciones inducidas principalmente por Pol IV y Pol V. Además, no siempre se observaba relación directa entre la inducción de las funciones SOS y la supervivencia a diversos agentes incluyendo a la

radiación, lo que sugería que a pesar de que el sistema involucraba mecanismos de reparación y tolerancia, en muchos casos no representaba un papel primordial en la supervivencia^{19,42}.

La activación de la respuesta representa un gran consumo de energía para la bacteria y en vista de que cuenta además con diversas alternativas de reparación, la idea de que su papel fuera sólo de respaldo no parecía ser suficiente para justificar o explicar este gasto energético. Además hay que tomar en cuenta que más que activarse ante cualquier situación de estrés, el **encendido** del sistema requiere que ocurra un conjunto de eventos subsiguientes al daño inicial al DNA, algunos de los cuales ya se han mencionado, para dar lugar a lo que es al parecer la señal o estructura de inicio, es decir el DNA de cadena sencilla.

Todo lo anterior hace pensar que las funciones SOS no son solamente las de un sistema de reparación, sino que su importancia va más allá. Se ha propuesto la idea de que la importancia real de las funciones SOS radica en el aumento en la frecuencia de mutaciones como una alternativa para ampliar la variabilidad genética y de este modo incrementar las probabilidades de la población para sobreponerse a las condiciones adversas del entorno^{43,44}. Efectivamente, dentro de SOS existen dos DNA polimerasas, Pol IV y Pol V, que al sintetizar DNA a nivel de una región dañada que Pol III no reconoce, pueden introducir nucleótidos erróneos y con esto aumentar la frecuencia de mutaciones. Esto en conjunto da lugar a una mayor capacidad para enfrentar situaciones adversas aumentando así las probabilidades de supervivencia y propagación de la especie^{26,27}.

Cabe señalar que los niveles de transcripción de los distintos genes SOS se regulan de acuerdo a la cantidad y calidad de lesiones genéticas lo que permite un desfaseamiento en cuanto a la expresión de los mismos. Así, mientras que los responsables de reparación directa de DNA, como es el caso de la vía UvrABC, se activan pocos minutos después de ocurrido el daño genético, las polimerasas que se encargan de la síntesis trans-lesión cuya acción se ha tomado como una estrategia para llegar a una mutación fortuita que aumente las probabilidades de supervivencia, tardan alrededor de 40 minutos en expresarse al máximo. Finalmente, entre los últimos genes SOS que se expresan

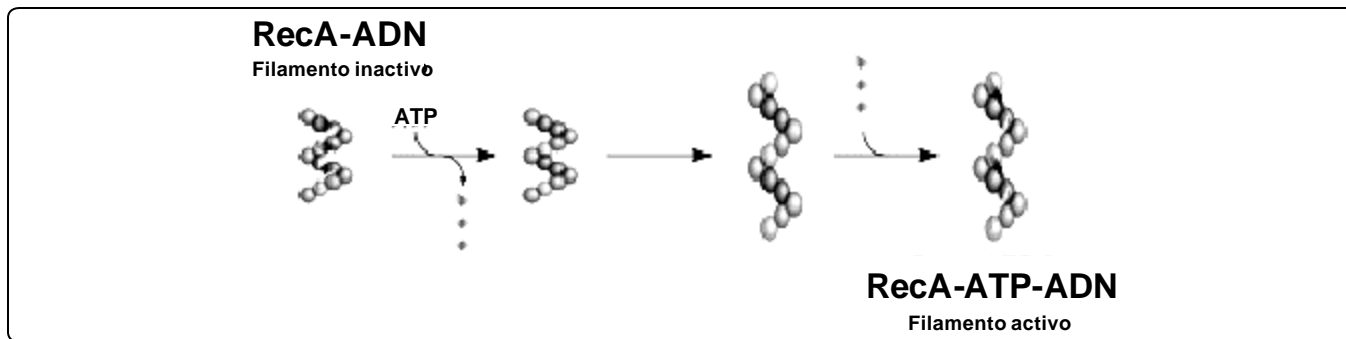


Figura 4. Estados del filamento nucleoproteico de RecA con DNA de una banda.

están *caa* y *cea* que se localizan en plásmidos y codifican respectivamente para las colicinas E1 y A, cuya expresión causa lisis y muerte celular tanto en las células productoras como en células sensibles a su acción^{45,46}. En conjunto todo lo anterior apoya la idea de que la respuesta SOS podría funcionar no sólo como un monitor permanente de daño genético a nivel celular⁴⁴, sino que trasciende lo inmediato dando oportunidad a la supervivencia a largo plazo de la población ante situaciones ambientales desfavorables.

REFERENCIAS

1. Sutton, M.D., Smith, B.T., Godoy, V.G. & Walker, C.G. The SOS response: Recent insights into *umuDC*-dependent mutagenesis and DNA damage tolerance. *Annu. Rev. Genet.* **34**:479-497 (2000).
2. Weigle, J.J. Induction of mutation in a bacterial virus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **39**:628-636 (1953).
3. Defais, M., Fauquet, P., Radman, M. & Errera, M. Ultraviolet reactivation and ultraviolet mutagenesis of ϕ in different genetic systems. *Virology* **43**:495-503 (1971).
4. Radman, M. Phenomenology of an inducible mutagenic DNA repair pathway in *Escherichia coli*: SOS repair hypothesis; in Molecular and Environmental Aspects of Mutagenesis (eds. Sherman, S., Miller, M., Laurence, C. & Tabor, W.H.) 128-142 (Charles C. Thomas Publisher, Springfield, USA, 1976).
5. Gudas, L.J. & Pardee, A.B. Model for regulation of *Escherichia coli* DNA repair functions. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **72**:2330-2334 (1975).
6. Roberts, J.W., Roberts, C.W. & Craig, N.L. *Escherichia coli* *recA* gene product inactivates phage lambda repressor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **75**:4714-4718 (1975).
7. Little, J.W., Edmiston, S.H., Pacelli, L.Z. & Mount, D.W. Cleavage of *Escherichia coli* LexA protein by RecA protease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **77**:3225-3229 (1980).
8. Little, J.W. & Mount, D.W. The SOS regulatory system of *Escherichia coli*. *Cell* **29**:11-22 (1982).
9. Brent, R. & Ptashne, M. Mechanism of action of the *lexA* gene product. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **78**:4204-4208 (1981).
10. Schnarr, M., Pouyet, J., Granger-Schnarr, M. & Daune, M. Large-scale purification, oligomerization, equilibria, and specific interaction of the LexA repressor of *Escherichia coli*. *Biochemistry* **24**:2812-2818 (1985).
11. Thliveris, A.T., Little, J.W. & Mount, D.W. Repression of the *Escherichia coli* *recA* gene requires at least two LexA protein monomers. *Biochimie* **73**:449-455 (1991).
12. Lewis, L.K., Harlow, G.R., Gregg-Jolly, L.A. & Mount, D.W. Identification of high affinity binding sites for LexA which define new DNA damage-inducible genes in *Escherichia coli*. *J. Mol. Biol.* **241**:507-523 (1994).
13. Schnarr, M., Oertel-Buchheit, P., Kazmaier, M. & Granger-Schnarr, M. DNA binding properties of the LexA repressor. *Biochimie* **73**:423-431 (1991).
14. Quillardet, P., Moreau, P.L., Ginsburg, H., Mount, D.W. & Devoret, R. Cell survival, UV reactivation and induction of prophage lambda in *Escherichia coli* K12 overproducing *recA* protein. *Mol. Gen. Genet.* **188**:37-43 (1982).
15. Little, J.W., Mount, D.W. & Yanisch-Perron, C.R. Purified LexA protein is a repressor of the *recA* and *lexA* genes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **78**:4199-4203 (1981).
16. Little, J.W. Autodigestion of LexA and phage ϕ repressors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **81**:1375-1379 (1984).
17. Higashitani, N., Higashitani, A. & Horiuchi, K. SOS induction in *Escherichia coli* by single-stranded DNA of mutant filamentous phage: monitoring by cleavage of LexA repressor. *J. Bacteriol.* **177**:3610-3612 (1995).
18. Sassanfar, M. & Roberts, J.W. Nature of the SOS-inducing signal in *Escherichia coli*: the involvement of DNA replication. *J. Mol. Biol.* **212**:79-96 (1990).
19. Breña-Valle, M. & Serment-Guerrero, J. SOS induction by gamma radiation in *Escherichia coli* strains defective in repair and/or recombination mechanisms. *Mutagenesis* **13**:637-641 (1998).
20. Tavera, L., Breña, M., Pérez, M., Serment, J. & Balcázar, M. Response to alpha and gamma radiations of *Escherichia coli* strains defective in repair or protective mechanisms. *Radiat. Meas.* **36**:591-595 (2003).
21. Umezu, K. & Kolodner, R. Biochemical interaction of the *Escherichia coli* RecF, RecO and RecR proteins with RecA protein and single-stranded DNA binding protein. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **90**:3875-3879 (1993).
22. Whitby, M.C. & Lloyd, R.G. Altered SOS induction associated with mutations in *recF*, *recO* and *recR*. *Mol. Gen. Genet.* **246**:174-179 (1995).
23. Kenyon, C.J. & Walker, G.C. DNA-damaging agents stimulate gene expression at specific loci in *Escherichia coli*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **77**:2819-2823 (1980).
24. Fernández de Henestrosa, A.R., *et al.* Identification of additional genes belonging to the LexA regulon in *Escherichia coli*. *Mol. Microbiol.* **35**:1560-1572 (2000).
25. Courcelle, J., Khodursky, A., Peter, B., Brown, P.O. & Hanawalt, P. Comparative gene expression profiles following UV exposure in wild-type and SOS deficient *Escherichia coli*. *Genetics* **158**:41-64 (2001).
26. Yeiser, B., Pepper, E.D., Goodman, M.F. & Finkel, S.E. SOS-induced DNA polymerases enhance long-term survival and evolutionary fitness. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **99**:8737-8741 (2002).
27. Napolitano, R., Janel-Bintz, R., Wagner, J. & Fuchs, R.P. All three SOS-inducible DNA polymerases (Pol II, Pol IV and Pol V) are involved in induced mutagenesis. *EMBO J.* **19**:6259-6265 (2000).
28. Ramírez, B.E., Voloshin, O.N., Camerini-Otero, R.D. & Bax, A. Solution structure of DinI provides insight into its mode of RecA inactivation. *Protein Sci.* **9**:2161-2169 (2000).
29. Voloshin, O.N., Ramírez, B.E., Bax, A. & Camerini-Otero, R.D. A model for the abrogation of the SOS response by an SOS protein: a negatively charged helix in DinI mimics DNA in its interaction with RecA. *Genes Dev.* **15**:415-427 (2001).
30. Stohl, E.A., *et al.* *Escherichia coli* RecX inhibits RecA recombinase and coprotease activities *in vitro* and *in vivo*. *J. Biol. Chem.* **278**:2278-2285 (2003).
31. Lusetti, S.L., Dress, J.C., Stohl, E.A., Seifert, H.S. & Cox, M.M. The DinI and RecX proteins are competing modulators of RecA function. *J. Biol. Chem.* **279**:55073-55079 (2004).
32. McGrew, D.A. & Knight, K.L. Molecular design and functional organization of the RecA protein. *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* **38**:385-432 (2003).
33. Roca, A.I. & Cox, M.M. RecA protein: Structure, function, and role in recombinational DNA repair. *Prog. Nucleic Acids Res. Mol. Biol.* **56**:129-223 (1997).

34. Lusetti, S.L. & Cox, M.M. The bacterial RecA protein and the recombinational DNA repair of stalled replication forks. *Annu. Rev. Biochem.* **71**:71-100 (2002).
35. Pugh, B.F. & Cox, M.M. General mechanisms for RecA protein binding in duplex DNA. *J. Mol. Biol.* **203**:479-493 (1988).
36. Tracy, R.B., Chedin, F. & Kowalczykowski, S.C. The recombination hotspot chi is embedded within islands of preferred DNA pairing sequences in the *E. coli* genome. *Cell.* **90**:205-206 (1997).
37. Egelman, E.H. & Stasiak, A. Structure of helical RecA-DNA complexes. Complexes formed in the presence of ATP- γ -S or ATP. *J. Mol. Biol.* **191**:677-697 (1986).
38. Yu, X. & Egelman, E.H. Structural data suggest that the active and inactive forms of the RecA filament are not simply interconvertible. *J. Mol. Biol.* **227**:334-346 (1992).
39. Kuzminov, A. Recombinational repair of DNA damage in *Escherichia coli* and bacteriophage λ . *Acad. Microbiol. Mol. Biol. Rev.* **63**:751-813 (1999).
40. Arnold, D.A. & Kowalczykowski, S.C. Facilitated loading of RecA protein is essential to recombination by RecBCD enzyme. *J. Biol. Chem.* **275**:12261-12265 (2000).
41. Bork, J.M., Cox, M.M. & Inman, R.B. The RecOR proteins modulate RecA protein function at 5' ends of single-stranded DNA. *EMBO J.* **20**:7313-7322 (2001).
42. Alcántara, D., Breña, M. & Serment, J. Divergent adaptation of *Escherichia coli* to cyclic ultraviolet light exposures. *Mutagenesis* **19**:349-354 (2004).
43. Radman, M. Enzymes of evolutionary change. *Nature* **401**:866-869 (1999).
44. Friedberg, E. & Gerlach, V. Novel DNA polymerases offer clues to the molecular basis of mutagenesis. *Cell* **98**:413-416 (1999).
45. Walker, G.C. The SOS response of *Escherichia coli*. In *Escherichia coli* and *Salmonella*: Cellular and molecular biology (ed. Neidhardt, F.C., *et al.*) 1400-1416 (ASM Press, Washington, DC, 1996).
46. Janion, C. Some aspects of the SOS response system- A critical survey. *Acta Biochim. Polon.* **48**:599-610 (2001).