

# **F**unciones del complejo mediador en las respuestas de las plantas al estrés abiótico

*Pedro Iván Huerta Venegas, José López Bucio, León Francisco Ruiz Herrera  
y Elda Beltrán Peña*

Instituto de Investigaciones Químico Biológicas, UMSNH

## **Resumen**

Las plantas para adaptarse a situaciones adversas del ambiente han desarrollado una gran diversidad de vías de señalización que convergen en la expresión genética. Uno de los procesos fundamentales para la decodificación de la información contenida en los genes a proteínas, es el proceso de transcripción. En la transcripción participan elementos localizados en los promotores, la RNA polimerasa II y sus factores asociados. En la última década se ha evidenciado la importancia fundamental del complejo multiproteínico denominado MEDIADOR, debido a su poder integrador para hacer converger diferentes vías de señalización, antes de canalizar las instrucciones para la transcripción a la maquinaria de la RNA pol II y responder así a estímulos ambientales, hormonales o nutrimentales. En este artículo se revisa la participación de las subunidades del complejo MEDIADOR en las respuestas al estrés abiótico generado por condiciones de crecimiento desfavorables para las plantas.

**Palabras clave:** Transcripción, complejo MEDIADOR, estrés abiótico.

## **Abstract**

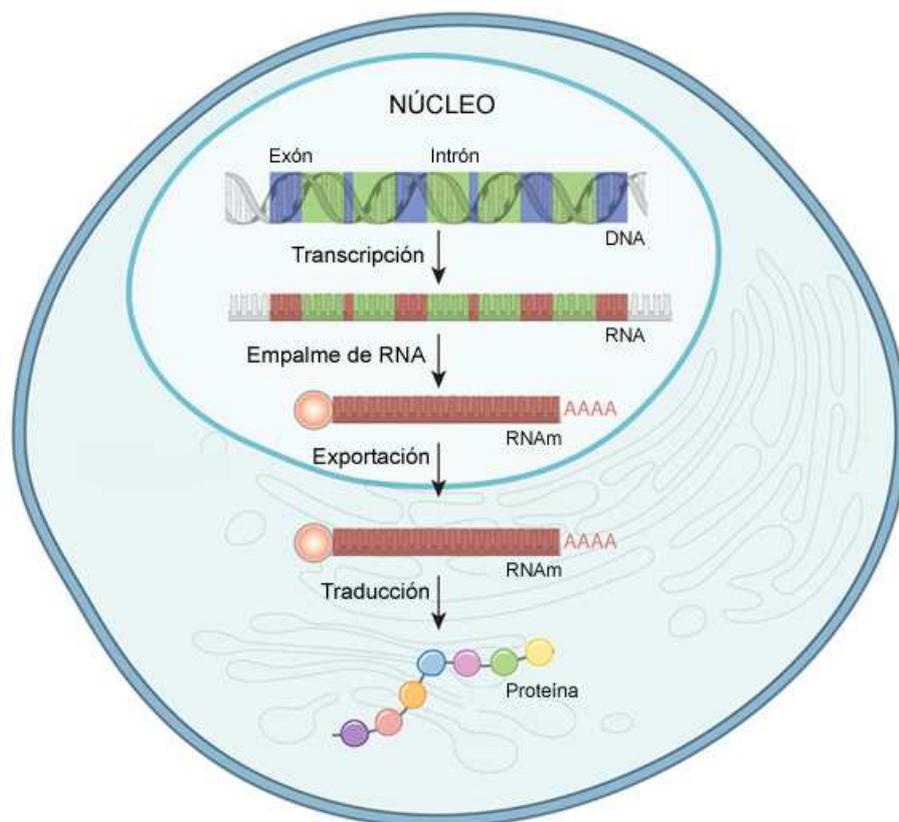
Functions of MEDIATOR complex in response to abiotic stress of plants. Plants have a great diversity of molecular mechanisms directed by signaling pathways that converge on gene expression for adaptation to unfavorable environmental conditions. One of the fundamental steps in the genetic expression is the transcription process. A critical component of transcription is the MEDIATOR complex, which serves as a scaffold structure for the binding of various transcription factors to the RNA polimerase II during the activation of genes involved in responses to environmental, hormonal or nutritional stimuli. Currently, MEDIATOR has emerged as a sensor that regulates responses for various types of stress. We review the involvement of the different subunits of the complex in responses to abiotic stress generated by unfavorable environmental conditions for plants.

**Keywords:** Transcription, MEDIATOR complex, abiotic stress.

## **Introducción**

Los cambios en el ambiente alteran el crecimiento y desarrollo de las plantas y de esta forma afectan la producción de alimentos a nivel mundial. Las plantas son organismos sésiles y como tales, para sobrevivir, tienen que adaptarse a los factores que derivan en el estrés abiótico (Pereira, 2016). Dichos factores incluyen a: altos o bajos niveles de luz, radiación ultravioleta A y B (UV-A y UV-B), temperaturas elevadas y temperaturas bajas que provocan enfriamiento y congelamiento, la sequía, las inundaciones, la acumulación de metales y la salinidad en los suelos, la deficiencia y/o toxicidad por nutrimentos (Ahmad y Prasad, 2012). A nivel molecular, una de las primeras consecuencias del estrés abiótico es la generación de especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno (ROS y RNS, por sus siglas en inglés) las cuales alteran la actividad enzimática y dañan la integridad del DNA (Gill y Tuteja, 2010). Por ello las plantas cuentan con mecanismos dirigidos por fitohormonas como el ácido abscísico (ABA) y el etileno que les permiten responder al agobio. El ABA es una fitohormona que participa en diversos aspectos del crecimiento, desarrollo y en la adaptación al estrés biótico y abiótico (Zhang, 2014). También el ABA es el regulador central de las respuestas al estrés osmótico, a la deshidratación, a las temperaturas extremas y al estrés salino (Skubacz et al., 2016; Suzuki et al., 2016). Por otra parte, el etileno está involucrado en las respuestas a la sequía, al ozono, a la inundación, a las temperaturas extremas, al

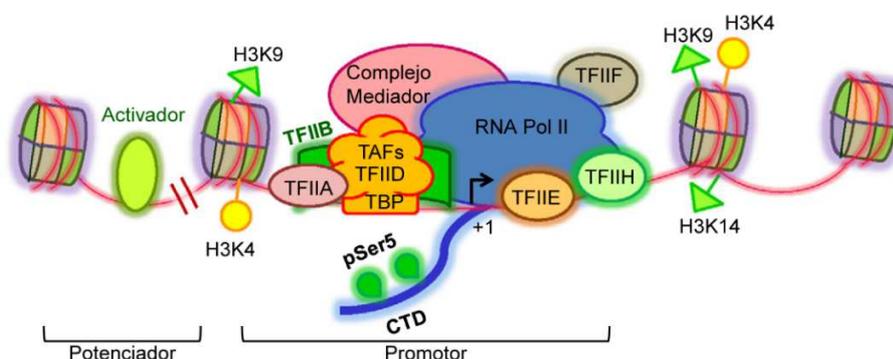
daño mecánico, a la radiación y a la salinidad (Gamalero y Glick, 2012; Tao et al., 2015). Esencialmente estas dos fitohormonas controlan la expresión de los genes que codifican para la síntesis de proteínas utilizadas por las plantas para protegerse contra el daño provocado por el estrés abiótico.



**Figura 1. Flujo de la información del DNA a la síntesis de proteínas en eucariontes.** El DNA es transcrito a RNAm. Durante el procesamiento inicial del RNAm algunas regiones (intrones) son removidas y las regiones remanentes (exones) son unidas. La molécula del RNAm (rojo) está modificada en el extremo 5' por una capucha CAP (esfera) y en el extremo 3' se une la cola poli A para permitir que el transcrito maduro se exporte desde el núcleo hacia el citoplasma. Una vez en el citoplasma el RNAm se traduce a una proteína (Modificado de O'Connor y Adams, 2010).

La expresión genética comprende varios procesos, entre los que se incluye la transcripción, donde ocurre la producción del RNA mensajero (RNAm) y la traducción o síntesis de las proteínas, las cuales coordinan la función celular. La síntesis del RNA durante la transcripción (Fig. 1), es un proceso realizado por las

RNA polimerasas, la cuales sintetizan moléculas de RNA tomando como base la secuencia molde del DNA. En los eucariontes existen cinco clases de RNA polimerasas (RNA pol I, II, III, IV y V). La RNA pol I sintetiza el RNA ribosomal (RNAr) y la RNA pol III el RNAr 5S, el RNAt, el RNA 7SL, el RNAsn U6 y algunos RNAs pequeños, de los cuales la mayoría están involucrados en el procesamiento del RNA (Paule y White, 2000). Las RNA pol IV y V son enzimas específicas que generan el RNA no codificante requerido para el silenciamiento transcripcional de los genes a través de la metilación del DNA dirigida por el RNA (Zhou y Law, 2015). Finalmente, la RNA pol II transcribe los genes en RNAm, mismos que se utilizan para la síntesis de las proteínas durante la traducción (Fig. 1) (Hahn, 2004).



**Figura 2. Formación del complejo pre-iniciador (PIC).** La constitución del PIC inicia con la unión de un activador a la región potenciadora del gen para promover el reclutamiento a la región promotora de los factores de transcripción generales y de la RNA pol II (azul). Secuencialmente el complejo mediador (rosa) y los FTIIs se unen al promotor para estabilizar la maquinaria transcripcional. Los nucleosomas que flanquean el promotor presentan un código de histonas distintivo, el cual marca al promotor para una transcripción activa. Las modificaciones epigenéticas incluyen la acetilación de la histona H3 en las lisinas 9 y 14 (H3K9/14) (triángulos verdes) y la metilación de la histona H3 en la lisina 4 (H3K4) (círculos amarillos). La repetición CTD de la RNA pol II está enriquecida con cinco marcas de fosfoserinas (globo verde) (Modificado de Shandilya y Roberts, 2012).

Un elemento imprescindible en la transcripción es el Complejo MEDIADOR (CM), que controla la actividad y el reclutamiento de la RNA pol II y los factores de transcripción asociados durante la formación de la maquinaria transcripcional conocida como el complejo de pre-iniciación (PIC, Pre-Initiation Complex) (Hahn, 2004; Carlsten et al., 2013). La transcripción genética comienza con la formación del PIC en la región promotora del gen, continúa cuando la RNA pol II inicia la síntesis del RNA y termina cuando la enzima se disocia del DNA. La formación del PIC requiere que el complejo TFIID se una a la caja TATA localizada en la secuencia promotora de los genes, seguida por la entrada de los factores de transcripción

*Funciones del complejo mediador en las respuestas de las plantas al estrés abiótico*

generales (GTFs, General Transcription Factors). Posteriormente, la RNA pol II se une con la subunidad TFIIF y estabiliza la formación del PIC. En seguida, el complejo MEDIADOR y los factores transcripcionales TFIIE y TFIIF son reclutados por el PIC para estabilizar la maquinaria de transcripción (Fig. 2) (Thomas y Chiang, 2006; Shandilya y Roberts, 2012). Por lo antes mencionado, al CM se le considera esencial para las diferentes vías de señalización que conducen a la regulación de la transcripción por la RNA pol II, debido a que integra y hace converger a las señales que se originan en respuesta al estrés abiótico (Tabla 1) (Samanta y Thakur, 2015).

**TABLA 1**  
Subunidades del CM de *Arabidopsis* que participan en el estrés abiótico y su relación con las fitohormonas.

Subunidades	Módulo	Señalización fitohormonal	Función en las respuestas al estrés	Referencia
MED2	Cola		Aclimatación al frío	Hemsley et al., 2014
MED5	Cola		Regula la vía de los fenilpropanoides	Bonawitz, et al., 2011; Bonawitz, et al., 2014
MED14	Cola	ABA	Aclimatación al frío, estrés salino	Pasrija y Thakur, 2012; Hemsley et al., 2014
MED16	Cola	Etileno	Aclimatación al frío, tolerancia al estrés osmótico, regulación de la homeostasis del hierro	Warren et al., 1996; Boyce et al., 2003; Knight et al., 2009; Pasrija y Thakur, 2012; Hemsley et al., 2014; Yang et al., 2014; Zhang et al., 2014
MED25	Sin asignación	ABA	Estrés salino, estrés por sequía, regulación de la homeostasis del hierro	Elfving et al., 2011; Chen et al., 2012; Yang et al., 2014
MED37	Sin asignación	BR	Estrés salino, al frío, sequía	Alvim et al., 2001; Hong et al., 2008; Pasrija y Thakur, 2012.

## Composición del complejo MEDIADOR en diferentes organismos

El CM primero se descubrió en las levaduras en 1990, pocos años después se reportó en humanos (Kelleher et al., 1990; Fondell et al., 1996; Berk, 1999; Gu et al., 1999) y tomó más de una década purificar y caracterizar el CM en los cultivos en suspensión de *Arabidopsis* (Bäckström et al., 2007). Dicho complejo también se encuentra en ratones, insectos y gusanos (Jiang et al., 1998; Kwon et al., 1999; Malik y Roeder, 2000; Park et al., 2001). Las predicciones bioinformáticas que incluyen 16 especies vegetales que representan el reino vegetal completo, establecen la existencia del complejo MEDIADOR en los principales cereales como el arroz (Mathur et al., 2011). El CM es un conglomerado multiproteico de tamaño enorme y para evitar confusiones con los nombres de las subunidades, se adoptó una nomenclatura unificada para cada subunidad utilizando las siglas MED. El número de subunidades del CM puede variar de 25 a 30 dependiendo de la especie. Otra característica sobresaliente del CM es su estructura modular, formada por el módulo cabeza, el módulo medio y el módulo cola, estos tres módulos juntos forman lo que se conoce como el corazón del CM. Además en el CM existe un módulo cinasa o CDK8, el cual consiste de las proteínas CDK8, Ciclina C, MED12 y MED13 (Asturias et al., 1999; Dotson et al., 2000; Bourbon et al., 2004).

En levaduras el complejo MEDIADOR está formado por aproximadamente 25 subunidades proteínicas (Kim et al., 1994), incluyendo los polipéptidos codificados por los genes *SUPPRESSOR OF RNA POLYMERASE B8 (SRB8)*, *SUPPRESSOR OF RNA POLYMERASE B9 (SRB9)*, *SUPPRESSOR OF RNA POLYMERASE B10 (SRB10)* y *SUPPRESSOR OF RNA POLYMERASE B11 (SRB11)* (Fig. 3) (Liao et al., 1995; Liu et al., 2001; Guglielmi et al., 2004). En las plantas, el complejo MEDIADOR se caracterizó con base a la similitud de sus secuencias con las de *Sacharomyces cerevisiae*. En *Arabidopsis*, el CM está formado por 21 subunidades conservadas y seis específicas (Bäckström et al., 2007). Sin embargo, análisis posteriores revelaron que las subunidades MED27, MED32 y MED33 son homólogas respectivamente, de las MED3/MED27, MED2/MED29 y MED5/MED24 de levaduras y metazoos (Bourbon, 2008; Mathur et al., 2011). Las subunidades del módulo cinasa en *Arabidopsis* se identificaron por aproximaciones bioinformáticas, sin embargo, reportes posteriores sobre la función de las mutantes *med12* y *med13* indicaron la presencia del módulo cinasa (Gillmor et al., 2010). En un estudio reciente se reportó la posible existencia de la subunidad MED26 en las plantas

*Funciones del complejo mediador en las respuestas de las plantas al estrés abiótico*

terrestres basándose en las investigaciones con *Oryza sativa*. No obstante, esta subunidad no fue detectada en el grupo de las algas y en contraparte sólo fue identificada la subunidad MED1 en el alga roja *Cyanidioschyzon merolae* (Mathur et al., 2011). Por lo tanto, se ha establecido que el complejo MEDIADOR de *Arabidopsis* está formado por 32 subunidades proteínicas (Fig. 3).

Módulo Cabeza				Módulo Intermedio				Módulo Cola				Sin asignación				CDK8			
	<i>S. cerevisiae</i>	<i>H. sapiens</i>	<i>Arabidopsis</i>		<i>S. cerevisiae</i>	<i>H. sapiens</i>	<i>Arabidopsis</i>		<i>S. cerevisiae</i>	<i>H. sapiens</i>	<i>Arabidopsis</i>		<i>S. cerevisiae</i>	<i>H. sapiens</i>	<i>Arabidopsis</i>		<i>S. cerevisiae</i>	<i>H. sapiens</i>	<i>Arabidopsis</i>
MED6				MED1				MED2				MED25				MED12			
MED8				MED4				MED3				MED26				MED13			
MED11			*	MED7			*	MED5			*	MED34				cdk8			
MED17				MED9				MED14				MED35				cyclinC			
MED18				MED10				MED15				MED36							
MED19			*	MED21				MED16				MED37							
MED20			*	MED31				MED23											
MED22			*																
MED28																			
MED30																			

**Figura 3. Las subunidades del complejo mediador en *Sacharomyces cerevisiae*, *Homo sapiens* y *Arabidopsis thaliana*.** Las subunidades aisladas por métodos bioquímicos están marcadas con azul. Las subunidades identificadas por métodos bioinformáticos están marcadas en naranja. Las subunidades están agrupadas de acuerdo a su localización dentro del complejo mediador. Los asteriscos representan duplicados parálogos de las subunidades en el complejo mediador de *Arabidopsis* (Modificado de Yang et al., 2016).

## Organización modular del complejo MEDIADOR

Las evidencias bioquímicas en las subunidades que conforman el CM de levaduras, de humanos y de metazoos revelan una estructura compacta del complejo (Fig. 3) (Asturias et al., 1999; Dotson et al., 2000; Liu et al., 2001; Suzuki et al., 2002; Robinson et al., 2015). En las plantas, se ha establecido que las subunidades MED6, MED8, MED11, MED17, MED18, MED20, MED22, MED28 y MED30 forman parte del módulo cabeza que interactúa con la RNA pol II (Larivière et al., 2012; Tsai et al., 2014). A su vez, el sub-complejo MED8-MED18-MED20 estabiliza la formación del PIC (Kim et al., 1994; Larivière et al., 2006; Takagi et al., 2006; Cai et al., 2010). Las subunidades MED17 y MED21 se interconectan con el módulo cinasa a través de la subunidad MED13 (Guglielmi et al., 2004). Baumli et al., 2005 observaron que MED6 al formar un puente con MED7-MED21 causa un cambio conformacional que le permite al módulo interactuar con la RNA pol II. El gen ortólogo de MED1 no se ha detectado en plantas, exceptuando a las algas rojas (Koschubs et al., 2010; Mathur et al., 2011).

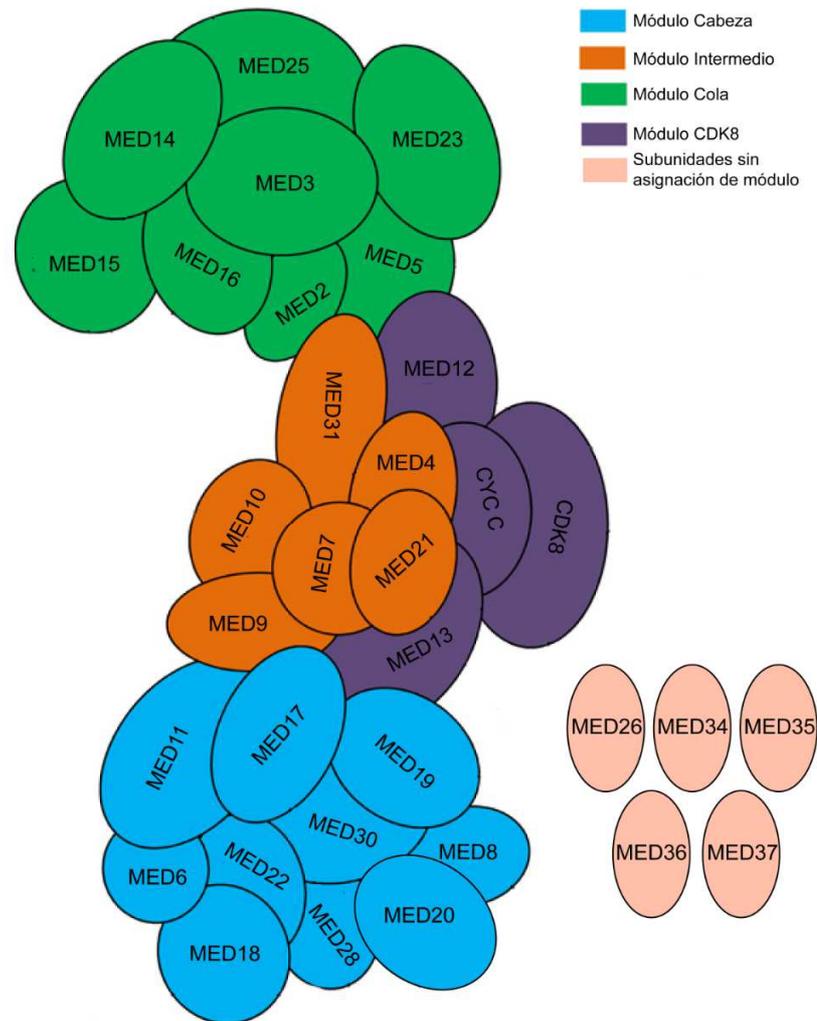
Otra parte del CM está integrada por el módulo cola formado por las subunidades MED2, MED3, MED5, MED14, MED15, MED16 y MED23 que mantienen contacto directo con los factores de transcripción específicos y en consecuencia vinculan al complejo unido al DNA con la RNA pol II. En las levaduras, estos genes tienden a contener elementos TATA y su expresión depende de los complejos SAGA y Swi/Snf. En estos organismos, las señales causadas por varios tipos de estrés, por limitaciones nutricionales, o señales involucradas en vías del desarrollo, son percibidas por dichas subunidades (Ansari y Morse, 2012). En levaduras a la fecha las subunidades del módulo cinasa o CDK8 no se han podido aislar junto con el resto de subunidades del complejo (Liao et al., 1995; Liu et al., 2001). Sin embargo, en *Arabidopsis* el efecto fenotípico de las mutantes *med12* y *med13* sugiere la existencia del módulo CDK dentro del complejo mediador (Gillmor et al., 2010). Básicamente, la asociación del módulo CDK con el núcleo del CM implica la inhibición de la función de la RNA pol II (Balciunas y Ronne, 1995; Borggreffe et al., 2002; Plaschka et al., 2015).

## **Subunidades del complejo MEDIADOR implicadas en la adaptación al estrés abiótico**

### **MEDIADOR 5**

La subunidad MED5 del complejo MEDIADOR de plantas se caracterizó en *Saccharomyces cerevisiae* como Med5/Nut1, la cual, estructuralmente se localiza junto con Med2, Med3 y Med15 (Fig. 4) (Beve et al., 2005). En *Arabidopsis*, MED5 está codificada por los genes parálogos *MED5b/REF4* (*REDUCED EPIDERMAL FLORESCENCE 4*) y *MED5a/RFR1* (*REF4-RELATED 1*) (Dolan y Chapple, 2017). Ambas subunidades son parcialmente redundantes y tienen actividad en la homeostasis de los fenilpropanoides (Bonawitz et al., 2011). Las mutaciones *ref4* causan enanismo e inhiben la biosíntesis de los fenilpropanoides mientras que las dobles mutantes *ref4 rfr1* mejoran la expresión de los genes de la biosíntesis e incrementan la acumulación de los productos río abajo de la vía permitiendo la restauración del crecimiento por la deficiencia de lignina (Bonawitz et al., 2011; Bonawitz et al., 2014). La lignina (polímero de naturaleza aromática con alto peso molecular que tiene como base estructural unidades de fenilpropano) es un componente importante de la pared celular, que proporciona protección de las células vegetales contra los factores adversos del medio ambiente. También los fenilpropanoides participan en forma importante en las respuestas al estrés

ambiental incluyendo la radiación UV (Tabla 1) (Dixon y Paiva, 1995; Izbianska et al., 2014).



**Figura 4. Estructura del complejo mediador (CM) de plantas.** El complejo mediador está arreglado en cuatro módulos. Las subunidades marcadas con color azul representa al módulo cabeza, con color naranja al módulo intermedio, el verde marca al módulo cola (MED25 no forma parte del CM de levaduras) y el púrpura representa al módulo CDK8. (Modificado de Samanta y Thakur, 2015). A las subunidades representadas en color salmón no se les ha incluido en ningún módulo del complejo mediador. Las subunidades MED34, MED35, MED36 y MED37 son específicas de plantas.

#### **MEDIADOR 14**

En levaduras, la subunidad MED14 funciona como puente entre los tres módulos del CM por lo que su función es crítica durante los procesos de transcripción genética (Robinson et al., 2015). En las plantas MED14 inicialmente fue nombrada como STRUWWELPETER (SWP), una proteína requerida para el reclutamiento de la RNA pol II. La mutación en el gen *SWP* provoca enanismo y muestra una reducción en la longitud de los órganos del follaje de *Arabidopsis* debido a que incide en el tiempo de proliferación celular, reduce el número de células durante las primeras etapas de la iniciación de los primordios y afecta la organización del meristemo apical del brote (Autran et al., 2002). Pasrija y Thakur 2012, encontraron que las auxinas disminuyen el nivel de transcripción de *MED14*, en tanto que el ABA lo incrementa. Aunado a esto, los niveles del transcrito de *MED14* también aumentaron en condiciones de estrés salino (Pasrija y Thakur, 2012), lo que sugiere una posible relación entre MED14 y ABA durante la adaptación ambiental a dicho estrés. Además del estrés salino, MED14 también controla la aclimatación a bajas temperaturas junto con las subunidades MED2 y MED16 a través de la regulación de la transcripción de los genes *COR* (*Cold-Regulated*) (Hemsley et al., 2014) (Tabla 1).

#### **MEDIADOR 16**

MED16 está conservado en levaduras, animales y plantas (Bäckström et al., 2007). La subunidad MED16/SENSITIVE TO FREEZING 6 fue identificada en las mutantes de *Arabidopsis thaliana* incapaces de aclimatarse al frío (Warren et al., 1996). La baja de temperatura ambiental, alrededor de 2-5 °C, afecta adversamente el crecimiento y el desarrollo vegetal por lo que las plantas activan mecanismos de adaptación codificados en los genes *COR* (Tomashow et al., 1997). La expresión de los genes *COR* depende de los factores de transcripción CBF1, CBF2 y CBF3 (C-box binding factor 1, 2 y 3) (Shi et al., 2017), también conocidos en *Arabidopsis* como DREB1B, DREB1C y DREB1A, respectivamente (Liu et al., 1998). MED16/SFR6 tiene una función crítica durante la transcripción de los genes *COR* actuando río abajo de los factores CBF (Knight et al., 2009). MED16 en conjunto con las subunidades MED14 y MED2 es necesaria para el reclutamiento de la RNA pol II durante la unión de los factores CBF a los elementos C-repeat/drought responsive element (CRT/DRE) de la región promotora de los genes *COR* (Hemsley et al., 2014).

MED16/SFR6 también ha sido implicado en la tolerancia al estrés osmótico. En las plantas mutantes *sfr6* l está bloqueada la expresión de los genes *COR* dependiente de CRT y esto conduce a la disminución de la tolerancia al estrés y la incapacidad de aclimatación al frío (Boyce et al., 2003). Pasrija y Thakur, 2012 vincularon a MED16 con las respuestas al estrés salino debido a que la presencia de NaCl en el medio incrementó sus niveles de expresión. En respuesta a otras hormonas vegetales, sólo los Brasinoesteroides (BR) fueron capaces de disminuir la expresión de *MED16*. Sin embargo, hasta el momento no se ha establecido alguna relación entre los BR y otras fitohormonas con las respuestas al estrés abiótico regulada por MED16. Adicionalmente, MED16 también está involucrada en la respuesta por deficiencia del hierro al modular la expresión de los genes de captación del hierro *IRT1* (*IRON-REGULATED TRANSPORTER 1*) y *FRO2* (*FERRIC REDUCTION OXIDASE 2*). Dicha modulación se regula mediante la interacción del factor de transcripción FIT (*FER-LIKE IRON DEFICIENCY-INDUCED TRANSCRIPTION FACTOR*) con la proteína Ib bHLH (Ib basic Helix-Loop-Helix) y la consiguiente formación del complejo FIT/Ib bHLH, el cual se une al promotor de los genes *IRT1* y *FRO2* (Zhang et al., 2014). El hierro es un nutriente esencial para el crecimiento y desarrollo de las plantas pero es tóxico en exceso (Li et al., 2016). La utilización de antagonistas del etileno intensifican los efectos adversos provocados por el hierro, como la inhibición de la longitud de la raíz primaria de *Arabidopsis thaliana*, mientras que las mutantes sobreproductoras del etileno (*eto1-1* y *eto1-2*) redujeron significativamente la inhibición, por lo cual se sugirió que el etileno desempeña una función esencial en la homeostasis del hierro (Li et al., 2015). Por otra parte, MED16 también controla la homeostasis del hierro mediante la asociación con los factores de transcripción EIN3 (*ETHYLENE INSENSITIVE 3*) y EIL1 (*ETHYLENE INSENSITIVE3-LIKE 1*) involucrados en la vía de señalización del etileno a través de la subunidad MED25 (Yang et al., 2014). Sin embargo, la conexión directa entre MED16 y el etileno durante la resistencia al exceso del hierro no ha sido totalmente clarificada (Tabla 1).

## **MEDIADOR 25**

MED25, inicialmente denominada PFT1 (*PHYTOCRHOME AND FLOWERING TIME1*), es una proteína nuclear que actúa río abajo de PHYB para regular la expresión de *FLOWERING LOCUS T (FT)* durante la fase de floración en *Arabidopsis* (Cerdán y Chory, 2003; Bäckström et al., 2007). MED25, también se ha relacionado con el mantenimiento de los niveles redox en la raíz (Sundaravelpandian et al., 2013), con la defensa contra patógenos (Kidd et al.,

2009), en procesos de desarrollo como la formación de las raíces laterales (Raya-González et al., 2015), en la homeostasis del hierro junto con MED16 (Yang et al., 2014) y en otras respuestas relacionadas al estrés abiótico. MED25 es requerida durante la represión transcripcional de los genes de respuesta al crecimiento, a la sequía, al ABA y a la resistencia a salinidad (Elfving et al., 2011; Chen et al., 2012). En el estrés salino, MED25 funciona río abajo de los factores de transcripción DREB2A, ZFHD1 y MYB-like promoviendo el reclutamiento de la RNA pol II a través de un mecanismo conservado en todas las especies vegetales (Elfving et al., 2011). La represión de los genes en respuesta a la sequía involucra la interacción de MED25 y el factor de transcripción DREB2A (Elfving et al., 2011). La mutante *med25* incrementa el nivel de expresión de los genes marcadores de respuesta a la sequía, mientras que la mutante *dreb2a* disminuye la expresión de los mismos genes lo que indica funciones opuestas durante la aclimatación (Elfving et al., 2011).

El ABA está íntimamente relacionado con la sequía, el calor y la salinidad (Suzuki et al., 2016). MED25 como muchas otras proteínas, está involucrada en la regulación del ABA a través del factor de transcripción ABA INSENSITIVE5 (ABI5) (Chen et al., 2012). ABI5 funciona en la señalización de ABA y es muy importante en las adaptaciones fisiológicas durante las condiciones ambientales desfavorables (Skubacz et al., 2016). En la ausencia del ABA, MED25 es requerido para mantener los niveles bajos de la proteína ABI5, en tanto induce la transcripción de *ABI5* después del tratamiento con ABA (Chen et al., 2012). La función ambigua y aparentemente antagónica de MED25 durante la señalización del ABA demuestra un papel importante en las respuestas a estímulos ambientales diversos.

### **MEDIADOR 37**

MED37 es una subunidad del complejo mediador específica de las plantas identificada en *Arabidopsis* por inmunoprecipitación con el anticuerpo anti-AtMed6 (Bäckström et al., 2007). También MED37 es conocida como BiP1 (BINDING INMUNOGLOBULIN PROTEIN1), una proteína del retículo endoplasmático (RE) inicialmente caracterizada como un miembro de la familia de las chaperonas HSP70 (Heat Shock Protein 70) (Rose et al., 1989). En *Arabidopsis*, BiP participa en el desarrollo del gametofito femenino y es esencial para la regulación de la proliferación del endospermo (Maruyama et al., 2016). MED37 es inducible por brasinoesteroides y estímulos lumínicos (Hong et al., 2008; Pasrija y Thakur, 2012). La expresión de *MED37* también es sobrerregulada en estrés ocasionado por frío y salinidad, sin embargo, dicha expresión es desregulada en presencia del ácido jasmónico (JA) (Pasrija y Thakur, 2012). En plantas de tabaco y soya, la

sobreexpresión de BiP atenúa el estrés e incrementa la tolerancia a la sequía (Alvim et al., 2001). Lo anterior sugiere que MED37 funciona como un centro regulador de distintas vías de señalización durante las respuestas a diversos estímulos ambientales.

## **Conclusión**

El complejo MEDIADOR en *Arabidopsis thaliana* está integrado por 32 subunidades proteínicas que orquestan la transcripción mediante el control de la actividad y el reclutamiento de la RNA pol II y de los factores asociados. Su función es la integración de las señales ambientales, nutricionales y hormonales, así como la expresión de los genes implicados en el desarrollo y crecimiento vegetal en condiciones desfavorables. Las mutantes de los genes *MED5* (*med5a* y *med5b*) están afectadas en la biosíntesis de fenilpropanoides, así como en la resistencia al estrés abiótico. La mutante *med16* es incapaz de adaptarse a las bajas temperaturas por defectos en la expresión de los genes *COR* de adaptación al enfriamiento/congelamiento. MED25 es requerida durante el crecimiento, la sequía y resistencia a la salinidad y MED25 junto con MED16 están involucradas en la homeostasis del hierro a través de la regulación de los genes de respuesta al etileno. La expresión de *MED37* también es sobreexpresada por el estrés ocasionado por frío y salinidad y se ve positivamente afectada por los cambios en iluminación. En conjunto, esta información destaca el papel preponderante del complejo MEDIADOR en la biología de los vegetales.

## **Agradecimientos**

A la CIC de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo y al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT).

## **Bibliografía**

- Ahmad P. y Prasad M. N. V. 2012. Environmental adaptations and stress tolerance of plants in the era of climate change. Department of Plant Sciences. University of Hyderabad, India. 509 pp.
- Alvim F. C., Carolino S. M. B., Cascardo J. C. M., Nunes C. C., Martinez C. A., Otoni W. C. y Fontes E.P.B. 2001. Enhanced accumulation of BiP in transgenic plants confers tolerance to water stress. *Plant Physiol.* 126:1042-1054.

- Ansari S. A. y Morse R. H. 2012. Selective role of Mediator tail module in the transcription of highly regulated genes in yeast. *Transcription* 3:110-114.
- Asturias F. J., Jiang Y. W., Myers L. C., Gustafsson C. M. y Kornberg R. D. 1999. Conserved structure of Mediator and RNA Polymerase II holoenzyme. *Science* 283:985-987.
- Autran D., Jonak C., Belcram K., Beemster G. T. S., Kronenberger J., Grandjean O., Inzé D. y Traas J. 2002. Cell number and leaf development in *Arabidopsis*: a functional analysis of the *STRUWWELPETER* gene. *EMBO J.* 21:6036-6049.
- Bäckström S., Elfving N., Nilsson R., Wingsle G. y Björklund S. 2007. Purification of plant Mediator from *Arabidopsis thaliana* identifies PFT1 as the Med25 subunit. *Mol. Cell* 26:717-729.
- Balciunas D. y Ronne H. 1995. Three subunits of the RNA polymerase II mediator complex are involved in glucose repression. *Nucleic Acids* 23:4421-4425.
- Baumli S., Hoepfner S., y Cramer P. 2005. A conserved mediator hinge revealed in the structure of the MED7.MED21 (Med7.Srb7) heterodimer. *J. Biol. Chem.* 280:18171-18178.
- Beve J., Hu G-Z., Lawrence C.M., Balciunas D., Werngren O., Hultenby K., Wibom R., Ronne H. y Gustafsson C.M. 2005. The structural and functional role of Med5 in the yeast mediator tail module. *J. Biol. Chem.* 280:41366-41372.
- Berk A. J. 1999. Activation of RNA polymerase II transcription. *Curr. Opin. Plant Biol.* 11:330-335.
- Bonawitz N. D., Soltau W. L., Blatchley M. R., Powers B. L., Hurlock A. K., Seals L. A., Weng J-K., Stout J. y Chapple C. 2011. REF4 y RFR1, subunits of the transcriptional coregulatory complex mediator, are required for phenylpropanoid homeostasis in *Arabidopsis*. *J. Biol. Chem.* 287:5434-5445.
- Bonawitz N. D., Kim J. I., Tobimatsu Y., Ciesielski P. N., Anderson N. A., Ximenes E., Maeda J., Ralph J., Donohoe B. S., Ladisch M. y Chapple C. 2014. Disruption of mediator rescues the stunted growth of lignin-deficient *Arabidopsis* mutant. *Nature* 509:376-380.
- Borggreve T., Davis R., Erdjument-Bromage H., Tempst P. y Kornberg R. D. 2002. A complex of the Srb8, -9, -10, and -11 transcriptional regulatory proteins from yeast. *J. Biol. Chem.* 277:44202-44207.
- Bourbon H. M., Aguilera A., Ansari A. Z., Asturias F. J., Berk A. J., Björklund S., Blackwell T. K., Borggreve T., Carey M., Carlson M., Conaway J. W., Conaway R. C., Emmons S. W., Fondell J. F., Freedman L. P., Fukasawa T., Gustafsson C. M., Han M., He X., Herman P. K., Hinnebusch A. G., Holmberg S., Holstege F. C., Jaehning J. A., Kim Y-J., Kuras L., Leutz A., Lis J. T.,

- Meisterernest M., Naar A. M., Nasmyth K., Parvin J. D., Ptashne M., Reinberg D., Ronne H., Sadowski I., Sakurai H., Sipiczki M., Sternberg P. W., Stillman D. J., Strich R., Struhl K., Svejstrup J. Q., Tuck S., Winston F., Roeder R. G. y Kornberg R.D. 2004. A unified nomenclature for protein subunits of mediator complex linking transcriptional regulators to RNA polymerase II. *Mol Cell* 14:553-557.
- Bourbon H. M. 2008. Comparative genomics supports a deep evolutionary origin for the large, four-module transcriptional mediator complex. *Nucleic Acids Res.* 36:3993-4008.
- Boyce J. M., Knight H., Deyholos M., Openshaw M. R., Galbraith D. W., Warren G. y Knight M. R. 2003. The *srf6* mutant of *Arabidopsis* is defective in transcriptional activation via CBF/DREB1 and DREB2 and shows sensitivity to osmotic stress. *Plant J.* 34:395-406.
- Cai G., Imasaki T., Yamada K., Cardelli F., Takagi Y. y Asturias F.J. 2010. Mediator head module structure and functional interactions. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 17:273-279.
- Carlsten J. O. P., Zhu X. y Gustafsson C. M. 2013. The multitasking Mediator Complex. *Cell* 38:531-537.
- Cerdán P. D. y Chory J. 2003. Regulation of flowering time by light quality. *Nature* 423:881-885.
- Chen R., Jiang H., Li L., Zhai Q., Qi L., Zhou W., Liu X., LI H., Zheng W., Sun J. y Li C. 2012. The *Arabidopsis* Mediator subunit MED25 differentially regulates jasmonate and abscisic acid signaling through interacting with the MYC2 and ABI5 transcription factors. *Plant Cell* 24:2898-2916.
- Dixon R. A. y Paiva N. L. 1995. Stress-induced phenylpropanoid metabolism. *Plant Cell* 7:1085-1097.
- Dolan W. L. y Chapple C. 2017. Conservation and divergence of mediator structure and function: Insights from plants. *Plant Cell Physiol.* 58:04-21.
- Dotson M. R., Yuan C. X., Roeder R. G., Myers L. C., Gustafsson C. M., Jiang Y. W., Li Y., Kornberg R. D. y Asturias F. J. 2000. Structural organization of yeast and mammalian mediator complexes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 97:14307-14310.
- Elfving N., Davoine C., Benlloch R., Blomberg J., Brännström J., Müller D., Nilsson A., Ulfstedt M., Ronne H., Wingsle G., Nilsson O. y Björklund S. 2011. The *Arabidopsis thaliana* Med25 mediator subunit integrates environmental cues to control plant development. *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* 108:8245-8250.

- Fondell J. D., Ge H. y Roeder R. G. 1996. Ligand induction of a transcriptionally active thyroid hormone receptor coactivator complex. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 93: 8329–8333.
- Gamalero E. y Glick B. R. 2012. Ethylene and abiotic stress tolerance in plants. P. 395-412. En: *Environmental adaptations and stress tolerance of plants in the era of climate.* (Parvaiz Ahmad y M. N. V. Prasad, Eds). Department of Plant Sciences. University of Hyderabad. India.
- Gill S. S. y Tuteja N. 2010. Reactive oxygen species and antioxidant machinery in abiotic stress tolerance in crop plants. *Plant Physiol. Biochem.* 48:909-930.
- Gillmor C. S., Park M. Y., Smith M. R., Pepitone R., Kerstetter R. A. y Poethig R. S. 2010. The MED12-MED13 module of Mediator regulates the timing of embryo patterning in *Arabidopsis*. *Development* 137:113–122.
- Gu W., Malik S., Ito M., Yuan C. X., Fondell J. D., Zhang X., Martinez E., Qin J. y Roeder R. G. 1999. A novel human SRB/MED-containing cofactor complex, SMCC, involved in transcriptional regulation. *Mol. Cell* 3:97–108.
- Guglielmi B., Van Berkum N. L., Klapholz B., Bijma T., Boube M., Boschiero C., Bourbon H. M., Holstege F. C. P. y Werner M. 2004. A high resolution protein interaction map of the yeast mediator complex. *Nucl. Acids Res.* 32:5379–5391.
- Hahn S. 2004. Structure and mechanism of the RNA Polymerase II transcription machinery. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 11:394-403.
- Hemsley P. A., Hurst C. H., Kaliyadasa E., Lamb R., Knight M. R., De Cothi E. A., Steele J. F. y Knight H. 2014. The *Arabidopsis* Mediator Complex subunits MED16, MED14, and MED2 regulate Mediator y RNA Polimerase II recruitment to CBF-Responsive Cold-Regulated genes. *Plant Cell* 26:465-484.
- Hong Z., Jin H., Tzfira T. y Li J. 2008. Multiple mechanism-mediated retention of a detective Brassinosteroid receptor in the endoplasmic reticulum of *Arabidopsis*. *Plant Cell* 20:3418-3429.
- Izbianska K., Arasimowicz-Jelonek M. y Deckert J. 2014. Phenylpropanoid pathway metabolites promote tolerance response of lupine roots to lead stress. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 110:61-67.
- Jiang Y. W., Veschambre P., Erdjument-Bromage H., Tempst P., Conaway J. W., Conaway R. C. y Kornberg R. D. 1998. Mammalian mediator of transcriptional regulation and its possible role as an end-point of signal transduction pathways. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 95:8538-8343.

- Kelleher R. J., Flanagan P. M. y Kornberg R. D. 1990. A novel Mediator between activator proteins and the RNA polymerase II transcription apparatus. *Cell* 61:1209–1215.
- Kidd N. B., Edgar C. I., Kumar K. K., Aitken E. A., Schenk P. M., Manners J. M. y Kazan K. 2009. The Mediator Complex subunit PFT1 is a key regulator of jasmonate-dependent defense in *Arabidopsis*. *Plant Cell* 21:2237-2252.
- Kim Y. J., Björklund S., Li Y., Sayre M. H. y Kornberg R. D. 1994. A multiprotein mediator of transcriptional activation and its interaction with the C-terminal repeat domain of RNA polymerase II. *Cell* 77:599-608.
- Knight H., Mugford S. G., Ülker B., Gao D., Thorlby G. y Knight M. R. 2009. Identification of SFR6, a key component in cold acclimation acting post-translationally on CBF function. *Plant J.* 58:97-108.
- Koschubs T., Lorenzen K., Baumli S., Sandstrom S., Heck A. J. y Cramer P. 2010. Preparation and topology of the Mediator middle module. *Nucleic Acids Res.* 38:3186-3195.
- Kwon J. Y., Park J. M., Gim B. S., Han S. J., Lee J. y Kim Y. J. 1999. *Caenorhabditis elegans* Mediator complexes are required for developmental-specific transcriptional activation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 96:14990-14995.
- Lariviere L., Geiger S., Hoepfner S., Rother S., Strasser K. y Cramer P. 2006. Structure and TBP binding of the Mediator head subcomplex Med8-Med18-Med20. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 13:895-901.
- Lariviere L., Plaschka C., Seizl M., Wenzek L., Kurth F. y Cramer P. 2012. Structure of the Mediator head module. *Nature* 492:448-451.
- Lee Y. C., Park J. M., Min S., Han S. J. y Kim Y.-J. 1999. An activator binding module of yeast RNA Polymerase II holoenzyme. *Mol. Cell Biol.* 19:2967-2976.
- Li G., Xu W., Kronzucker H. J. y Shi W. 2015. Ethylene is critical to the maintenance of primary root growth and Fe homeostasis under Fe stress in *Arabidopsis*. *J. Exp. Bot.* 66:2041-2054.
- Li G., Kronzucker H. J. y Shi W. 2016. Root developmental adaptation to Fe toxicity: mechanism and management. *Plant Signal. Behav.* 11:e1117722.
- Li Y., Björklund S., Jiang Y. W., Kim Y.-J., Lane W. S., Stillman D. J. y Kornberg R. D. 1995. Yeast global transcriptional regulators Sin4 and Rgr1 are components of the mediator complex/RNA polymerase II holoenzyme. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 92:10864-10868.
- Liao S.-M., Zhang J., Jeffery D. A., Koleske A. J., Thompson C. M., Chao A. J., Viljoe M., van Vuuren H. J. J. y Young R. A. 1995. A kinase-cyclin pair in the RNA polymerase II holoenzyme. *Nature* 374:193-196.

- Liu Q., Kasuga M., Sakuma Y., Abe H., Miura S., Yamaguchi-Shinozaki K. y Shinozaki K. 1998. Two transcription factors, DREB1 and DREB2, with an EREBP/AP2 DNA binding domain separate two cellular signal transduction pathways in drought- and low-temperature-responsive gene expression, respectively, in *Arabidopsis*. *Plant Cell* 10:1391-1406.
- Liu Y., Ranish J. A., Aebersold R. y Hahn, S. 2001. Yeast nuclear extract contains two mayor forms of RNA Polymerase II Mediator Complex. *J. Biol. Chem.* 276:7169-7175.
- Malik S. y Roeder R.G. 2000. Transcriptional regulation through Mediator-like coactivators in yeast and metazoan cells. *Trends Biochem. Sci.* 25:277-83.
- Mathur S., Vyas S., Kapoor S. y Tyagi K. 2011. The Mediator Complex in plants: structure, phylogeny, and expression profiling of representative genes in a dicot (*Arabidopsis*) and a monocot (Rice) during reproduction and abiotic stress. *Plant Physiol.* 157:1609-1627.
- Maruyama D. y Higashiyama T. 2016. The end of temptation: the elimination of persistent synergid cell identity. *Curr. Opin. Plant Biol.* 34:122-126.
- O'Connor C.M. y Adams J.U. 2010. *Essentials of Cell Biology*. Cambridge, MA: NPG Education. *Massachusetts*, United States.
- Park J. M., Gim B. S., Kim J. M., Yoon J. H., Kim H. S., Kang J. G. y Kim Y. J. 2001. *Drosophila* Mediator complex is broadly utilized by diverse gene-specific transcription factors at different types of core promoters. *Mol. Cell Biol.* 21:2312-2323.
- Pasrija R. y Thakur J.K. 2012. Analysis of differential expression of Mediator subunit genes in *Arabidopsis*. *Plant Signal Behav.* 7:1676-1686.
- Paule M. R. y White R. J. 2000. Transcription by RNA polymerase I and III. *Nucleic Acids Res.* 28:1283-1298.
- Pereira A. 2016. Plant abiotic stress challenges from the changing environment. *Front. Plant Sci.* 7:1123.
- Plaschka C., Lariviere L., Wenzek L., Seizl M., Hemann M., Tegunov D., Petrotchenko E. V., Borchers C. H., Baumeister W., Herzog F., Villa E. y Cramer P. 2015. Architecture of the RNA polymerase II-Mediator core initiation complex. *Nature* 518:376-380.
- Raya-González J., Ortiz-Castro R., Ruiz-Herrera L.F., Kazan K. y López-Bucio J. 2015. PHYTOCHROME AND FLOWERING TIME1/MEDIATOR25 regulates lateral root formation via auxin signaling in *Arabidopsis*. *Plant Physiol.* 165:880-894.

- Robinson J. P., Trnka M. J., Pellarin R., Greenberg C. H., Bushnell D. A., Davis R., Burlingame A. L., Sali A. y Kornberg R. D. 2015. Molecular architecture of the yeast mediator complex. *J Biophys. Struct. Biol.* 4:e08719
- Rose M. D., Misra L. M. y Vogel J. P. 1989. *KAR2*, a karyogamy gene, is the yeast homolog of the mammalian *BiP/GRP78* gene. *Cell* 57:1211-1221.
- Samanta S. y Thakur J. 2015. Importance of Mediator complex in the regulation and integration of diverse signaling pathways in plants. *Front. Plant. Sci.* 6:757
- Shandilya J. y Roberts S. G. E. 2012. The transcription cycle in eukaryotes: From productive initiation to RNA polymerase II recycling. *Biochim. Biophys. Acta* 1819:391-400.
- Shi Y., Huang J., Sun T., Wang X., Chenqi Z., Ai Y. y Gu H. 2017. The precise regulation of different COR genes by individual CBF transcription factors in *Arabidopsis thaliana*. *J. Integr. Plant Biol.* 59:118-133.
- Skubacz A., Daszkowska-Golec A. y Szarejko I. 2016. The role and regulation of ABI5 (ABA-Insensitive 5) in plant development, abiotic stress responses and phytohormone crosstalk. *Front. Plant Sci.* 7:1184.
- Sundaravelpandian K., Chandrika N. N. y Schmidt W. 2013. PFT1, a transcriptional Mediator complex subunit, controls root hair differentiation through reactive oxygen species (ROS) distribution in *Arabidopsis*. *New Phytol.* 197:151-161.
- Suzuki N., Bassil E., Hamilton J. S., Inupakutika M. A., Zandalinas S. I., Tripathy D., Luo Y., Dion E., Fukui G., Kumazaki A., Nakao R., Rivero R. M., Verbeck G. F., Azad R. K., Taatjes D. J., Nää, A. M., Ill F. A., Nogales E. y Tjian R. 2002. Structure, function, and activator-induced conformation of the CSRFP coactivator. *Science* 295:1058-1062.
- Suzuki N., Bassil E., Hamilton J. S., Inupakutika M. A., Zandalinas S. I., Tripathy D., Luo Y., Dion E., Fukui G., Kumazaki A., Nakano R., Rivero R. M., Verbeck G. F., Azad R. K., Blumwald E. y Mittler R. 2016. ABA is required for plant acclimation to a combination of salt and heat stress. *PLoS ONE* 11: e0147625.
- Tao J.-J., Chen H.-W., Ma B., Zhang W.-K., Chen S.-Y. y Zhang J.-S. 2015. The role of ethylene in plants under salinity stress. *Front. Plant Sci.* 6:1059.
- Takagi Y., Calero G., Komori H., Brown J. A., Ehrensberger A. H., Hudmon A., Asturias F. y Kornberg R. D. 2006. Head module control of mediator interactions. *Mol. Cell* 23:355-364.
- Thomas M.C. y Chiang C-H. 2006. The general transcription machinery and general cofactors. *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* 41:105-178.

- Tomashow M. F., Stockinger E. J., Jaglo-Ottosen K. R., Gilmour S. J. y Zarka D. G. 1997. Function and regulation of *Arabidopsis thaliana* COR (cold-regulated) genes. *Acta Physiol. Plant* 19:497-504.
- Tsai K. L., Tomomori-Sato C., Sato S., Conaway R. C., Conaway J. W. y Asturias F. J. 2014. Subunit architecture and functional modular rearrangements of the transcriptional mediator complex. *Cell* 157:1430-1444.
- Wang X., Sun Q., Ding Z., Ji J., Wang J., Kong X., Yang J. y Cai G. 2014. Redefining the modular organization of the core Mediator complex. *Cell Res.* 24:796-808.
- Warren G., McKown R., Marin A. y Teutonico R. 1996. Isolation of mutations affecting the development of freezing tolerance in *Arabidopsis thaliana* (L.) Heynh. *Plant Physiol.* 111:1011-1019.
- Yang Y., Ou, B., Zhang J., Si W., Gu H., Qin G. y Qu L-J. 2014. The *Arabidopsis* Mediator subunit MED16 regulates iron homeostasis by associating with EIN3/EIL1 through subunit MED25. *Plant J.* 77:838-851.
- Yang Y., Li L. y Qu L.J. 2016. Plant Mediator complex and its critical functions in transcription regulation. *J. Integr. Plant Biol.* 58:106-118.
- Zhang Y., Wu H., Wang N., Fan H., Chen C., Cui Y., Liu H. y Ling H-Q. 2014. Mediator subunit 16 functions in the regulation of iron uptake gene expression in *Arabidopsis*. *New Phytol.* 203:770-783.
- Zhang, D. 2014. *Abscisic Acid: Metabolism, transport and signaling*. New York, NY: Springer
- Zhou M. y Law J. A. 2015. RNA Pol IV and V in gene silencing: rebel polymerases evolving away from Pol II's rules. *Curr. Opin. Plant Biol.* 27:154-164