

© 2021 Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Estudios Superiores Zaragoza.
Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).
TIP Revista Especializada en Ciencias Químico-Biológicas, 24: 1-14, 2021.
<https://doi.org/10.22201/fesz.23958723e.2021.368>

La participación de las cinasas de proteínas activadas por mitógenos en la señalización por hormonas en *Arabidopsis thaliana* L.

José Manuel González-Coronel¹ y Ángel Arturo Guevara-García^{1*}

¹Departamento de Biología Molecular de Plantas. Instituto de Biotecnología, Universidad Nacional Autónoma de México, Ave. Universidad # 2001, Col. Lomas de Chamilpa, 62170 Cuernavaca, Morelos, México. E-mail: *arturo.guevara@ibt.unam.mx

RESUMEN

Los módulos de señalización mediados por cinasas de proteína activadas por mitógenos o MAPK (*Mitogen-Activated Protein Kinases*, por sus siglas en inglés), participan en la transducción de distintos tipos de señales mediante la fosforilación de diversos sustratos como las enzimas, componentes estructurales, factores transcripcionales e incluso otras cinasas. Estos módulos están conformados por miembros de tres familias de proteínas diferentes, denominadas MAPK, MEK o MAPKK (MAP cinasa cinasa) y MEKK o MAPKKK (MAP cinasa cinasa cinasa), que se activan de manera secuencial por la fosforilación de residuos de aminoácidos localizados en el dominio de activación. Mediante cascadas de MAPK las células responden a distintos tipos de estrés, además, se ha demostrado que las hormonas vegetales también ejercen su efecto en los programas de crecimiento y desarrollo de las plantas a través de estas mismas vías de señalización. En este trabajo se presenta un panorama general de los diversos mecanismos de señalización por hormonas en *Arabidopsis thaliana* L., en los que están involucradas cascadas de señalización de MAPK.

Palabras clave: módulo de MAP cinasas, ácido abscísico, ácido jasmónico, ácido salicílico, auxinas, brasinoesteroides, etileno, giberelinas.

The involvement of mitogen-activated protein kinases in hormone signaling in *Arabidopsis thaliana* L.

ABSTRACT

The signaling modules mediated by mitogen-activated protein kinases or MAPKs participate in the transduction of different types of signals through the phosphorylation of several substrates such as enzymes, structural components, transcriptional factors and even other kinases. These modules are made up of members of three different protein families, called MAPK, MEK or MAPKK (MAP kinase kinase) and MEKK or MAPKKK (MAP kinase kinase kinase), which are activated sequentially by phosphorylation of amino acid residues located in the activation domain. By regulating the cascades of MAPKs, cells can respond to different types of stress. Furthermore, plant hormones have also been shown to influence plant response through signaling cascades mediated by MAPK. In this work we present a summary about the various hormone signaling mechanisms in *Arabidopsis thaliana* L., in which a signaling cascade of MAPKs participates.

Keywords: MAPkinase module, abscisic acid, auxins, brassinosteroids, ethylene, gibberellin, jasmonic acid, salicylic acid.

INTRODUCCIÓN

Los seres vivos están constantemente expuestos a diversos tipos de estrés biótico y abiótico. Por su naturaleza sésil, estas situaciones estresantes son particularmente impactantes para las plantas que han desarrollado diversos y complejos mecanismos de adaptación y respuesta. La percepción de las condiciones estresantes, junto con la posterior transducción y amplificación de las señales percibidas, inicialmente alteran su metabolismo, pero también impactan en la expresión de los genes para asegurar su crecimiento y desarrollo. Los cambios a nivel transcripcional representan el paso final de complejas redes de vías de señalización que son activadas después de que la célula percibe una señal o estímulo. Aunque existen diferentes modificaciones postraduccionales que participan en las vías de transducción (Friso & van Wijk, 2015; Hashiguchi & Komatsu, 2017). Las señales se transmiten principalmente por diferentes componentes celulares hasta llegar al núcleo, a través de una serie de fosforilaciones y desfosforilaciones de diversas proteínas. La fosforilación de proteínas consiste en la adición de un grupo fosfato (PO_4^{3-}) desde el ATP a uno o varios residuos, comúnmente de serina, treonina o tirosina, de una proteína blanco. Esta modificación causa cambios conformacionales que tienen importantes efectos moduladores, incluyendo la activación/inhibición de la actividad enzimática, cambios en la localización subcelular o alteraciones en sus interacciones y su estabilidad, entre otras (Figura 1) (Olsen & Mann, 2013; Colcombet & Hirt, 2008).

Las reacciones de fosforilación son llevadas a cabo por las enzimas llamadas cinasas, entre las que destacan por su participación en múltiples procesos biológicos las llamadas cinasas activadas por mitógenos o MAPK (*Mitogen-Activated Protein Kinases*, por sus siglas en inglés). Las MAPK se encuentran en todos los eucariotes y son una de las vías de transducción de señales más antiguamente descritas. En las plantas, participan en la regulación de varios procesos fisiológicos como la percepción de las hormonas (Colcombet & Hirt, 2008) y la respuesta a diversos tipos de estrés (Mishra, Tuteja & Tuteja, 2006; Zhang & Klessig, 2001). A través de cascadas de MAPK, las células son capaces de responder a diversas condiciones adversas como las causadas por radiación, especies reactivas del oxígeno, sequía, heridas e infecciones por patógenos, altas o bajas temperaturas, y cambios en la osmolaridad, por mencionar algunas (Danquah, Zelicourt, Colcombet, & Hirt, 2014; Sinha, Jaggi, Raghuram, & Tuteja, 2011). Por otra parte, numerosos estudios han demostrado que prácticamente todos los reguladores del crecimiento vegetal, también conocidos como fitohormonas, como son las auxinas (AUX), el ácido abscísico (ABA), el ácido jasmónico (JA), el ácido salicílico (SA), el etileno (ET), los brasinoesteroides (BR) y las giberelinas (GA), ejercen su efecto regulador sobre el crecimiento y desarrollo de la planta, a través de cascadas de MAPK (Mishra *et al.*, 2006; Smékalová, Doskočilová, Komis, & Šamaj, 2013).

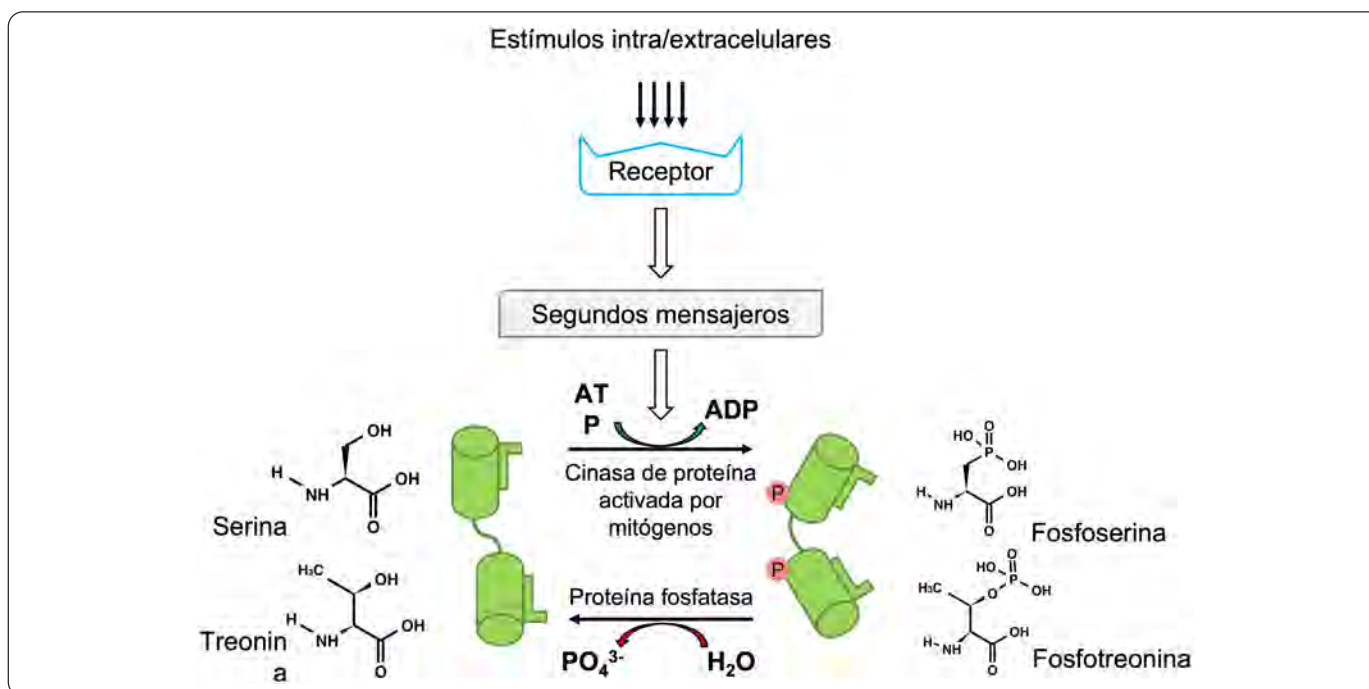


Figura 1. Proceso de fosforilación de proteínas mediado por MAPK. En respuesta a un determinado estímulo, una MAPK se encarga de transferir un grupo fosfato (PO_4^{3-}) del ATP a un residuo de serina o treonina de la proteína sustrato, lo cual desencadena diversos cambios conformacionales que impactan en distintos mecanismos como cambios en la actividad enzimática o en la localización subcelular, así como alteraciones en sus interacciones o su estabilidad. (Elaboración personal).

CASCADAS DE SEÑALIZACIÓN POR MAPK EN *Arabidopsis thaliana* L.

Arabidopsis thaliana L., es una planta dicotiledónea de la familia Brassicaceae, y un modelo de estudio que revolucionó las investigaciones en la biología molecular y el desarrollo vegetal, a la fecha suman más de 67,000 los trabajos en los que se ha utilizado (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>). Entre las características que fomentaron el uso de *Arabidopsis* como organismo modelo destacan la facilidad para su cultivo en condiciones de laboratorio, por la disponibilidad de contar con protocolos de mutagénesis y métodos de selección de mutantes, además de un genoma pequeño con 5 cromosomas sobre los que se distribuyen alrededor de 25,000 genes en su mayoría de copia única, que ofrecen la posibilidad de transformarla genéticamente para regenerar plantas transgénicas estables, aunado al hecho de que es fácil mantener líneas homocigóticas estables debido a su baja tasa de entrecruzamiento (Woodward & Bartel, 2018). Adicionalmente, el genoma de *Arabidopsis* está totalmente secuenciado y el uso de técnicas de mutación dirigida mediante inserción de fragmentos de DNA, permitieron la identificación de la función de muchos de sus genes por genética reversa (Carneiro, Chacón-Madrid, Maciel & Zezzi, 2015). Finalmente, existen bancos de germoplasma encargados de recolectar, mantener y propagar las variantes genéticas de esta planta. Estas colecciones se pueden consultar en línea con la posibilidad de solicitar el material vegetal resguardado a través del The *Arabidopsis* Information Resource (<https://www.arabidopsis.org/>), donde también están disponibles varias herramientas bioinformáticas y bases de datos enfocadas a esta planta.

Sin lugar a duda, la generación de mutantes y su posterior caracterización fenotípica y molecular, representa la estrategia experimental más poderosa para establecer la función de un gen y su participación en un proceso determinado. De tal manera que, la mayor parte del conocimiento, si no todo, que se tiene sobre la función de las MAPK proviene de este tipo de investigaciones. Las MAPK operan mediante módulos de señalización conformados por miembros de tres familias de proteínas diferentes, denominadas **MAPK**, **MEK** o **MAPKK** (MAP cinasa cinasa) y **MEKK** o **MAPKKK** (MAP cinasa cinasa cinasa), que se activan de manera secuencial por la fosforilación de residuos de aminoácidos localizados en el llamado dominio de activación (Hamel *et al.*, 2006). Asimismo, las interacciones entre las cinasas involucradas en una cascada están mediadas por sitios de acoplamiento en las propias enzimas y/o por proteínas de andamiaje externas (Bequette, Hind, Pulliam, Higgins & Stratmann, 2018). Una cascada de señalización inicia cuando las proteínas MEKK activadas (fosforiladas por un receptor con actividad cinasa o alguna proteína previamente fosforilada (Bai & Matton 2018), fosforilan un par de residuos de serina (S) y treonina (T) en el dominio de activación con la secuencia canónica S/T-X_{3,5}-S/T presente en las proteínas MEK. Posteriormente, estas MEK

activan a las MAPK mediante la fosforilación de residuos de treonina (T) y tirosina (Y) en el dominio de activación canónico (T-X-Y) (Ichimura *et al.*, 2002). Una vez activadas, los sustratos de las MAPK incluyen proteínas citoplásmicas y proteínas transmembranales, pero también se pueden translocar al núcleo, para fosforilar factores de transcripción y/o otros componentes de la maquinaria transcripcional, para afectar la expresión de diferentes genes (Figura 2) (Popescu *et al.*, 2009). Por ejemplo, en respuesta a un incremento en los niveles de Metil-jasmonato (MeJA), un promotor de la senescencia, MPK6 promueve la escisión del extremo C-terminal de la proteína (ETHYLENE-INSENSITIVE 2) para que este se transloque al núcleo y promueva la acumulación del factor transcripcional EIN3 (Zhang, Liu, Chai, & Xin, 2016). Alternativamente, las MAPK también pueden fosforilar a MEK, MEKK y otras cinasas de proteínas (Brunet, Pagés & Pouyssegur, 1994; Jiménez-Sánchez, Cid & Molina, 2007), creando un circuito de regulación que controla los incrementos o atenuaciones de la inducción de las mismas a las cascadas de MAPK (Ichimura *et al.*, 2002). Este mecanismo de regulación por retrofosforilación podría operar en las plantas, donde la demostración de su operación ha sido elusiva. En este sentido, las interacciones directas, pero aparentemente independientes de la fosforilación, entre MPK4 y MEKK1 han sido reportadas (Suarez-Rodriguez *et al.*, 2007; Ichimura *et al.*, 1998).

En general en las plantas, la cantidad de genes que codifican para los miembros de la familia MEK es mucho menor que la de los miembros que forman parte de las familias MAPK y MEKK, lo que implica promiscuidad y redundancia en la actividad de este tipo de enzimas (Ichimura *et al.*, 2002). A partir de la identificación de las MAPK en especies vegetales, durante la década de 1980, se descubrió que estas cascadas de señalización están involucradas en prácticamente todos los aspectos importantes de la vida vegetal y su interacción con el entorno (Chardin, Krapp, Schenk, Hirt & Colcombet, 2017; Colcombet & Hirt, 2008; Xu & Zhang, 2014; Zhang & Klessig, 2001; Pitzschke, Schikora & Hirt, 2009). En particular, en el genoma de *Arabidopsis* se han descrito 20 genes que codifican para MAPK, 10 para MEK y 80 para MEKK. Sin embargo, a la fecha solo se han estudiado en detalle algunos componentes de este tipo de enzimas en las plantas, y apenas ocho de las veinte MAPK han sido estudiadas a profundidad (Nakagami, Pitzschke & Hirt, 2005). Las MAPK de *Arabidopsis* mejor caracterizadas son MPK3, MPK4 y MPK6. Diversos estudios han demostrado que MPK3 y MPK6 están implicadas en el control de varias respuestas al estrés, en la regulación de algunos programas de desarrollo y que ambas están involucradas en las respuestas a fitohormonas (Liu & Zhang, 2004), a diversos estímulos externos (Asai *et al.*, 2002) y a especies reactivas de oxígeno (Jalmi & Sinha, 2015; Bigeard & Hirt, 2018). Mientras que MPK4, es reconocida por participar en la respuesta a patógenos y en varios mecanismos de defensa (Thulasi Devendrakumar, Li & Zhang, 2018).

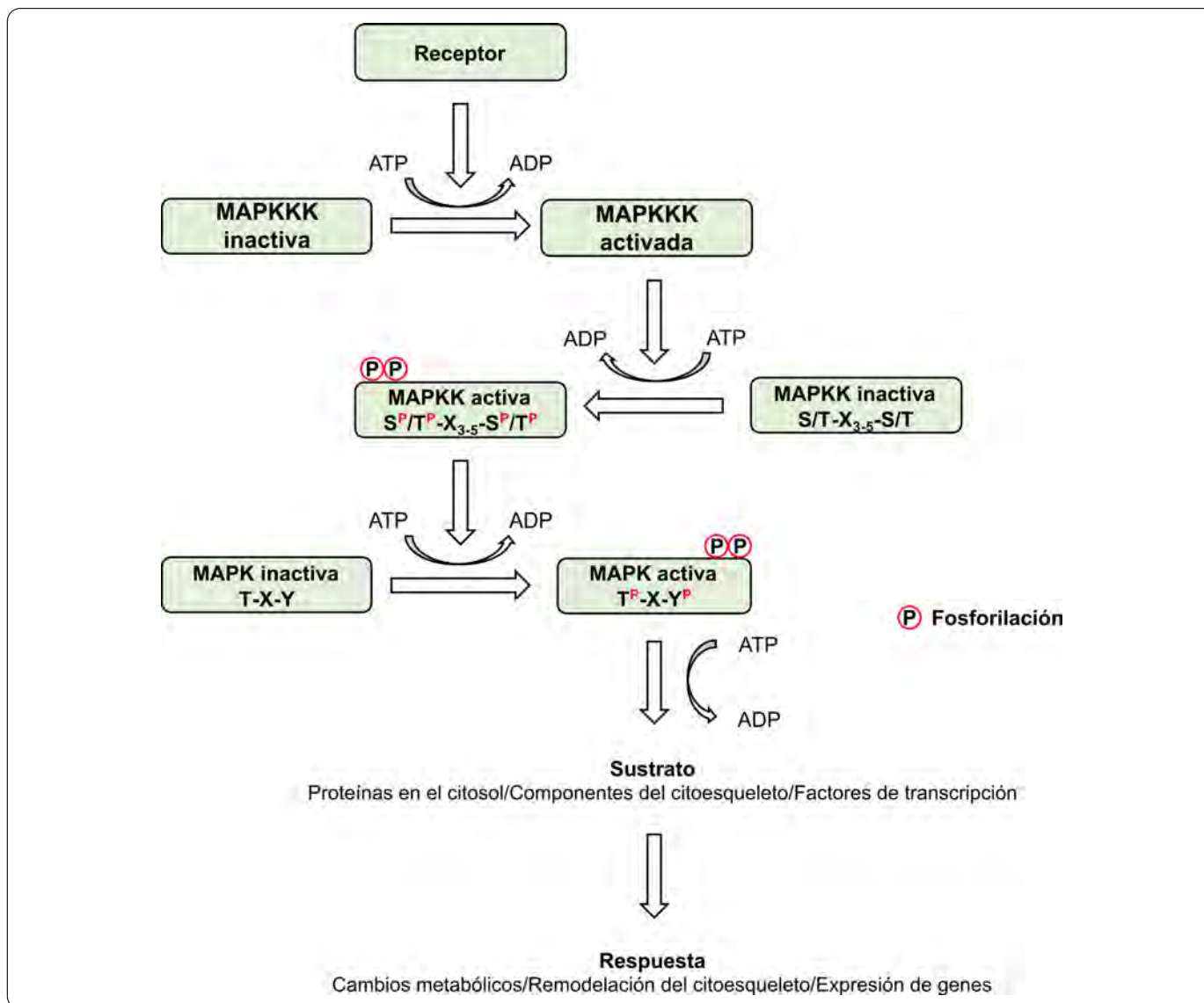


Figura 2. Esquema general de una cascada de cinasas de proteína activadas por mitógenos. Para las MAPKK y las MAPK se muestran los sitios canónicos de fosforilación y los residuos que son fosforilados. (Elaboración personal).

En *Arabidopsis* también se han descrito la composición de unos pocos módulos MAPK implicados en la respuesta a diferentes estímulos. Por ejemplo, el módulo MEKK1-MKK4/5-MPK3/6 participa en la percepción y señalización de la respuesta inmune mediada por flagelina (Asai *et al.*, 2002); el módulo MEKK1-MEK1/2-MPK4/6, se activa en respuesta a diferentes tipos de estrés (Teige *et al.*, 2004); y el módulo MEKKK4-MEK4/5-MPK3/6, inicialmente identificado como regulador del desarrollo de los estomas (Wang, Ngwenyama, Liu, Walker & Zhang, 2007), parece ser que también participa en la regulación de los programas de desarrollo y morfología de la raíz y del embrión (López-Bucio *et al.*, 2014).

EL PAPEL DE LAS FITOHORMONAS EN LAS CASCADAS DE SEÑALIZACIÓN MEDIADAS POR MAPK EN *Arabidopsis*

Los reguladores del crecimiento vegetal, hormonas vegetales o fitohormonas, son sustancias asociadas a procesos que se relacionan con el crecimiento, desarrollo y, de manera general, se encargan de mediar las respuestas al estrés y controlar las vías de organogénesis (Weyers & Paterson, 2001). Entre las principales asociadas al crecimiento, desarrollo y diferenciación son: las auxinas (AUX), que regulan la división y expansión celular, la diferenciación vascular, el desarrollo de las raíces laterales, la morfogénesis de la raíz primaria y la dominancia apical (Perrot-Rechenmann, 2010); las citocininas que

estimulan e inducen a la proliferación y división celular en la parte aérea de la planta y la diferenciación en la raíz primaria, la elongación de las raíces, además de permitir el desarrollo fotomorfogénico mediante la inducción de la senescencia (Brenner & Schmülling 2012); las giberelinas que se encargan de promover la germinación, el alargamiento del tallo y la inducción de la floración (Gupta & Chakrabarty, 2013); y los brasinoesteroides (BR) que promueven la elongación celular, la germinación, la formación de los estomas y la senescencia (Guo, Li, Aluru, Aluru & Yin, 2013).

Otro grupo de fitohormonas se caracterizan por participar en la respuesta ante distintos tipos de estrés, entre las que están el ácido jasmónico (JA), que modula el desarrollo del polen y las respuestas a infecciones por patógenos (Babenko, 2015); el ácido salicílico (SA) que además de participar en el crecimiento y el desarrollo, está involucrado en los mecanismos de resistencia a fitopatógenos (Rivas-San Vicente & Plasencia, 2011), en las respuestas al estrés biótico y abiótico, así como en el control de la actividad fotosintética y la conductividad de los estomas en respuesta a la sequía (Nazar, Umar, Khan & Sareer, 2015). Por su parte, el etileno y el ácido abscísico (ABA) participan en procesos que tienen que ver con la maduración, así como la respuesta a distintos tipos de estrés abiótico (Jiang & Fu, 2000; Xing, Jia & Zhang, 2009).

De manera general una cascada de señalización comienza con la percepción de una señal por parte de un receptor, generalmente anclado a la membrana plasmática. Este evento desencadena diversas señales secundarias, como puede ser la síntesis de fitohormonas, que a su vez pueden ser la causa y consecuencia de la inducción de las cascadas de fosforilación mediadas por MAP cinasas (Khan & Hakeem, 2014). Hasta la fecha, existe un número limitado de ejemplos en los que se describe con detalle la participación de alguno de los componentes, efectores y/o sustratos de estas vías. La recopilación del conocimiento disponible sobre la relación funcional entre las cascadas de señalización medidas por MAPK y las fitohormonas es el principal objetivo de esta revisión.

AUXINAS

A partir del primer reporte de la conexión entre las auxinas y las MAPK, en el que se demostró que estas hormonas son capaces de activar a dos MAPK en las células de tabaco (Mizoguchi *et al.*, 1994); diversos estudios implicaron a distintas cascadas de MAPK en la regulación de la biosíntesis, transporte y transducción de señales de las auxinas (Tena & Renaudin, 1998; Mockaitis & Howell, 2000; Dai, 2006).

Señalización por auxinas: la proteína NKP1, es un miembro de la familia de las MAPKKK en *Nicotiana tabacum* y forma parte de una cascada de señalización que regula negativamente la expresión de los genes inducidos por auxinas. Los ortólogos de NKP1 en *Arabidopsis*: ANP1, ANP2 y ANP3, también son

capaces de suprimir la señalización de las auxinas (Kovtun, Chiu, Tena & Sheen 2000). En respuesta a un aumento de los niveles de H₂O₂, ANP1/AtMKKK1 promueve la expresión de los genes *AtMPK3* y *AtMPK6*, cuyos productos participan en la inhibición de diversos genes que son inducidos por las auxinas como GST6 (*Glutathione S-transferase 6*) y HSP18.2 (*Heat shock protein 18.2*) (Hirt, 1997). Aunado a ello, el análisis de una línea mutante de pérdida de función de la cinasa *AtMPK12* (*mpk12*) demostró que esta mutación causa una respuesta hipersensible a las auxinas (Lee, Wang, Sritubtim, Chen & Ellis, 2009). Siendo esta cinasa identificada como un sustrato de IBR5 (*Indole-3-Butyric acid-Response 5*, por sus siglas en inglés), una fosfatasa implicada en la percepción de las auxinas (Lee *et al.*, 2009).

Transporte polar de auxinas o PAT (*Polar Auxin Transport*, por sus siglas en inglés): se encuentra regulado por las cascadas de señalización de MAPK que afectan la expresión de diversos miembros de la familia PIN (Dai, 2006). Se reportó que *AtMPK4*, así como el módulo *AtMKK7-AtMPK6* regulan la expresión y localización de las proteínas PIN en la membrana plasmática (Jia *et al.*, 2016). Aunado a ello, el análisis de la línea mutante *bud1* (*bushy and dwarf 1*, por sus siglas en inglés) una línea mutante sobreexpresora de *AtMKK7*, ocasiona defectos en el transporte de las auxinas; mientras que, la disminución de los niveles de *AtMKK7* empleando RNA antisentido, resultó en una mejoría en el transporte de auxinas, indicando así que *AtMKK7* es un regulador negativo de PAT (Dai, 2006) (Figura 3).

Por su parte, el módulo *AtMKK2-AtMPK10* participa en la regulación del transporte de auxinas impactando en el patrón de venación de las hojas en *Arabidopsis* (Stanko *et al.*, 2014).

Desarrollo de la planta: durante el proceso de expansión celular en la raíz primaria promovido por las auxinas, el módulo *AtMKK3-AtMPK1-RBK1* (*ROP-Binding protein Kinase1*) modula la actividad GTPasa tipo Rho de las enzimas ROP4 y ROP6, alterando de manera negativa el crecimiento de la raíz (Enders, Frick & Strader, 2017). Mientras que, durante el desarrollo post-embrionario de este órgano, *AtMKKK4* (YDA) y *AtMPK6* están involucradas en el control de la división celular dependiente de las auxinas. Igualmente, los análisis de la mutante de pérdida de la función *yda1* y el de una línea que sobre expresa esta enzima (*ΔNyda1*), mostraron que ambas acumulan niveles elevados de auxinas, mostrando fenotipos de raíces pronunciados que resultan de divisiones celulares visiblemente desorientadas (Smékalová *et al.*, 2014) (Figura 3).

Percepción y señalización extracelular de las auxinas: los receptores de tipo cinasa o RLK (*Receptor Like Kinase*, por sus siglas en inglés), denominados TMK1 y TMK4 (TRANSMEMBRANE KINASE1 y 4) regulan la formación

del gancho apical¹ en *Arabidopsis* (Cao *et al.*, 2019). Adicionalmente, un aumento en los niveles exógenos de las auxinas induce a la formación de raíces laterales en plantas del tipo silvestre, mientras que en las mutantes *mkk4* y *mkk5* o en la doble mutante *tmk1/tmk4* este tratamiento no tiene efecto. Así mismo, las auxinas inducen a la fosforilación de AtMKK4/5 y AtMPK3/6, a través una vía en la que participan TMK1/4 (Huang *et al.*, 2019) (Figura 3).

CITOCININAS

No hay una evidencia experimental que vincule directamente la respuesta a citocininas con módulos de MAPK. Sin embargo, los receptores de citocininas de *Arabidopsis* son muy similares a las proteínas cinasas de histidina que bien podrían activar alguna vía de MAP cinasas (Mishra *et al.*, 2006). Como es el caso de CKI1, que es el primer receptor de citocininas identificado. Una línea que sobre expresa este receptor presenta los efectos característicos de la acción de las citocininas, lo que sugiere que la proteína actúa en la percepción, la regulación de los niveles o en una etapa temprana de la transducción de señales que controla la respuesta a esta fitohormona (Kakimoto, 1996). Otro receptor de citocininas, CRE1 (*Cytokinin Response 1*, por sus siglas en inglés), se autofosforila en respuesta a esta fitohormona, en un residuo de histidina conservado en su propio dominio receptor.

Este fosfato se transfiere a otras proteínas (AHP) que, finalmente, fosforilan a los factores de transcripción tipo B que inducen la expresión de diversos genes, como el de la ciclina D3 (*CycD3*), que regula la transición del ciclo celular de la fase G1 a S, y a los reguladores de respuesta del tipo A (*ARR4* y *ARR5*, principalmente), que a su vez regulan negativamente la expresión de ocho genes inducibles por citocininas, ejerciendo así un control de retroalimentación negativa para mantener la homeostasis (D'Agostino & Kieber, 1999).

Otros dos reguladores de respuesta del tipo A, denominados *ARR3* y *ARR16* se inducen con el etileno, sugiriendo que existe un enlace entre las vías de transducción de señales del etileno y las citocininas. Como se sabe que las MAPK son reguladores importantes de la vía de señalización del etileno, se intuye que es probable que el etileno tenga un efecto negativo en la respuesta a las citocininas, probablemente a través de las cascadas de MAPK. Sin embargo, es posible que la inactivación de las MAPK aumente la sensibilidad de las células a las citocininas para inducir el crecimiento y desarrollo de la planta (Mishra *et al.*, 2006). De hecho, en *Arabidopsis*, el receptor del etileno

ETR1 y el osmosensor AHK1 son capaces de percibir y transmitir una señal para activar una cascada de MAPK que bien podría estar relacionada a las citocininas, sin embargo, esta especulación es algo que está pendiente de ser demostrado experimentalmente. En otros organismos, los sistemas de dos componentes, como el que opera en la respuesta a las citocininas, proporcionan un vínculo entre la detección de una señal ambiental y una cascada de señalización de MAPK (Hwang & Sheen, 2001). Estos sensores actúan como reguladores negativos, ya que su inactivación permite la transmisión de una señal. En el caso de las citocininas, la implicación de CKI1 y CRE1, sugiere que un sistema de dos componentes pueda activar la transducción de señales de las citocininas en *Arabidopsis*, en un proceso en el que bien podrían estar implicadas las cascadas de MAPK (Hwang & Sheen, 2001).

En la actualidad se ha establecido que las citocininas y las auxinas interactúan antagonicamente para regular varios procesos del desarrollo como el del meristemo apical de la raíz, el establecimiento del nicho de células madre durante la embriogénesis, la emergencia de raíces laterales y la iniciación de hojas (Perilli, Moubayidin & Sabatini, 2010). A la fecha, no se ha reportado la participación de MAPK en la interacción de estas fitohormonas, pero ya que estos módulos de señalización están claramente involucrados en la regulación de las respuestas a las auxinas, no sería sorprendente que en los próximos años se tengan evidencias al respecto.

GIBERELINAS (GA)

Durante la inducción del proceso de des-etiolación, los factores transcripcionales que actúan negativamente, como los PIF (*Phytochrome-Interacting Factors*, por sus siglas en inglés) que promueven el desarrollo escotomorfo² en condiciones de oscuridad, se degradan mediante la interacción directa con los fitocromos inducidos por la luz (Lee, 2015). En particular, se ha informado recientemente que los PIF están regulados por otras fitohormonas como las giberelinas o GA (*Gibberelic Acid*, por sus siglas en inglés) y los brasinoesteroides (BR) (De Lucas *et al.*, 2008). El módulo AtMKK3-AtMPK6 participa en la señalización de la luz azul mediante un mecanismo que también depende de la actividad del factor de transcripción MYC2 (Sethi, Raghuram, Sinha, & Chattopadhyay 2014). El análisis de la mutante de pérdida de la función *mpk6* demostró que su activación en respuesta a la luz depende de MKK3. Por su parte, la mutante *mkk3* muestra insensibilidad a la luz roja e hipersensibilidad a GA (Lee, 2015) (Figura 3). En resumen, las giberelinas modulan las vías de señalización que son reguladas por la luz mediante la actividad del módulo AtMKK3-MPK6-MYC2 para controlar el programa de desarrollo escotomorfo.

1 Estructura regulada por el desarrollo que aparece en las plántulas dicotiledóneas cuando las semillas germinan en el suelo. Protege el meristemo apical del brote y los cotiledones del daño, mientras la plántula empuja hacia arriba en busca de la luz, y se forma por expansión celular diferencial entre ambos lados de la parte superior del hipocótilo (Abbas, Alabadi & Blázquez, 2013).

2 Caracterizado por el alargamiento del hipocótilo, la no expansión de los cotiledones, la formación de un gancho apical y la diferenciación de proplastidios y cloroplastos en etioplastos (Josse & Halliday 2008).

ÁCIDO JASMÓNICO (JA)

El ácido jasmónico o JA (*Jasmonic Acid*, por sus siglas en inglés) es un importante regulador del crecimiento y desarrollo de las plantas, pero su papel más importante lo tiene en el control de las respuestas a diversos tipos de estrés biótico y abiótico (Hou, Ding & Yu, 2013). Aunque en *Arabidopsis* se reportó la relación que existe entre la señalización del JA y MAPK, pocos estudios han apoyado esta interacción. Sin embargo, sí se sabe que las MAPK regulan la biosíntesis del JA y la expresión de genes dependientes del mismo.

Respuesta a estímulos extracelulares: la exposición al JA induce la expresión y la actividad de MPK1 y MPK2 en las hojas de *Arabidopsis* (Ortiz-Masia, Perez-Amador, Carbonell & Marcote, 2007); mientras que, MPK2 y MPK9 regulan el mecanismo de cierre de los estomas-dependiente del JA mediante la participación de COI (*COronative Insensitive1*, por sus siglas en inglés), una proteína con caja F que funciona, junto con JAZ (*Jasmonate Zim Domain*, por sus siglas en inglés), como un correceptor del jasmonato (Khokon *et al.*, 2015) (Figura 3). Por otra parte, AtMCK3 induce la expresión de diversos genes que también son regulados por el JA, como VSP1 (*Vegetative Storage Protein 1*, por sus siglas en inglés) y JR1 (*Jacalin-Related Lectin 1*, por sus siglas en inglés) (Takahashi *et al.*, 2007) (Figura 3).

Desarrollo de la raíz: los factores transcripcionales AtMYC2/JASMONATE INSENSITIVE1 y ERF1 (*Ethylene Response Factor 1*, por sus siglas en inglés) regulan la expresión de diversos genes que son inducidos por el JA (Boter, Ruíz-Rivero, Abdeen & Prat, 2004). Mientras que el módulo AtMCK3-AtMPK6, regula negativamente la expresión de MYC2 dependiente del JA para permitir el crecimiento de la raíz (Figura 3) (Takahashi *et al.*, 2007).

ÁCIDO SALICÍLICO (SA)

De manera similar al caso del JA, el ácido salicílico o SA (*Salicylic Acid*, por sus siglas en inglés) desempeña un papel importante mediando las respuestas de defensa ante patógenos, en la resistencia sistémica adquirida o SAR (*System Acquired Resistance*, por sus siglas en inglés) y las respuestas a diferentes tipos de estrés abiótico como la deficiencia de agua, la alta salinidad y el frío (Miura & Tada 2014). El incremento de la actividad de AtMPK3 en respuesta a altas concentraciones de ozono es inducida por el SA (Ahlfors *et al.*, 2004). Asimismo, la actividad de AtMPK3 y AtMPK6 inducen la expresión de los genes *PR1* y *PAL*, que son importantes para la síntesis del SA. En comparación, AtMPK4, además de ser un regulador negativo de las respuestas de defensa frente a patógenos, también actúa como un regulador negativo del SAR que está mediada por el SA (Petersen *et al.*, 2000).

El análisis de la mutante por inserción de T-DNA *mpk4*, reveló que la pérdida de la función de esta proteína causa elevados

niveles de SA, así como un incremento en la resistencia a patógenos y una reducción en la expresión de genes que son inducidos por el JA. Esto sugiere que AtMPK4 es un regulador negativo de la acumulación del SA, pero un regulador positivo de la vía del JA. También se ha demostrado que una MAPKKK del tipo CTR1 (*Constitutive Triple Response1*, por sus siglas en inglés), denominada EDR1 (*Enhanced Disease Resistant1*), forma parte del mismo módulo de respuesta que AtMPK4 (Frye, 2001). También se observó que MKS1 (*MAP Kinase Substrate1*, por sus siglas en inglés), un sustrato de AtMPK4, es necesario para la resistencia a patógenos en la mutante *mpk4*, así como que su sobreexpresión en plantas del tipo silvestre es suficiente para activar la resistencia a patógenos de manera dependiente del SA, si bien no interfiere con la inducción de genes de defensa que dependen del JA (Andreasson *et al.*, 2005) (Figura 3).

Relación entre las vías de señalización en respuesta al JA y al SA mediadas por MAPK:

diversos estudios demuestran que tanto AtMPK4 como AtMPK6 están involucradas en los procesos que desencadenan la respuesta de defensa en las plantas, en los que también están involucradas las vías de señalización por el JA y el SA. AtMPK4 regula positivamente la respuesta al JA (Brodersen *et al.*, 2006); mientras que el módulo AtMEKK1-AtMCK1/2-AtMPK4 actúa como un regulador negativo en la respuesta inmune y en la señalización por el SA. En el proceso de senescencia de las hojas inducido por el SA, AtMPK6 induce la actividad de AtNPR1 (*Nonexpresser of PR Genes 1*, por sus siglas en inglés) (Chai, Liu, Zhou & Xing 2014). Por su parte, el módulo AtMCK3-MPK6 reprime la actividad de MYC2, un regulador positivo de la biosíntesis del JA (Takahashi *et al.*, 2007).

ÁCIDO ABCSÍLICO (ABA)

El ácido abscísico o ABA (*Abscisic Acid*, por sus siglas en inglés) participa en los procesos de adaptación de la planta a diversas condiciones estresantes, como son el frío, la salinidad, la sequía, y los ataques por patógenos, pero principalmente tiene que ver con la respuesta a una baja disponibilidad de agua.

Respuesta al estrés: cuando ocurre un incremento en los niveles de H₂O₂ inducido por el ABA, la cinasa AtMCK1 regula la expresión y activación de los genes que codifican para una familia de catalasas denominados CAT1, CAT2 y CAT3. Además, el tratamiento con PD98059, un inhibidor de la actividad de las MAP2K, suprime la expresión de *CAT1* y el análisis de la mutante por pérdida de la función *mkk1*, mostró un decremento en los niveles de CAT1 (Xing, Jia & Zhang, 2007). Mientras que en una línea que sobre-expresa *AtMCK1*, se registró un aumento en su expresión inducido por el ABA, que a su vez resultó en un aumento en la producción de H₂O₂ (Xing *et al.*, 2007; Smékalová *et al.*, 2013). AtMPK6 también se identificó como otro de los componentes de la cascada de señalización que media la respuesta al ABA. De manera concordante, la

expresión de CAT1 se abate en el fondo mutante de *mpk6*, mientras que aumenta considerablemente en una línea que sobre-expresa a MPK6 (Xing *et al.*, 2009). Estos resultados sugieren que el módulo AtMKK1-AtMPK6 afecta la expresión de genes regulados por ABA, siendo a su vez el responsable de la producción de H₂O₂ y de la respuesta al estrés (Xing *et al.*, 2009) (Figura 3).

Control de la germinación, crecimiento de la raíz, apertura

y cierre de estomas: por una parte, se demostró que el ABA también induce la expresión y la actividad del módulo AtMPK17/18-AtMKK3-AtMPK6 para que se fosforile el factor transcripcional MYC2, el cual, a través de ABA2 (*ABA deficient 2*, por sus siglas en inglés), modula la expresión de diversos genes implicados en la biosíntesis del ABA y en la inhibición del proceso de germinación de la semilla (Verma, Bhagat & Sinha, 2020) (Figura 3). Por otra parte, se demostró que una proteína de la familia de MAPKKK, denominada AtMPK17/18/AIK1 (*ABA-Insensitive protein Kinase 1*, por sus siglas en inglés), regula las respuestas al ABA. Las mutantes de inserción de T-ADN en AIK1 (*aik1*) mostraron insensibilidad al ABA durante el crecimiento de la raíz y el control de apertura de los estomas. Un análisis de complementación de la fluorescencia bimolecular mostró que AtMPK3, AtMPK6 y AIK1 interactúan con AtMKK5 (Li *et al.*, 2017). En tanto las mutantes *mpk6* y *mkk5* muestran un fenotipo similar a la mutante *aik1*. Además, la actividad de MPK6 se incrementó por el ABA en plántulas del tipo silvestre, pero esta activación se vio afectada en la doble mutante *aik1/mkk5*. Lo cual sugiere que el módulo AIK1-AtMKK5-AtMPK6 actúa regulando el crecimiento de la raíz primaria y el control de la apertura y el cierre de los estomas de una manera dependiente del ABA (Li *et al.*, 2017). (Figura 3).

En resumen, a través de las cascadas de señalización mediadas por MAPK, el ABA induce a la regulación transcripcional, la acumulación, la estabilidad y la actividad de diversas proteínas que participan en la germinación, el crecimiento de la raíz y el funcionamiento de los estomas.

Etileno

Percepción: el etileno (ET) es una hormona reguladora del desarrollo y de la respuesta al estrés, capaz de unirse y desactivar a dos miembros de una familia de cinco receptores del tipo cinasa de histidina que forman parte de los sistemas de dos componentes, denominados ETR1 (*ETHyylene Response 1*, por sus siglas en inglés) y ERS1 (*ETHyylene Response Sensor 1*, por sus siglas en inglés) (Yoo, Dong, Hee, Guillaume, Yan & Sheen, 2008). Los otros tres miembros de esta familia, ETR2, ESR2 y EIN4 (*Ethylene-INsensitive 4*, por sus siglas en inglés) no presentan actividad cinasa. ETR1 y ESR1 mantienen a CTR1, una MAPKKK del tipo Raf, reprimiendo la respuesta al etileno (Yoo *et al.*, 2008).

Biosíntesis: la unión del etileno a sus receptores ocasiona que CTR1 se desactive, permitiendo así que el módulo AtMKK9-AtMPK3/6 fosforile al factor transcripcional EIN2 para estabilizarlo. EIN2 promueve la actividad de los factores transcripcionales EIN3 y EILs (EIN3-like, por sus siglas en inglés), estimulando así la transcripción de genes de respuesta al ET y de otros factores de transcripción como los ERFs (*Ethylene Response Factors*, por sus siglas en inglés) (Yoo *et al.*, 2008). Adicionalmente, la síntesis del ET se regula vía el módulo AtMKK4/5-AtMPK6 que fosforila a ACS2 (*ACC synthase 2*, por sus siglas en inglés) y a ACS6 que participan en la formación del precursor del ACC (Ácido-1-Aminociclopropano-1-carboxílico) un precursor del ET (Yoo & Sheen, 2008). (Figura 3).

Los avances en el campo del estudio de las vías de señalización de respuesta a las fitohormonas, cada vez hacen más evidente que muchas de ellas actúan en conjunto para controlar las respuestas de las plantas. A este respecto, recientemente, se ha reportado que las auxinas inducen la actividad de la proteína AtMPK14, que se encarga de fosforilar a ERF13 (*Ethylene Response Factor 13*, por sus siglas en inglés) para que pueda ser degradado. La degradación de ERF13 promueve la expresión de KCS16 (*3-Ketoacyl-CoA Synthase 16*, por sus siglas en inglés) y la biosíntesis de diversos ácidos grasos de cadena lateral larga o VLCFAs (*Very-Long-Chain Fatty Acids*, por sus siglas en inglés), para sustentar el desarrollo de las raíces laterales (Lv *et al.*, 2021).

Brasinoesteroides

Los brasinoesteroides (BR) participan en varios procesos de regulación entre los que se incluye el desarrollo de estomas. En respuesta a bajos niveles de BR, BIN2 (*Brassinosteroid-INsensitive 2*, por sus siglas en inglés), fosforila e inactiva al módulo YDA-AtMKK4 para inactivarlo, promoviendo la producción de estomas. Por el contrario, la señalización por BR a través del receptor BRI1 (*BRassinosteroid-INsensitive 1*, por sus siglas en inglés), inactiva a BIN2, causando activación del módulo YDA/AtMKK4, para suprimir el desarrollo de los estomas (Kim, Michniewicz, Bergmann, & Wang, 2012), creando así un circuito de autorregulación de cuyo funcionamiento, aún quedan muchas preguntas por contestar (Figura 3).

Perspectivas y conclusiones

En esta revisión, se muestra un panorama general acerca del conocimiento actual de la participación de las MAPK y sus redes de interacción con la respuesta a las fitohormonas en *Arabidopsis thaliana* L. Proporcionando evidencias recientes acerca del funcionamiento de diversos módulos MAPK, como responsables de los eventos de fosforilación de las proteínas implicadas en la transducción de señales, que participan en la biosíntesis, percepción y/o regulación de diversas hormonas

vegetales que controlan el desarrollo, la senescencia, y la respuesta a distintos tipos de estrés. Un resumen esquemático de la información disponible a este respecto se muestra en la Figura 3.

A la fecha, se han reportado ejemplos de la participación de MAPK en las vías de señalización de las auxinas, el GA, el JA, el SA, el ABA, el ET y los BR, e indirectamente de las citocininas a través del etileno y, probablemente, auxinas. En algunos casos, un mismo módulo MAPK puede desempeñar diferentes funciones dependiendo del estímulo. Por ejemplo, el módulo AtMKK3-AtMPK6, participa en la respuesta al ataque de insectos y patógenos mediante la regulación transcripcional del gen *MYC2* de una manera dependiente del JA (Takahashi *et al.*, 2007), pero también actúa en la señalización de la luz azul mediada por el GA (De Lucas *et al.*, 2008). Mientras que otros estudios han demostrado su participación en la biosíntesis y señalización del ABA (Verma *et al.*, 2020).

La especificidad de un módulo MAPK ante un determinado estímulo se lleva a cabo a través de la expresión coordinada de sus componentes, mediante el ensamblaje de un complejo proteico, muy probablemente controlado por proteínas de andamiaje y la localización subcelular (Bigeard & Hirt, 2018; Andreasson *et al.*, 2005). A pesar de los numerosos esfuerzos realizados por distintos grupos de investigación alrededor del mundo, los mecanismos moleculares que regulan el ensamblaje y la actividad de los módulos MAPK, así como el reconocimiento y unión a su sustrato requieren de una mayor investigación. En la percepción y señalización de las fitohormonas, las MAPK actúan como puntos de convergencia y/o divergencia entre distintas vías, constituyéndose en puntos de coincidencia y diversificación de señales para su distribución hacia distintos componentes celulares o mediante la formación de signalosomas. En *Arabidopsis*, las cinasas AtMPK3 y AtMPK6 muestran redundancia funcional en diversos procesos y ambas son importantes para la respuesta coordinada en las vías de señalización por: JA, SA, BR y ABA. Por su parte AtMPK4 coordina la respuesta ante el JA, el etileno, el SA y las auxinas. Se sabe que estas mismas enzimas también son capaces de fosforilarse a sí mismas, lo que sugiere que pueden estar reguladas por mecanismos alternativos al modelo de activación de MAPK establecido (Pecher *et al.*, 2014). Es complicado pensar que los mecanismos de regulación descritos sean exclusivos de estas cinasas, de manera que en los años venideros seguramente se describirán mecanismos similares para algunos otros miembros de esta familia que han sido menos estudiadas.

Debido a la complejidad que existe en las vías de señalización mediadas por MAPK, es difícil encasillarlas en un proceso específico. Particularmente, resulta interesante tratar de esclarecer el mecanismo mediante el cual las MAPK son capaces de discriminar entre las distintas señales que convergen

en una misma vía, y sobre este punto deberán de enfocarse las investigaciones en el campo en los próximos años.

Agradecimientos

Los autores agradecen al Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación de la Universidad Nacional Autónoma de México por el financiamiento del proyecto PAPIIT-IN209420 y al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por la beca 481085 otorgada al M. C. José Manuel González Coronel para sus estudios de doctorado.

Referencias

- Abbas, M., Alabadí, D. & Blázquez, M. (2013). "Differential Growth at the Apical Hook: All Roads Lead to Auxin." *Frontiers in Plant Science*, **4** (441). <https://doi.org/10.3389/fpls.2013.00441>
- Ahlfors, R., Macioszek, V., Rudd, J., Brosché, M., Schlichting, R., Scheel, D. & Kangasjärvi, J. (2004). "Stress Hormone-Independent Activation and Nuclear Translocation of Mitogen-Activated Protein Kinases in *Arabidopsis thaliana* during Ozone Exposure." *Plant Journal*, **40** (4), 512–522. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3113X.2004.02229.x>
- Andreasson, E., Jenkins, T., Brodersen, P., Thorgrimsen, S., Petersen, N. H. T., Zhu, S., Qiu, J. L., Micheelsen, P., Rocher, A., Petersen, M., Newman M. A., Nielsen, H. B., Hirt, H., Somssich, I., Mattson, O. & Mundy, J. (2005). "The MAP Kinase Substrate MKS1 Is a Regulator of Plant Defense Responses." *EMBO Journal*, **24** (14), 2579–2589. <https://doi.org/10.1038/sj.emboj.7600737>
- Asai, T., Tena, G., Plotnikova, J., Willmann, M. R., Chiu, W. L., Gomez-Gomez, L., Boller, T., Ausubel, F. M. & Sheen, J. (2002). "Map Kinase Signalling Cascade in *Arabidopsis* Innate Immunity." *Nature*, **415** (6875), 977–983. <https://doi.org/10.1038/415977a>
- Babenko, L. M. (2015). "Jasmonic Acid: Role in Biotechnology and the Regulation of Plants Biochemical Processes." *Biotechnologia Acta*, **8**(2), 36–51. [10.15407/biotech8.02.036](https://doi.org/10.15407/biotech8.02.036)
- Bai, F. & Matton D. P. (2018). "The *Arabidopsis* Mitogen-Activated Protein Kinase Kinase Kinase 20 (MKKK20) C-Terminal Domain Interacts with MKK3 and Harbors a Typical DEF Mammalian MAP Kinase Docking Site." *Plant Signaling & Behavior*, **13** (8), e1503498. <https://doi.org/10.1080/15592324.2018.1503498>
- Bequette, C. J., Hind, S. R., Pulliam, S., Higgins, R. & Stratmann, J. W. (2018). "MAP Kinases Associate with High Molecular Weight Multiprotein Complexes." *Journal of Experimental Botany*, **69** (3), 643–654. <https://doi.org/10.1093/jxb/erx424>
- Bigeard, J. & Hirt, H. (2018). "Nuclear Signaling of Plant MAPKs." *Frontiers in Plant Science*, **9** (4), 1–18. <https://doi.org/10.3389/fpls.2018.00469>
- Boter, M., Ruiz-Rivero, O., Abdeen, A. & Prat, S. (2004). "Conserved MYC Transcription Factors Play a Key Role in Jasmonate Signaling Both in Tomato and *Arabidopsis*." *Genes and Development*, **18** (13), 1577–1591. <https://doi.org/10.1101/000000>

- org/10.1101/gad.297704
- Brenner, W. G. & Schumling, T. (2012). "Transcript Profiling of Cytokinin Action in *Arabidopsis* Roots and Shoots Discovers Largely Similar but Also Organ-Specific Responses." *BMC Plant Biology* **12** (112). <https://doi.org/10.1186/1471-2229-12-112>
- Brodersen, P., Petersen, M., Nielsen, H. B., Zhu, S., Newman, M. A., Shokat, K. M., Riet, S., Parker, J. & Mundy, J. (2006). "Arabidopsis MAP Kinase 4 Regulates Salicylic Acid- and Jasmonic Acid/Ethylene-Dependent Responses via EDS1 and PAD4." *The Plant Journal: For Cell and Molecular Biology*, **47** (4), 532–546. <https://doi.org/10.1111/j.1365-313X.2006.02806.x>
- Brunet, A., Pagés, G. & Pouyssegur, J. (1994). "Growth Factor-Stimulated MAP Kinase Induces Rapid Retrophosphorylation and Inhibition of MAP Kinase Kinase (MEK1)." *FEBS Letters*, **346** (2), 299–303. [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(94\)00475-7](https://doi.org/10.1016/0014-5793(94)00475-7)
- Cao, M., Chen, R., Li, P., Yu, Y., Zheng, R., Ge, D., Zheng, Wang, X., Gu, Y., Gelová, Z., Friml, J., Zhang, H., Liu, R., He, J. & Xu, T. (2019). "TMK1-Mediated Auxin Signalling Regulates Differential Growth of the Apical Hook." *Nature*, **568** (7751), 240–243. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1069-7>
- Carneiro, J. M. T., Chacón-Madrid, K., Maciel, B. C. M. & Zezzi, M. A. (2015). "Arabidopsis thaliana and Omics Approaches: A Review." *Journal of Integrated Omics*, **5** (1), 16. <https://doi.org/10.5584/jiomics.v5i1.179>
- Chai, J., Liu, J., Zhou, J. & Xing, D. (2014). "Mitogen-Activated Protein Kinase 6 Regulates NPR1 Gene Expression and Activation during Leaf Senescence Induced by Salicylic Acid." *Journal of Experimental Botany*, **65** (22), 6513–6528. <https://doi.org/10.1093/jxb/eru369>
- Chardin, C., Krapp, A., Schenk, S. T., Hirt, H. & Colcombet, J. (2017). "Review: Mitogen-Activated Protein Kinases in Nutritional Signaling in *Arabidopsis*." *Plant Science*, **260** (3), 101–108. <https://doi.org/10.1016/j.plantsci.2017.04.006>
- Colcombet, J. & Hirt, H. (2008). "Arabidopsis MAPKs: A Complex Signalling Network Involved in Multiple Biological Processes." *Biochemical Journal*, **413** (2), 217–226. <https://doi.org/10.1042/BJ20080625>
- D'Agostino, I. B. & Kieber, J. J. (1999). "Molecular Mechanisms of Cytokinin Action." *Current Opinion in Plant Biology*, **2** (5), 359–364. [https://doi.org/10.1016/S1369-5266\(99\)00005-9](https://doi.org/10.1016/S1369-5266(99)00005-9)
- Dai, Y. (2006). "Increased Expression of MAP KINASE KINASE7 Causes Deficiency in Polar Auxin Transport and Leads to Plant Architectural Abnormality in *Arabidopsis*." *The Plant Cell Online*, **18** (2), 308–320. <https://doi.org/10.1105/tpc.105.037846>
- Danquah, A., Zelicourt, A., Colcombet, J. & Hirt, H. (2014). "The Role of ABA and MAPK Signaling Pathways in Plant Abiotic Stress Responses." *Biotechnology Advances*, **32** (1), 40–52. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2013.09.006>
- De Lucas, M., Davière, J. M., Rodríguez-Falcón, M., Pontin, M., Iglesias-Pedraz, J. M., Lorrain, S., Fankhauser, C., Blázquez, M. A., Titarenko, E. & Prat, S. (2008). "A Molecular Framework for Light and Gibberellin Control of Cell Elongation." *Nature*, **451** (7177), 480–484. <https://doi.org/10.1038/nature06520>
- Enders, T. A., Frick, E. M. & Strader, L. C. (2017). "An Arabidopsis Kinase Cascade Influences Auxin-Responsive Cell Expansion." *Plant Journal*, **92** (1), 68–81. <https://doi.org/10.1111/tpj.13635>
- Friso, G. & van Wijk, K. J. (2015). "Posttranslational Protein Modifications in Plant Metabolism." *Plant Physiology*, **169** (3), 1469–1487. <https://doi.org/10.1104/pp.15.01378>
- Frye, C. A. (2001). "From the Cover: Negative Regulation of Defense Responses in Plants by a Conserved MAPKK Kinase." *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **98** (1), 373–378. <https://doi.org/10.1073/pnas.011405198>
- Guo, H., Li, L., Aluru, M., Aluru, S. & Yin, Y. (2013). "Mechanisms and Networks for Brassinosteroid Regulated Gene Expression." *Current Opinion in Plant Biology*, **16** (5), 545–553. <https://doi.org/10.1016/j.pbi.2013.08.002>
- Gupta, R. & Chakrabarty, S. K. (2013). "Gibberellic Acid in Plant." *Plant Signaling & Behavior*, **8** (9), e25504. <https://doi.org/10.4161/psb.25504>
- Hamel, L. P., Nicole, M. C., Sritubtim, S., Morency, M. J., Ellis, M., Ehltling, J., Beaudoin, N., Barbazuk, B., Klessig, D., Lee, J., Martin, G., Mundy, J., Ohashi, Y., Scheel, D., Sheen, J., Xing, T., Zhang, S., Seguin, A. & Ellis, B. E. (2006). "Ancient Signals: Comparative Genomics of Plant MAPK and MAPKK Gene Families." *Trends in Plant Science*, **11** (4), 192–198. <https://doi.org/10.1016/j.tplants.2006.02.007>
- Hashiguchi, A. & Komatsu, S. (2017). "Chapter Six - Posttranslational Modifications and Plant-Environment Interaction." In *Methods in Enzymology*, **586**, 97–113. <https://doi.org/10.1016/bs.mie.2016.09.030>
- Hirt, H. (1997). "Multiple Roles of MAP Kinases in Plant Signal Transduction." *Trends in Plant Science*, **2** (1), 11–14. [https://doi.org/10.1016/S1360-1385\(96\)10048-0](https://doi.org/10.1016/S1360-1385(96)10048-0)
- Hou, X., Ding, L. & Yu, H. (2013). "Crosstalk between GA and JA Signaling Mediates Plant Growth and Defense." *Plant Cell Reports*, **32** (7), 1067–1074. <https://doi.org/10.1007/s00299-013-1423-4>
- Huang, R., Zheng, R., He, J., Zhou, Z., Wang, J., Xiong, Y. & Xu, T. (2019). "Noncanonical Auxin Signaling Regulates Cell Division Pattern during Lateral Root Development." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **116** (42), 21285–21290. <https://doi.org/10.1073/pnas.1910916116>
- Hwang, I. & Sheen, J. (2001). "Two-Component Circuitry in Arabidopsis Cytokinin Signal Transduction." *Nature*, **413** (6854), 383–389. <https://doi.org/10.1038/35096500>
- Ichimura, K., Mizoguchi, T., Irie, K., Morris, P., Giraudat, J., Matsumoto, K. & Shinozaki, K. (1998). "Isolation of ATMEKK1 (a MAP Kinase Kinase Kinase)-Interacting

- Proteins and Analysis of a MAP Kinase Cascade in *Arabidopsis*." *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **253** (2), 532–543. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1998.9796>
- Ichimura, K., Shinozaki, K., Tena, G., Sheen, J., Henry, Y., Champion, A., Kreis, M., Zhang, S., Hirt, H., Wilson, C., Heberle-Bors, E., Ellis, B. E., Morris, P. C., Innes, R. W., Ecker, J. R., Scheel, D., Klessig, D. F., Machida, Y., Mundy, J., Ohashi, Y. & Walker, J. C. (2002). "Mitogen-Activated Protein Kinase Cascades in Plants: A New Nomenclature." *Trends in Plant Science*, **7** (7), 301–308. [https://doi.org/10.1016/S1360-1385\(02\)02302-6](https://doi.org/10.1016/S1360-1385(02)02302-6)
- Jalmi, S. & Sinha, A. (2015). "ROS Mediated MAPK Signaling in Abiotic and Biotic Stress- Striking Similarities and Differences." *Frontiers in Plant Science*, **6** (769). <https://doi.org/10.3389/fpls.2015.00769>
- Jia, W., Li, B., Li, S., Liang, Y., Wu, X., Ma, M., Wang, J., Gao, J., Cai, Y., Zhang, Y., Wang, Y., Li, J. & Wang, Y. (2016). "Mitogen-Activated Protein Kinase Cascade MKK7-MPK6 Plays Important Roles in Plant Development and Regulates Shoot Branching by Phosphorylating PIN1 in *Arabidopsis*." *PLoS Biology*, **14** (9), 1–24. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002550>
- Jiang, Y. & Fu, J. (2000). "Ethylene Regulation of Fruit Ripening: Molecular Aspects." *Plant Growth Regulation*, **30** (3), 193–200. <https://doi.org/10.1023/A:1006348627110>
- Jiménez-Sánchez, M., Cid, V. J. & Molina, M. (2007). "Retrophosphorylation of Mkk1 and Mkk2 MAPKKs by the SlT2 MAPK in the Yeast Cell Integrity Pathway". *The Journal of Biological Chemistry*, **282** (43), 31174–31185. <https://doi.org/10.1074/jbc.M706270200>
- Josse, E. M. & Halliday, K. J. (2008). "Skotomorphogenesis: The Dark Side of Light Signalling." *Current Biology*, **18** (24), R1144–1146. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2008.10.034>
- Kakimoto, T. (1996). "CKI1, a Histidine Kinase Homolog Implicated in Cytokinin Signal Transduction." *Science*, **274** (5289), 982–985. <https://doi.org/10.1126/science.274.5289.982>
- Khan, F. & Hakeem, K. R. (2014). "Cell Signaling during Drought and Salt Stress." *Plant Signaling: Understanding the Molecular Crosstalk*, Springer, **978-81-322-15**, 227–239. https://doi.org/10.1007/978-81-322-1542-4_11
- Khokon, Md. A. R., Salam, M. A., Jammes, F., Ye, W., Hossain, M. A., Uraji, M., Nakamura, Y., Mori, I. C., Kwak, J. M. & Murata, Y. (2015). "Two Guard Cell Mitogen-Activated Protein Kinases, MPK9 and MPK12, Function in Methyl Jasmonate-Induced Stomatal Closure in *Arabidopsis thaliana*." *Plant Biology*, **17** (5), 946–952. <https://doi.org/10.1111/plb.12321>
- Kim, T. W., Michniewicz, M., Bergmann, D. C. & Wang, Z. Y. (2012). "Brassinosteroid Regulates Stomatal Development by GSK3-Mediated Inhibition of a MAPK Pathway." *Nature*, **482** (7385), 419–422. <https://doi.org/10.1038/nature10794>
- Kovtun, Y., Chiu, W., Tena, G. & Sheen, J. (2000). "Functional Analysis of Oxidative Stress-Activated Mitogen-Activated Protein Kinase Cascade in Plants" *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **97** (6), 2940–2945. <https://doi.org/10.1073/pnas.97.6.2940>
- Lee, H. (2015). "Mitogen-Activated Protein Kinase Kinase 3 Is Required for Regulation during Dark-Light Transition." *Molecules and Cells*, **38** (7), 651–656. <https://doi.org/10.14348/molcells.2015.0055>
- Lee, J. S., Wang, S., Sritubtim, S., Chen, J. G. & Ellis, B. E. (2009). "*Arabidopsis* Mitogen-Activated Protein Kinase MPK12 Interacts with the MAPK Phosphatase IBR5 and Regulates Auxin Signaling." *Plant Journal*, **57** (6), 975–985. <https://doi.org/10.1111/j.1365-313X.2008.03741.x>
- Li, K., Yang, F., Zhang, G., Song, S., Li, Y., Ren, D., Miao, Y. & Song, C. P. (2017). "AIK1, a Mitogen-Activated Protein Kinase, Modulates Abscisic Acid Responses through the MKK5-MPK6 Kinase Cascade." *Plant Physiology*, **173** (2), 1391–1408. <https://doi.org/10.1104/pp.16.01386>
- Liu, Y. & Zhang, S. (2004). "Phosphorylation of 1-Aminocyclopropane-1-Carboxylic Acid Synthase by MPK6, a Stress-Responsive Mitogen-Activated Protein Kinase, Induces Ethylene Biosynthesis in *Arabidopsis*." *Plant Cell*, **16** (12), 3386–3399. <https://doi.org/10.1105/tpc.104.026609>
- López-Bucio, J. S., Dubrovsky, J. G., Raya-González, J., Ugartechea-Chirino, Y., López-Bucio, J., De Luna-Valdez, L. A., Ramos-Vega, M., León, P. & Guevara-García, A. A. (2014). "*Arabidopsis thaliana* Mitogen-Activated Protein Kinase 6 Is Involved in Seed Formation and Modulation of Primary and Lateral Root Development." *Journal of Experimental Botany*, **65** (1), 169–183. <https://doi.org/10.1093/jxb/ert368>
- Lv, B., Wei, K., Hu, K., Tian, T., Zhang, F., Yu, Z., Zhang, D., Su, Y., Sang, Y., Zhang, X. & Ding, Z. (2021). "MPK14-Mediated Auxin Signaling Controls Lateral Root Development via ERF13-Regulated Very-Long-Chain Fatty Acid Biosynthesis." *Molecular Plant*, **14** (2), 285–297. <https://doi.org/10.1016/j.molp.2020.11.011>
- Mishra, N. S., Tuteja, R. & Tuteja, N. (2006). "Signaling through MAP Kinase Networks in Plants." *Archives of Biochemistry and Biophysics*, **452** (1), 55–68. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2006.05.001>
- Miura, K. & Tada, Y. (2014). "Regulation of Water, Salinity, and Cold Stress Responses by Salicylic Acid." *Frontiers in Plant Science*, **5** (1), 1–12. <https://doi.org/10.3389/fpls.2014.00004>
- Mizoguchi, T., Gotoh, Y., Nishida, E., Yamaguchi-Shinozaki, K., Hayashida, N., Iwasaki, T., Kamada, H. & Shinozaki, K. (1994). "Characterization of Two cDNAs That Encode MAP Kinase Homologues in *Arabidopsis thaliana* and Analysis of the Possible Role of Auxin in Activating Such Kinase Activities in Cultured Cells." *The Plant*

- Journal*, **5** (1), 111–122. <https://doi.org/10.1046/j.1365-313x.1994.5010111.x>
- Mockaitis, K. & Howell, S. H. (2000). “Auxin Induces Mitogenic Activated Protein Kinase (MAPK) Activation in Roots of *Arabidopsis* Seedlings.” *Plant Journal*, **24** (6), 785–796. <https://doi.org/10.1046/j.1365-313X.2000.00921.x>
- Nakagami, H., Pitzschke, A. & Hirt, H. (2005). “Emerging MAP Kinase Pathways in Plant Stress Signalling.” *Trends in Plant Science*, **10** (7), 339–346. <https://doi.org/10.1016/j.tplants.2005.05.009>
- Nazar, R., Umar, S., Khan, N. A. & Sareer, O. (2015). “Salicylic Acid Supplementation Improves Photosynthesis and Growth in Mustard through Changes in Proline Accumulation and Ethylene Formation under Drought Stress.” *South African Journal of Botany*, **98**, 84–94. <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2015.02.005>
- Olsen, J. V. & Mann, M. (2013). “Status of Large-Scale Analysis of Posttranslational Modifications by Mass Spectrometry.” *Molecular and Cellular Proteomics*, **12** (12), 3444–3452. <https://doi.org/10.1074/mcp.O113.034181>
- Ortiz-Masia, D., Perez-Amador, M. A., Carbonell, J. & Marcote, M. J. (2007). “Diverse Stress Signals Activate the C1 Subgroup MAP Kinases of *Arabidopsis*.” *FEBS Letters*, **581** (9), 1834–1840. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2007.03.075>
- Pecher, P., Eschen-Lippold, L., Herklotz, S., Kuhle, K., Naumann, K., Bethke, G., Uhrig, J., Weyhe, M., Scheel, D. & Lee, J. (2014). “The *Arabidopsis thaliana* Mitogen-Activated Protein Kinases MPK3 and MPK6 Target a Subclass of ‘VQ-Motif’-Containing Proteins to Regulate Immune Responses.” *New Phytologist*, **203** (2), 592–606. <https://doi.org/10.1111/nph.12817>
- Perilli, S., Moubayidin, L. & Sabatini, S. (2010). “The Molecular Basis of Cytokinin Function.” *Current Opinion in Plant Biology*, **13** (1), 21–26. <https://doi.org/10.1016/j.pbi.2009.09.018>
- Perrot-Rechenmann, C. (2010). “Cellular Responses to Auxin: Division versus Expansion.” *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, **2** (5), 1–15. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a001446>
- Petersen, M., Brodersen, P., Naested, H., Andreasson, E., Lindhart, U., Johansen, B., Nielsen, H. B., Lacy, M., Austin, M. J., Parker, J. E., Sharma, S. B., Klessig, D. F., Martienssen, R., Mattsson, O., Jensen A. B. & Mundy, J. (2000). “*Arabidopsis* MAP Kinase 4 Negatively Regulates Systemic Acquired Resistance.” *Cell*, **103** (7), 1111–1120. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)00213-0](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)00213-0)
- Pitzschke, A., Schikora, A. & Hirt, H. (2009). “MAPK Cascade Signalling Networks in Plant Defence.” *Current Opinion in Plant Biology*, **12** (4), 421–426 <https://doi.org/10.1016/j.pbi.2009.06.008>
- Popescu, S. C., Popescu, G. V., Bachan, S., Zhang, Z., Gerstein, M., Snyder, M. & Dinesh-kumar, S. P. (2009). “MAPK Target Networks in *Arabidopsis thaliana* Revealed Using Functional Protein Microarrays.” *Genes & Development*, **23**, 80–92. <https://doi.org/10.1101/gad.1740009>
- Rivas-San Vicente, M. & Plasencia, J. (2011). “Salicylic Acid beyond Defence: Its Role in Plant Growth and Development.” *Journal of Experimental Botany*, **62** (10), 3321–3338. <https://doi.org/10.1093/jxb/err031>
- Sethi, V., Raghuram, B., Sinha, A. K. & Chattopadhyay, S. (2014). “A Mitogen-Activated Protein Kinase Cascade Module, MKK3-MPK6 and MYC2, Is Involved in Blue Light-Mediated Seedling Development in *Arabidopsis*.” *The Plant Cell*, **26** (8), 3343–3357. <https://doi.org/10.1105/tpc.114.128702>
- Sinha, A. K., Jaggi, M., Raghuram, B. & Tuteja, N. (2011). “Mitogen-Activated Protein Kinase Signaling in Plants under Abiotic Stress.” *Plant Signaling and Behavior*, **6** (2), 196–203. <https://doi.org/10.4161/psb.6.2.14701>
- Smékalová, V., Doskočilová, A., Komis, G. & Šamaj, J. (2013). “Crosstalk between Secondary Messengers, Hormones and MAPK Modules during Abiotic Stress Signalling in Plants.” *Biotechnology Advances*, **32** (1), 2–11. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2013.07.009>
- Smékalová, V., Luptovciak, I., Komis, G., Šamajová, O., Ovečka, M., Doskočilová, A., Takáč, T., Vadovič, P., Novák, O., Pechan, T., Ziemann, A., Košutová, P. & Šamaj, J. (2014). “Involvement of YODA and Mitogen Activated Protein Kinase 6 in *Arabidopsis* Post-Embryogenic Root Development through Auxin up-Regulation and Cell Division Plane Orientation.” *New Phytologist*, **203** (4), 1175–1193. <https://doi.org/10.1111/nph.12880>
- Stanko, V., Giuliani, C., Retzer, K., Djamei, A., Wahl, V., Wurzing, B., Wilson, C., Heberle-Bors, E., Teige, M. & Kragler, F. (2014). “Timing Is Everything: Highly Specific and Transient Expression of a Map Kinase Determines Auxin-Induced Leaf Venation Patterns in *Arabidopsis*.” *Molecular Plant*, **7** (11), 1637–1652. <https://doi.org/10.1093/mp/ssu080>
- Suarez-Rodriguez, M. C., Adams-Phillips, L., Liu, Y., Wang, H., Su, S., Jester, P. J., Zhang, S., Bent, A. F. & Krysan, P. J. (2007). “MEKK1 Is Required for Flg22-Induced MPK4 Activation in *Arabidopsis* Plants.” *Plant Physiology*, **143** (2), 661–669. <https://doi.org/10.1104/pp.106.091389>
- Takahashi, F., Yoshida, R., Ichimura, K., Mizoguchi, T., Seo, S., Yonezawa, M., Maruyama, K., Yamaguchi-Shinozaki, K. & Shinozaki, K. (2007). “The Mitogen-Activated Protein Kinase Cascade MKK3-MPK6 Is an Important Part of the Jasmonate Signal Transduction Pathway in *Arabidopsis*.” *The Plant Cell Online*, **19** (3), 805–818. <https://doi.org/10.1105/tpc.106.046581>
- Teige, M., Scheikl, E., Eulgem, T., Dóczi, R., Ichimura, K., Shinozaki, K., Dangl, J. L. & Hirt, H. (2004). “The MKK2 Pathway Mediates Cold and Salt Stress Signaling in *Arabidopsis*.” *Mol Cell*, **15** (1), 141–152. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2004.06.023>
- Tena, G. & Renaudin, J. P. (1998). “Cytosolic Acidification but

- Not Auxin at Physiological Concentration Is an Activator of MAP Kinase in Tobacco Cells.” *Plant Journal*, **16** (2), 173–182. <https://doi.org/10.1046/j.1365-313X.1998.00283.x>
- Thulasi Devendrakumar, K., Li, X. & Zhang, Y. (2018). “MAP Kinase Signalling: Interplays between Plant PAMP- and Effector-Triggered Immunity.” *Cellular and Molecular Life Sciences*, **75** (16), 2981–2989. <https://doi.org/10.1007/s00018-018-2839-3>
- Verma, D., Bhagat, P. K. & Sinha, A. K. (2020). “MKK3-MPK6-MYC2 Module Positively Regulates ABA Biosynthesis and Signalling in *Arabidopsis*.” *Journal of Plant Biochemistry and Biotechnology*, **29** (4), 785–795. <https://doi.org/10.1007/s13562-020-00621-5>
- Wang, H., Ngwenyama, N., Liu, Y., Walker, J. C. & Zhang, S. (2007). “Stomatal Development and Patterning Are Regulated by Environmentally Responsive Mitogen-Activated Protein Kinases in *Arabidopsis*.” *Plant Cell*, **19** (1), 63–73. <https://doi.org/10.1105/tpc.106.048298>
- Weyers, J. D. B. & Paterson, N. W. (2001). “Plant Hormones and the Control of Physiological Processes.” *New Phytologist*, **152** (3), 375–407. <https://doi.org/10.1046/j.0028-646X.2001.00281.x>
- Woodward, A. W. & Bartel, B. (2018). “Biology in Bloom: A Primer on the *Arabidopsis Thaliana* Model System.” *Genetics*, **208** (4), 1337–1349. <https://doi.org/10.1534/genetics.118.300755>
- Xing, Y., Jia, W. & Zhang, J. (2007). “AtMEK1 Mediates Stress-Induced Gene Expression of CAT1 Catalase by Triggering H₂O₂ Production in *Arabidopsis*.” *Journal of Experimental Botany*, **58** (11), 2969–2981. <https://doi.org/10.1093/jxb/erm144>
- Xing, Y., Jia, W. & Zhang, J. (2009). “AtMKK1 and AtMPK6 Are Involved in Abscisic Acid and Sugar Signaling in *Arabidopsis* Seed Germination.” *Plant Molecular Biology*, **70** (6), 725–736. <https://doi.org/10.1007/s11103-009-9503-0>
- Xu, J. & Zhang, S. (2014). “Mitogen-Activated Protein Kinase Cascades in Signaling Plant Growth and Development.” *Trends in Plant Science*, **20** (1), 56–64. <https://doi.org/10.1016/j.tplants.2014.10.001>
- Yoo, S., Dong, Y., Hee, C., Guillaume, T., Yan, X. & Sheen, J. (2008). “Dual Control of Nuclear EIN3 by Bifurcate MAPK Cascades in C₂H₄ Signalling.” *Nature*, **451** (7180), 789–795. <https://doi.org/10.1038/nature06543>
- Yoo, S. & Sheen, J. (2008). “MAPK Signaling in Plant Hormone Ethylene Signal Transduction.” *Plant Signaling & Behavior*, **3** (10), 848–849. <https://doi.org/10.4161/psb.3.10.5995>
- Zhang, S. & Klessig, D. F. (2001). “MAPK Cascades in Plant Defense Signaling.” *Trends in Plant Science*, **6** (11), 520–527. [https://doi.org/10.1016/S1360-1385\(01\)02103-3](https://doi.org/10.1016/S1360-1385(01)02103-3)
- Zhang, Y., Liu, J., Chai, J. & Xing, D. (2016). “Mitogen-Activated Protein Kinase 6 Mediates Nuclear Translocation of ORE3 to Promote ORE9 Gene Expression in Methyl Jasmonate-Induced Leaf Senescence.” *Journal of Experimental Botany*, **67** (1), 83–94. <https://doi.org/10.1093/jxb/erv438>