



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**MECANISMOS DE PERCEPCIÓN DE AZÚCARES EN
PLANTAS**

TRABAJO MONOGRÁFICO DE ACTUALIZACIÓN

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICO DE ALIMENTOS

PRESENTA

ALEJANDRO HERNÁNDEZ LOYOLA



Ciudad Universitaria, CDMX

2017



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Profesor: MARINA GAVILANES RUIZ
VOCAL: Profesor: RAQUEL ORTEGA MUÑOZ
SECRETARIO: Profesor: SOBEIDA SANCHEZ NIETO
1er. SUPLENTE: Profesor: CARMINA MONTIEL PACHECO
2° SUPLENTE: Profesor: VERONICA GARROCHO VILLEGAS

**SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA: LABORATORIO 102,
DEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA, CONJUNTO E DE LA FACULTAD DE
QUÍMICA, UNAM.**

ASESOR DEL TEMA:

SOBEIDA SÁNCHEZ NIETO

SUSTENTANTE (S):

ALEJANDRO HERNÁNDEZ LOYOLA

Contenido

Índice de abreviaturas	3
Índice de figuras	4
Resumen	5
Objetivo general	6
Objetivos particulares	6
Introducción	7
I. Los azúcares y la transducción de señales	9
Generalidades de los azúcares	9
Producción de azúcares en plantas.	10
Azúcares señal	12
A. Señalización por sacarosa	14
B. Señalización por hexosas	17
<i>Señalización por glucosa</i>	17
<i>Señalización por fructosa</i>	19
C. Señalización por trehalosa-6P (T6P)	20
D. Señalización por oligogalacturónidos (OGs)	24
II. Percepción de la señal por azúcares a través de las enzimas SnRK1, TOR y HXK	27
A. SnRK1	27
B. TOR ("Target of Rapamycin")	30
C. Hexocinasa	35
Función catalítica de las hexocinasas	35
Hexocinasas en plantas	36
Clasificación de las hexocinasas de plantas	37
Función sensora de las hexocinasas	40
Discusión	47
Conclusiones	50
Referencias	51

Índice de abreviaturas

Abreviatura	Significado	Abreviatura	Significado
2DOG	2-deoxi glucosa	PP2A	Proteína-fosfatasa 2A
2DOG6P	2-deoxi glucosa-6-fosfato	qPCR	PCR tiempo real
3OMG	3-O-Metil glucosa	RAmy3D	α -amilasa 3D
3OMG6P	3-O-Metil glucosa-6-fosfato	RAPTOR	Proteína asociada a la regulación de mTOR
4E-BP	Proteína de unión al factor traduccional 4E	RNA Pol	RNA Polimerasa
6DOG	6-deoxi-glucosa	RNAi	RNA de interferencia
ABA	Ácido abscísico	RPS6	Proteína ribosomal 6S
AGPasa	ADP-Glu pirofosforilasa	RPT5B	Partícula reguladora 19S del proteosoma
amiRNA	RNA artificial de interferencia	S6K	Cinasa S6 ribosomal
ATB2	Factor de transcripción del gen bZIP	Sac	Sacarosa
CAA	Anhidrasa carbónica	SAM	Meristemo apical
CAB	Proteína de unión a clorofila A/B	SBPasa	Sedoheptulosa bifosfatasa
CaMKs	Cinasa dependiente de calmodulina	Snf1	Proteína cinasa no fermentadora 1
CDPK	Cinasa dependiente de Calcio	SnRK1	Cinasa relacionada a Snf1
CDPK	Cinasa dependiente de Calcio	SPL	Proteína de unión al promotor de SQUAMOSA
CO	Proteína CONSTANS	SPP	Sacarosa-fosfato fosfatasa
DAMP	Patrones moleculares asociados a daño	SPS	Sacarosa-fosfato sintasa
FINS	Insensible a fructosa	SUS	Sacarosa sintasa
FRK	Fructocinasa	T6P	Trehalosa-6-fosfato
Fru	Fructosa	TFs	Factores transcripcionales
Fru-1,6-BP	Fructosa-1,6-fosfato	TOR	Target of Rapamycin
Fru-6P	Fructosa-6-fosfato	TPP	Trehalosa-fosfato fosfatasa
FT	Locus de florescencia T	TPS	Trehalosa-fosfato sintasa
G6P	Glucosa-6-fosfato	Tre	Trehalosa
gin 2-1	Insensible a glucosa	UDP-Glu	UDP-Glucosa
GLK	Glucocinasa	UGPasa	UDP-Glu pirofosforilasa
Glu	Glucosa	VHA-B1	Subunidad B1 de la ATPasa vacuolar de protones
HG	Homogalacturonano	WAK	Cinasa asociada a pared celular
HXK	Hexocinasa	wt	Silvestre
HXL	Hexocinasa-like	PP2A	Proteína-fosfatasa 2A
INV	Invertasa	qPCR	PCR tiempo real
LST	Proteína letal con SEC13	RAmy3D	α -amilasa 3D
Man	Manosa	RAPTOR	
Man6P	Manosa-6-fosfato	RNA Pol	RNA Polimerasa
OGs	Oligogalacturónidos	RNAi	RNA de interferencia
OPP	Vía oxidativa de las pentosas fosfato	RPS6	Proteína ribosomal 6S
PAMP	Patrones moleculares asociados a patógenos	RPT5B	Partícula reguladora 5B del proteosoma
PI3K	Fosfoinositol-3 cinasa	S6K	Cinasa S6 ribosomal
PIKK	Cinasas relacionadas a la fosfatidilinositol cinasa	Sac	Sacarosa

PK	Proteína-cinasa	SAM	Meristemo apical
-----------	-----------------	------------	------------------

Índice de figuras

Figura 1. Esquema simplificado de los principales flujos de carbono en la célula vegetal, en específico en tejido fuente de nutrimentos durante el día y la noche. . . . 12

Figura 2. Estructura de los azúcares señal. 14

Figura 3. Esquema de la interacción entre los dominios del complejo TOR en plantas y las proteínas con las que se ha encontrado asociación hasta ahora: RAPTOR y LST8 a través de sus dominios cinasa y un dominio de repeticiones HEAT. 33

Figura 4. Vías en las que participa la G6P. 37

Figura 5. Estructura del cristal de AtHXK1 libre y unida a sustrato. 40

Figura 6. Modelo del complejo represor que forma AtHXK1 para modular la expresión de genes fotosintéticos. 45

Resumen

La función de los azúcares en las plantas usualmente se relacionaba como una fuente de energía y de esqueletos de carbono, sin embargo, ha cobrado mayor interés su función como moléculas señal, puesto que se ha encontrado que algunos azúcares controlan funciones esenciales para las plantas, como son la transición de fases de crecimiento, las respuestas a estrés tanto biótico como abiótico y el desarrollo de la planta de acuerdo a estímulos externos e internos.

Los carbohidratos que funcionan como señal son la sacarosa (Suc), la fructosa (Fru), la glucosa (Glc), la trehalosa-6P (T6P) y los oligogalacturónidos (OGs). Cada uno de estos azúcares controla diferentes procesos en las plantas mediante la regulación de la expresión de ciertos genes que llevan a cambios fisiológicos en las plantas. Estos azúcares requieren receptores que pueden producir una señal molecular para disparar las cascadas de señalización que producirán cambios en la planta. Las proteínas encargadas de percibir a estos azúcares y comenzar con la señalización son las SnRK, el complejo TOR, y la Hexocinasa (HXK). De las anteriores la primera señala cuando hay escasez de azúcares, mientras que las dos últimas participan en la percepción de la abundancia de nutrientes o Glu, respectivamente.

La HXK ha sido la más estudiada y puede funcionar como una enzima que participa en el proceso glicolítico y como una proteína sensora que reconoce a la glucosa y controla genes que tienen funciones fundamentales en el crecimiento y desarrollo de la planta.

Los recientes avances en la dilucidación de los mecanismos de señalización por azúcares en plantas no se han recopilado adecuadamente, por ello esta revisión monográfica pretende ser el marco teórico que ayude a futuras investigaciones en este campo de estudio o como introducción al tema con información actualizada.

Objetivo general

Recopilar, organizar y analizar la información disponible en la literatura sobre los azúcares señal y las proteínas que participan en las respuestas mediadas por la señal de abundancia o carencia de azúcares para modificar la fisiología y desarrollo de las plantas.

Objetivos particulares

Describir a los azúcares que tienen un papel de molécula señal en las plantas.

- Describir la participación de SnRK1, TOR y HXK en los mecanismos de percepción y transducción de la señal por azúcares.
- Presentar los mecanismos de percepción de señales por HXK en situaciones fisiológicas que afectan el crecimiento de las plantas.

Introducción

Las plantas son conocidas por ser organismos autótrofos, sin embargo, debido a su capacidad fotosintética, en realidad son un mosaico de tejidos autótrofos y heterótrofos. Las hojas, en algunas ocasiones los tallos y en el caso de la familia de las *Orchidaceae*, las raíces sintetizan azúcares y al producirlos en exceso son capaces de donarlos, por lo que se les denomina tejidos fuente de nutrimentos (Benzing et al., 1983; Granot et al. 2013). Mientras que el resto de los tejidos de la planta son llamados demanda, debido a que carecen de la capacidad fotosintética y dependen de los azúcares proporcionados por los tejidos fuente para su función. La dependencia de los tejidos demanda por los azúcares ha conducido a la planta a establecer mecanismos que le permitan adquirir temporal y espacialmente (en sus tejidos) la concentración y tipo de carbohidratos necesarios para su actividad metabólica y regular su fisiología (Gibson, 2000).

Así, los azúcares no solo son fuente de energía, esqueletos de carbono, reguladores osmóticos, componentes estructurales, sino también importantes reguladores de procesos asociados con el crecimiento, la maduración, la reproducción y la senescencia en las células vegetales. La función reguladora o señalizadora de los azúcares se produce mediante el control de la expresión de miles de genes relacionados con los procesos celulares de elongación y diferenciación (Sheen, 2014). Uno de los azúcares más estudiados es la glucosa (Glu), que posee una función como señal en gran diversidad de organismos, desde bacterias hasta eucariontes superiores, habiéndose descrito como una señal “universal” (Ramon et al., 2008). No obstante, otros azúcares

como la sacarosa (Sac), la fructosa (Fru), la trehalosa-6P (T6P) y los oligogalacturónidos (OGs) también desempeñan una función esencial en la modificación del metabolismo o fisiología de la planta (Smeekens & Hellman, 2014).

Por otra parte, la percepción de la señal por azúcares involucra al menos a tres grupos de enzimas que pueden procesar y/o amplificar la señal de los azúcares en el citosol: la proteína relacionada a SnF1-proteína cinasa o SnRK1 que está relacionada evolutivamente a la familia de cinasas SNF1/AMPK, la cual es más activa cuando hay escasez de azúcares e inhibe el crecimiento de las plantas; la proteína blanco de rapamicina (TOR; 'Target of rapamycin') y la hexocinasa (HXK), las cuales promueven el crecimiento en presencia de altas concentraciones de nutrientes o azúcares (Emanuelle et al., 2016)

De estas tres proteínas, la que más se ha estudiado es la HXK, enzima que no solo es reguladora del proceso glicolítico al fosforilar hexosas sino también una proteína sensora de Glu y necesaria para el crecimiento de las plantas. La HXK evita la inversión innecesaria de energía en la síntesis de azúcares al inhibir la fotosíntesis.

El objetivo de la presente revisión es presentar información sobre los azúcares postulados como señal, así como describir los mecanismos propuestos para la percepción de la señal por azúcares con especial énfasis en la percepción debida a HXK, por su papel regulador esencial de la fotosíntesis, en el desarrollo y por tanto un participante clave en la productividad de las plantas.

I. Los azúcares y la transducción de señales

Generalidades de los azúcares

Los azúcares son definidos químicamente como polihidroxialdehídos o polihidroxicetonas y de acuerdo al número de unidades que los conforman pueden clasificarse en monosacáridos (un azúcar), disacáridos (dos azúcares) y oligosacáridos (más de dos azúcares) (Gleason, 2012; Carey, 2006).

Los monosacáridos son moléculas pequeñas que contienen de tres a nueve átomos de carbono, varían en tamaño y en la configuración estereoquímica de uno o más centros asimétricos, los más conocidos son las hexosas, como la Glu y la Fru. Éstos no sólo sirven como moléculas metabólicamente oxidables, sino que también son constituyentes estructurales de los seres vivos. Por ejemplo, el DNA está construido con azúcares sencillos, su esqueleto consiste en grupos fosfato que se alternan con la desoxirribosa, un azúcar cíclico de cinco átomos de carbono. Así mismo, los monosacáridos se pueden enlazar para formar disacáridos como la Sac y la maltosa o bien para generar una gran diversidad de estructuras de oligosacáridos. En las plantas, los más comunes son el almidón y la celulosa, el primero funciona como una molécula de almacenamiento de carbono y la segunda como parte estructural de la pared celular. El elevado número de combinaciones de oligosacáridos posibles hace que esta clase de moléculas resulte enormemente diversa y aún más cuando se une a proteínas o lípidos (Berg, 2013). Finalmente, las plantas producen azúcares mediante su capacidad fotosintética, lo que aumenta la importancia de éstas moléculas para las plantas.

Producción de azúcares en plantas.

La producción de azúcares a través de la fotosíntesis es un proceso vital para las plantas y para las cadenas alimenticias del planeta. La activa fijación de CO₂, llevada a cabo por los tejidos fotosintéticos o tejidos fuente durante el día, provoca que se produzca una alta cantidad de triosas fosfato (triosas-P), las cuales son utilizadas para la síntesis de azúcares más complejos, por ejemplo, el almidón. Este polisacárido se sintetiza en el cloroplasto y se almacena en grandes cantidades (Rolland et al., 2006; Figura 1).

Por otro lado, en el citosol, las triosas-P son convertidas en Glu, Fru y Sac, azúcares que pueden ser metabolizados para obtener energía, aunque también son necesarios para la biosíntesis de aminoácidos, ácidos grasos, pared celular entre otros metabolitos (Figura 1). El exceso de Sac se almacena en la vacuola y/o se exporta de las células fotosintéticas hacia los tejidos demandantes o tejidos no fotosintéticos (Smeekens, 1998; Kunz et al., 2014).

Durante la noche, al cesar la fijación de carbono debido a la escasa iluminación, el almidón almacenado en las hojas se degrada a triosas-P, Glu y maltosa (Figura 1), para nutrir a la célula fotosintética y proveer de carbohidratos a los tejidos incapaces de hacer fotosíntesis (Rolland et al., 2006).

La demanda por azúcares es un proceso complejo y depende del número de tejidos que en un momento dado requieren de los azúcares. Los meristemos, las raíces, los tejidos reproductivos, los frutos y también las hojas jóvenes, necesitan de azúcares para cumplir sus funciones, entre las cuales muchas veces está incluso la de exportación (Rolland et al., 2006).

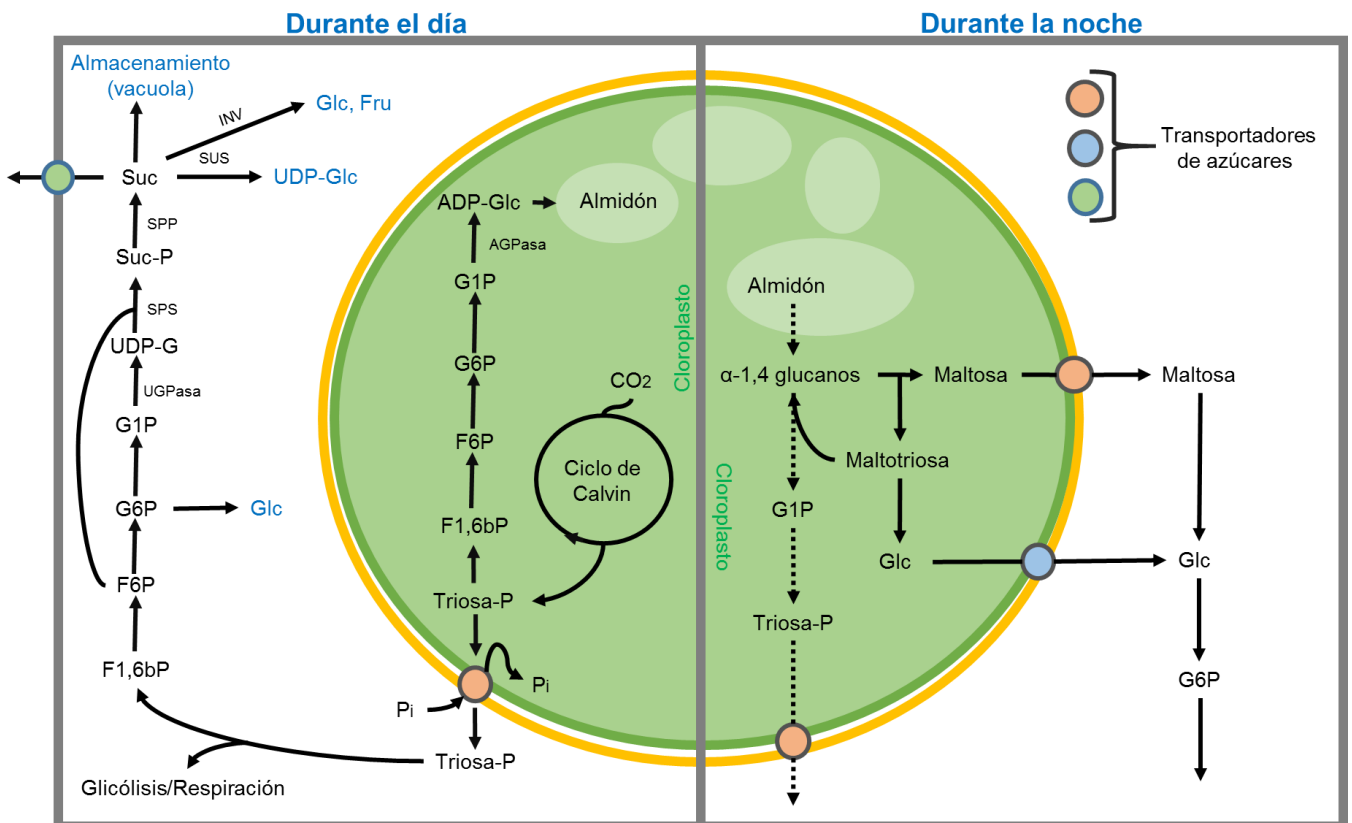


Figura 1. Esquema simplificado de los principales flujos de carbono en la célula vegetal, en específicamente en un tejido fuente de nutrimento durante el día y la noche. Donde *INV*, invertasa; *SUS*, Sacarosa sintasa; *SPP*, Sac-fosfato fosfatasa; *SPS*, Sacarosa-fosfato sintasa; *UGPasa*, UDP-Glu pirofosforilasa; *AGPasa*, ADP-Glu pirofosforilasa. Modificado de Rolland et al., 2006.

Por ejemplo, las raíces además de cubrir su metabolismo primario, secretan una variedad de compuestos, entre ellos azúcares, cuya función es regular la comunidad microbiana en el suelo, reclutar microorganismos que beneficien a la planta, cambiar las propiedades químicas y físicas del suelo, así como proveer de azúcares a otras plantas (Koch, 1996; Sheen, 1999; Borisjuk et al., 2003; Walker et al., 2003; Rolland et al., 2006; Martínez-Juarez, 2013).

Azúcares señal

Además de ser utilizados como sustratos metabólicos, los azúcares pueden actuar como moléculas “señal”. La señalización por azúcares puede ser definida como la interacción entre una molécula de azúcar y una proteína sensora que genera una señal posterior o segundo mensajero, induciendo las cascadas de transducción de señales para producir la o las respuestas celulares, como pueden ser alterar la actividad enzimática, la distribución de los azúcares en tejidos y órganos y/o la expresión de genes (genes de respuesta a azúcares) (Smeeckens, 1998; Rolland et al., 2006; Smith & Stitt, 2007; Kunz et al., 2014) .

Tan sólo para el caso de la Glu, mediante estudios del transcriptoma de *Arabidopsis thaliana* se encontró que existen aproximadamente 2000 genes que modulan su expresión de acuerdo a la presencia de éste carbohidrato, entre ellos genes tan importantes como los que codifican para proteínas esenciales en la fotosíntesis (Jang & Sheen, 1994; Xiong et al., 2013).

En principio, cualquier azúcar neutral o intermediario de la glicólisis puede funcionar como una señal, sin embargo, a la fecha se han reconocido como azúcares señal a los siguientes: Glu, Sac, Fru, T6P y OGs (Smeeckens & Hellman, 2014) cuyas estructuras químicas se muestran en la Figura 2.

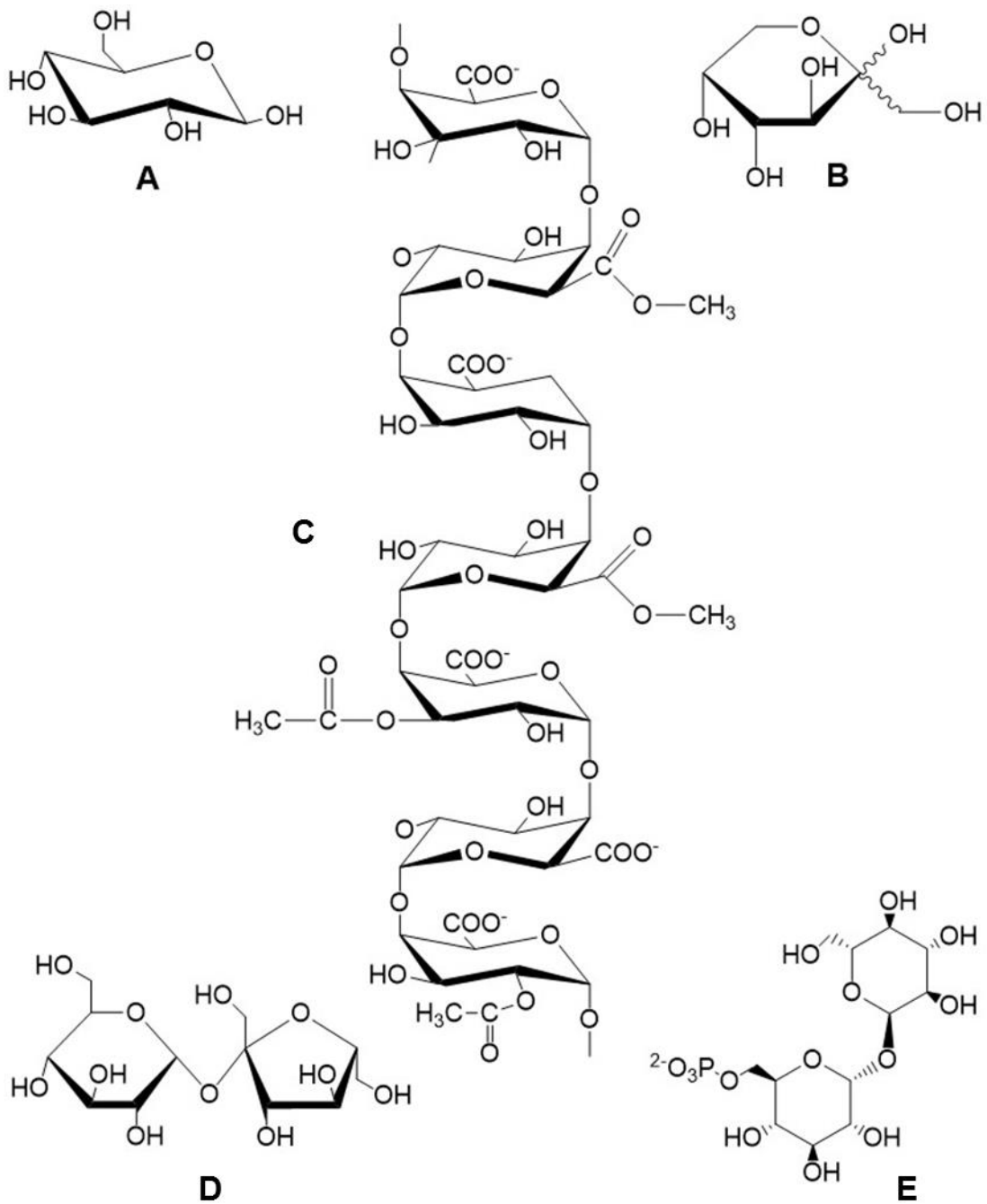


Figura 2. Estructura de los azúcares señal. A. Glu, B. Fru, C. Oligogalacturónidos (OGs), D. Sac, E. T6P. Donde los OGs son representados como un homogalacturonano, que es un polímero lineal de α -(1,4)-D ácido galacturónico esterificado con metilos en la posición 6-6 y acetilado en la posición O-2 y O-3.

A. Señalización por sacarosa

La Sac es el producto final primario de la fotosíntesis, éste disacárido puede ser metabolizado en los tejidos fuente o puede ser exportado a los tejidos demandantes, en los cuales puede funcionar como el sustrato inicial de varias vías metabólicas. Las células vegetales contienen al menos cuatro enzimas que tienen la capacidad de hidrolizar Sac: en la pared celular y la vacuola las invertasas ácidas; y en el citoplasma la invertasa neutra y la Sac sintasa. (Granot et al., 2013).

Esta acción enzimática representa un problema al momento de determinar el mecanismo de señalización por Sac, pues al hidrolizarse en sus dos monómeros, se dificulta dilucidar cuál de los azúcares actúa como molécula señal (Tognetti et al., 2013).

Con la finalidad de evitar este problema se han realizado experimentos con análogos de la Sac, como la palatinosa y la turanosa, isómeros de Sac, sin embargo, los resultados de estas investigaciones no son concluyentes debido a que en realidad no se está analizando a la molécula de Sac (Smeekens, 2000).

A la Sac se le ha atribuido una función regulatoria sobre la expresión de diversos genes relacionados con la biosíntesis del almidón, como los que codifican para las subunidades específicas de la ADP-Glu pirofosforilasa en diferentes especies, sugerente de que la regulación por Sac está conservada evolutivamente por su función esencial para la célula (Harn et al., 2000; Wang et al., 2001; Nagata et al., 2012). Sin embargo, es difícil asegurar el efecto señal de la Sac, ya que no solo actúa como tal sino que también es

componente de azúcares estructurales y de reserva. Así la alteración de la expresión de genes como el de la ADP-Glu pirofosforilasa pueden ser debidos al metabolismo (Horacio & Martínez-Noel, 2013).

La evidencia de la función señal de la Sac, ha sido consecuencia de la adición directa del azúcar a las plantas, observándose que los efectos generados por la Sac no pueden ser reproducidos con la adición equimolar de hexosas (Wang et al., 2001; MacGregor et al., 2008; Van den Ende & El-Esawe, 2014). Uno de estos casos es el gen *ATB2* (“bZIP transcription factor gene”) de *A. thaliana*, cuya expresión está asociada a tejidos jóvenes con alto consumo de energía y al tejido vascular, por lo que se sugiere que el papel de *ATB2* es la regulación de genes asociados con la translocación o utilización de metabolitos. Adicionalmente, la luz afectó negativamente la expresión de *ATB2* (Rook et al., 1998). Considerando que la producción de Sac depende de la intensidad luminosa, no es sorpresivo encontrar genes que responden de manera similar a la Sac y la luz.

La función señalizadora de la Sac se ha relacionado con la asimilación y transporte de carbono y nitrógeno. En un estudio realizado en células de hojas de *Beta vulgaris*, se demostró que la administración exógena de Sac disminuye tanto la expresión como la actividad del simportador de Sac/H⁺. En tanto que al administrarse una concentración equimolar de hexosas, la expresión y la actividad de éste transportador no mostró cambios. Además, con el objetivo de descartar que ésta señalización estuviese mediada por la HXK y que fuera evocada por los productos de la hidrólisis de la Sac (Glu y Fru), se añadió manoheptulosa, una heptosa que tiene una función inhibitoria sobre la HXK. El

resultado fue el mismo: disminución en la expresión del transportador, sugiriendo que la Sac está funcionando como señal (Chiou & Bush, 1998).

También se ha encontrado que la Sac interviene en el control de la síntesis de antocianinas (Van den Ende & El-Esawe, 2014), reprime la expresión de genes fotosintéticos, induce la expresión de los genes codificantes para la *NITRATO REDUCTASA*, *ASPARAGINA SINTETASA1*, *PROLINA DEHIDROGENASA1* y el transportador de amonio CitAMT1, además de afectar también a la síntesis de fructanos, que son polímeros de Fru (Tognetti et al., 2013).

En el caso de la síntesis de fructanos, la Sac no solo funciona como sustrato, sino también como regulador y a pesar de que se ha demostrado que otros azúcares, entre ellos la Glu, también poseen un efecto inductor en la síntesis de fructanos, el estímulo observado es mucho menor al provocado por la Sac (Müller et al., 2000). En hojas de trigo, mediante el uso de inhibidores se ha encontrado que para este proceso metabólico particular son requeridas la participación del Ca^{2+} y la posterior inducción de la actividad de las proteínas CDPKs ('calcium-dependent protein kinase') y de la proteína fosfatasa 2A (*PP2A*) (Tognetti et al., 2013).

Además, varios aspectos del desarrollo de la semilla son controlados por Sac. En semillas en desarrollo de *Vicia faba* se ha encontrado que una alta concentración de Sac induce la diferenciación celular y la acumulación de reservas, de manera opuesta a la Glu que promueve la división celular (Weber et al., 1996). En zanahoria, el crecimiento radicular y la dormancia son inhibidos por la Sac (Yang et al., 2004) y estos efectos no pueden ser

reproducidos cuando el tratamiento con Sac es sustituido por un tratamiento con hexosas (Tognetti et al., 2013).

B. Señalización por hexosas

Las hexosas libres provienen mayormente de la hidrólisis del almidón o la Sac (Figura 1; Granot et al., 2013). Las hexosas son los azúcares cuya función señalizadora se ha estudiado con más profundidad (Smeekens, 2000; Ramon et al., 2008). Se ha encontrado que estas moléculas controlan genes involucrados en varios procesos fisiológicos, como la germinación, floración, senescencia, fotosíntesis y respuestas de defensa frente a estrés de tipo tanto biótico como abiótico (Koch, 1996; Gibson, 2005; Rolland et al., 2006; Kunz et al., 2014).

Señalización por glucosa

La Glu es un nutriente universal debido a que posee un papel fundamental en la obtención de energía, el almacenamiento de carbono y la biosíntesis de diversas moléculas estructurales como los componentes de las paredes celulares o polisacáridos que pueden funcionar como reservas de energía.

Además, la Glu controla diversos eventos fisiológicos tales como la respiración, la progresión del ciclo celular, el metabolismo central y secundario, así como los procesos de crecimiento y desarrollo (Koch, 1996; Kim et al., 2004). De estos procesos se destaca el efecto represor que esta hexosa ejerce sobre los genes relacionados con la fotosíntesis como *CAB* (Proteína de unión a clorofila A/B), *CAA* (Anhidrasa carbónica), *SBPase* (sedoheptulosa bifosfatasa), y *RAmy3D* (α -amilasa 3D) (Sheen, 2014; Smeekens & Hellman, 2014).

El papel señal de la Glu, así como los complejos proteicos que requiere para funcionar como tal se han conservado en diferentes organismos como protozoarios, levaduras, vertebrados y plantas, por ello se le considera la molécula señalizadora más antigua (Ramon et al., 2008).

Para dilucidar las vías de señalización por esta hexosa se han empleado moléculas análogas a la Glu como manosa (Man), 3-O-metilglucosa (3OMG), 6-deoxiglucosa (6DOG) y 2-deoxiglucosa (2DOG). De los anteriores, el de mayor uso es la 2DOG debido a que puede ser fosforilado por la HXK pero no utilizada posteriormente en las vías metabólicas, lo que permite distinguir si los cambios en la planta se deben a la señal o a un efecto metabólico (Jang et al. 1997; Gibson et al., 2000; Aguilera-Alvarado & Sánchez-Nieto 2017).

La señal de Glu es percibida y transducida mediante dos mecanismos: percepción directa mediante sensores de Glu o indirectamente a través de una variedad de sensores que lo que perciben es el nivel energético y nutricional de la célula (Moore, 2013; Sheen, 2014).

Recientemente se han integrado estudios farmacológicos, proteómicos, genómicos, celulares y genéticos en *A. thaliana*, lo que ha permitido el descubrimiento del amplio espectro de funciones que presentan los tres principales reguladores de genes a nivel transcripcional en plantas: HXK, SnRK1 y TOR que más adelante se describirán (Moore, 2003; Polge & Thomas, 2007; Xiong & Sheen, 2015). Estos reguladores controlan la expresión de miles de genes en las plantas, los cuales a su vez están involucrados en una gran diversidad de procesos celulares que van desde inducir el crecimiento

celular, la senescencia, la adaptación al estrés y la señalización por hormonas (Sheen, 2014; Aguilera-Alvarado & Sánchez-Nieto, 2017).

Señalización por fructosa

Tanto en plantas como en animales, la función señalizadora de hexosas diferentes a la Glc no ha sido investigada a fondo. Sin embargo, en los últimos años la Fru ha cobrado importancia, debido a que se ha encontrado que para el caso de los animales, la Fru proveniente de la dieta está relacionada con la perturbación de la señalización celular y los síndromes metabólicos como la resistencia a insulina, la obesidad, la diabetes tipo 2 y el aumento en la presión arterial (Rutledge, 2007; Wei et al., 2007).

En el caso de las plantas, mediante el uso del análogo no metabolizable de Fru, la psicosa, se observó un efecto de inhibición del crecimiento de las raíces de la lechuga (Kato-Noguchi, 2000). Este efecto se atribuyó inicialmente a la fructocinasa (FRK), enzima muy afín por Fru e incapaz de utilizar a la Glu como sustrato. Sin embargo, se demostró que aun cuando la FRK está involucrada en la regulación del crecimiento de la planta, esta no posee una función reguladora en la señalización de la Fru (Dai et al., 2002).

Por otro lado, mediante la combinación de dos enfoques experimentales: el análisis genético de mutantes de *A. thaliana* por pérdida de función y la evaluación de mutaciones por ganancia de función celular, se identificó que la vía de señalización por Fru interactúa positivamente con la mediada por el ácido abscísico (ABA) y es antagonizada por la del etileno, esto a través de un factor regulador denominado FRUCTOSE INSENSITIVE1 (FINS1) (Cho & Yoo, 2011). *FINS1* codifica para una Fru-1,6-P fosfatasa (FBP) putativa, una enzima

con actividad cinasa para para formar Fru-6-P (F6P) a partir de Fru-1,6-BP y también con capacidad para funcionar como cinasa que parece participar en la señalización mediada por Fru. Las mutantes en *Atcfbp-1/fins1* presentaron reducción en la velocidad de fotosíntesis y los niveles de Sac y un aumento en los niveles de almidón (Lee et al., 2008). Además, el análisis por qPCR de la expresión de genes relacionados con la fotosíntesis sugiere que la señalización por Fru es mediada por un único sensor, desconocido aún, y que luego de ser procesada la señal, la vía de señalización por Glu es la que continúa (Cho & Yoo, 2011). Aún se requiere mayor investigación para dilucidar como se percibe la señal de Fru a través de FINS1 y como se amplifica.

C. Señalización por trehalosa-6P (T6P)

La T6P es un disacárido no reductor que se sintetiza a partir de UDP-Glu y Glu-6-P (G6P) mediante la actividad de la trehalosa-6-fosfato sintasa (TPS). La T6P es sustrato de la trehalosa-6-fosfato fosfatasa (TPP) que hidroliza el grupo fosfato para producir trehalosa (Tre). Tanto la T6P como la Tre se encuentran en pequeñas cantidades en las plantas, donde tienen la función de coordinar el metabolismo con el crecimiento de la planta (Paul et al., 2008; Iturriaga et al., 2009; Granot et al., 2013).

En el genoma de *A. thaliana* existen familias de genes relacionados con la TPP y la TPS. Para el caso de la familia TPS, ésta se compone de 11 genes, los cuales, con base en su similitud con las TPS de levadura, se subdividen en Clase I (*AtTPS1-4*) y Clase II (*AtTPS5-11*). Ambas clases están representadas en los genomas de las algas clorofitas y plantas sin flor, por éste motivo se cree que los genes de plantas codificantes para TPS son muy antiguos,

posiblemente datan de una fecha anterior a la divergencia de los linajes de clorofitas y estreptofitas (Iturriaga et al., 2009). Cabe destacar que los genes de la Clase I codifican para isoformas inusuales de TPS.

Se ha sugerido que las enzimas codificadas por los genes de la Clase II de TPS pueden monitorear los niveles de T6P, actuando como sensores de este carbohidrato, percibiendo la disponibilidad del mismo y activando respuestas tejido-específicas de acuerdo al nivel de T6P (Iturriaga et al., 2009). Las mutantes *tps1* de *A. thaliana* expresan un fenotipo letal lo que sugiere que el nivel de T6P tiene un papel clave en la activación de la señal de desarrollo. Además, durante el desarrollo de las semillas de las mutantes *tps1* se acumulan permanentemente grandes cantidades de gránulos de almidón en los plastidios en comparación con las plantas silvestres, en donde la acumulación es transitoria. Esto, sumado al endurecimiento de las paredes celulares de las plantas mutantes sugiere que el gen codificante para la TPS (*AtTPS1*) puede tener una función en la coordinación del metabolismo celular con la biosíntesis de la pared celular y la división celular durante el desarrollo del embrión (Gómez et al., 2006; Wahl et al., 2013).

Otra función esencial que se ha encontrado para este gen en *A. thaliana* es la de promover la transición de la fase vegetativa a la floral. En las plantas mutantes *tps1* se observó que el tratamiento con dexametasona -promotor de floración- permitió el desarrollo de las mutantes hasta la madurez de la misma forma que las plantas silvestres y que la floración en dichas mutantes dependía de la presencia de dexametasona (van Dijken et al., 2004). Otra estrategia que se utilizó para comprobar la función de la enzima TPS1 fue el silenciamiento de

la expresión del gen *tps1* utilizando un microRNA artificial, lo que llevó a una reducción entre el 25 y 30 % de los niveles de T6P, así como un retraso en la floración de éstas plantas, confirmando la importancia de la proteína TPS1 y de T6P para la transición a la fase floral (Wahl et al., 2013).

En el caso de los genes codificantes para TPP, un análisis extenso de algunos genes codificantes para TPP de *A. thaliana*, así como de sus productos génicos han demostrado que esta familia de genes proviene de una duplicación completa del genoma y mediante la producción heteróloga de éstas proteínas en *S. cerevisiae* se encontró que poseen aminoácidos conservados en su dominio catalítico que se cree, pueden relacionarse con una función esencial regulando los niveles de T6P en las plantas (Vandesteene et al., 2012).

Adicionalmente, los niveles de T6P se ven influidos por los niveles de Sac. Esto se comprobó en un experimento donde se realizaron las mediciones, utilizando un método analítico muy sensible (en el rango de femtomoles a picomoles), de diferentes tejidos de *A. thaliana* cultivadas en medio con diferentes concentraciones de Sac, donde además se monitoreó la actividad de la AGPasa tanto en plantas silvestres como en mutantes en la síntesis de almidón (*pgm*). Los resultados mostraron que el contenido de T6P varía de acuerdo a la presencia de Sac, siendo su relación tal que al suministrar Sac a una planta luego de un periodo de deficiencia de esta azúcar, la concentración de T6P aumenta considerablemente. Además, las plantas fueron sometidas a diferente periodos de oscuridad con la finalidad de que utilizaran el almidón para cumplir sus funciones metabólicas y de igual manera se monitoreo la cantidad de T6P, encontrando que la re-iluminación de las plantas después de un periodo de

oscuridad llevó a un aumento en el contenido de T6P y que al prolongar más el periodo de oscuridad se produjo un aumento en T6P coincidente con la activación de la AGPasa y el incremento de la concentración de almidón (Lunn et al., 2006).

Otra evidencia de la relación entre la T6P y la Sac, se encontró en embriones germinados en condiciones de deficiencia de una fuente de carbono. En dichos embriones se observó que la concentración de T6P era pequeña pero al suministrar Sac, la cantidad de T6P se elevó de manera muy rápida. Esta relación ha sido analizada también en tejidos fuente de nutrimentos, donde se encontró que la T6P es quién regula durante el día el balance entre el consumo y el almacenamiento de carbohidratos; en tanto que durante la etapa de oscuridad regula la degradación de almidón para que el tejido lleve a cabo sus funciones básicas (Figuroa & Lunn, 2016). Debido a lo anterior se ha planteado que los niveles de T6P podrían usarse como indicador del nivel de Sac en la célula (Lunn et al., 2006).

Por otra parte, también se ha observado que el incremento de T6P coincide con el momento exacto del día en el que las proteínas CO (“CONSTANS”), reguladas por luz y por el ciclo circadiano, inducen la expresión de la proteína FT (“FLOWERING LOCUS T”), la cual funciona como un promotor de la transición de la fase vegetativa a la floración (Imaizumi et al., 2005; Suarez-Lopez et al., 2001; Valverde, 2004). En contraste, se encontró que la inducción de la expresión de la proteína FT en las plantas mutantes *tps1* fue inhibida, lo que apoya la idea de que la vía de señalización de la T6P interviene con la vía

del fotoperiodo para así, regular la inducción de la proteína FT que a su vez lleva a la floración (Wahl et al., 2013).

Para determinar si la vía de señalización por T6P interactúa con vías distintas a la del fotoperiodo, se evaluó la concentración de éste disacárido en el meristemo apical (SAM), ya que éste órgano floral no tiene capacidad alguna de percibir las variaciones del fotoperiodo, además de que en él ocurre la interacción de varias vías que controlan el tiempo de floración para regular un conjunto de genes, cuya expresión es esencial para la transición a la fase reproductiva de la planta (Srikanth & Schmid, 2011). En este órgano se detectó el mismo patrón de concentración de T6P que se observó en las hojas, lo que indica que TPS1 y T6P son reguladores importantes de la transición a la fase reproductiva. Al monitorear la expresión de genes involucrados en la expresión de SPL (“SQUAMOSA promoter binding protein-like”) se encontró que la señalización por T6P controla la expresión de los genes *SPL3*, *SPL4* y *SPL5* en el SAM por la vía del miRNA156 y en parte independientemente de ésta.

También se ha propuesto que la enzima AtTPS1 está involucrada en la vía de señalización de Glu, debido a que plántulas transgénicas que sobreexpresan la TPS1 de levadura muestran un fenotipo de insensibilidad a Glu y ABA, similar al encontrado en las mutantes *gin2-1* que carecen de HXK1 (Moore, 2003; Rolland et al., 2006).

D. Señalización por oligogalacturónidos (OGs)

La pared celular de las plantas tiene una función mecánica y protectora, así mismo, éste órgano actúa como una matriz extracelular que interactúa con las proteínas de la superficie celular (Cosgrove, 1997), además de contener

diversas enzimas y moléculas biológicamente activas que poseen la capacidad de modificar las propiedades físicas de la pared celular en tiempos muy cortos (Taíz y Zeiger, 1998). Unas de estas moléculas con actividad biológica son las oligosacarinas (Albersheim et al., 1992), oligosacáridos generados por la degradación de los polisacáridos que componen la pared celular, y que están asociados al desarrollo natural y de defensa de las plantas (Creelman & Mullet, 1997).

Una de las oligosacarinas más estudiadas son los oligogalacturónidos (OGs), formados por residuos galacturónidos unidos por enlaces α -1,4 y generados a partir de la degradación parcial de los polisacáridos pécticos, mayormente del homogalacturonano (HG) sin metilaciones, que es el principal componente de la pectina que conforma la pared celular vegetal (Gramegna et al., 2016). Esta degradación puede ser consecuencia de acción de enzimas pécticas provenientes de la propia planta, de microorganismos u otros organismos como los insectos (Albersheim et al., 1992; Ferrari et al., 2013). Es por ello que los OGs son considerados como la señal que desencadena la respuesta de defensa de las plantas (G De Lorenzo et al., 1994; Ferrari et al., 2013), tales como la acumulación de especies reactivas de oxígeno (ROS), la activación de MAPKs, la inducción de glucanasas y quitinasas, así como la reprogramación de la expresión de genes involucrados en la inhibición de las respuestas reguladas por auxinas (Denoux et al., 2008; Galletti et al., 2011; Savatin et al., 2011; Savatin et al., 2014).

Por lo anterior, a los OGs también se les reconoce como patrones moleculares asociados a daño ("DAMPs"). De hecho, tratamientos con OGs disparan una

respuesta similar a las obtenidas por PAMPs (Patrones Moleculares Asociados a Patógenos) (De Lorenzo et al., 2011; Savatin et al., 2011). Adicionalmente, los OGs poseen una naturaleza aniónica, lo que limita en gran medida su movilidad por el apoplasto de la planta y les otorga la propiedad de que su actividad como señal de daño se limite a un área cercana a la herida (Baydoun & Fry, 1985).

¿Y cómo se reconocen estos compuestos? El mecanismo de percepción de OGs no se conoce completamente, sin embargo, la cinasa asociada a pared celular de *A. thaliana* (AtWAK1) ha sido identificada como un receptor de OGs (Brutus et al., 2010). Esta enzima es una cinasa perteneciente a una familia de 5 miembros (WAK 1-5) y se ha encontrado que la pérdida de función en los genes *wak* es letal para las plantas (Kohorn & Kohorn, 2012). De todas las proteínas de la familia, sólo WAK1 es regulada en respuesta a OGs, además de ser inducida por daño celular (Denoux et al., 2008; Wagner & Kohorn, 2001). Incluso se ha observado que plantas sobreexpresoras de WAK1 presentan mayor resistencia a microorganismos fitopatógenos, como *Botrytis cinerea* (Brutus et al., 2010), demostrando que ésta enzima tiene un papel esencial en la señalización por OGs.

II. Percepción de la señal por azúcares a través de las enzimas SnRK1, TOR y HXK

Una vez que se da la señal por azúcares hay al menos tres enzimas que participan en la percepción, procesamiento y/o amplificación de esta señal en el citoplasma: La cinasa de proteínas SnF1/AMPK o SnRK1, que percibe la escasez de azúcares; la proteína inhibida por rapamicina o TOR y la HXK, éstas últimas perciben la abundancia de nutrientes o azúcares, respectivamente. A continuación se describe cada una de ellas.

A. SnRK1

SnRK1 se refiere al conjunto de cinasas pertenecientes a la superfamilia de proteínas-cinasas (PK) que también incluye a las cinasas dependientes de calmodulina (CaMKs) de los animales y las cinasas dependientes de calcio (CDPKs) de las plantas (Hardie, 1999). SnRK1 es el homólogo en plantas de la cinasa no fermentadora de *Sac 1* (SNF1) presente en las levaduras y de la proteína cinasa activada por AMP (AMPK) que poseen los animales (Halford et al., 2003), con cerca del 50 % de similitud en su secuencia de aminoácidos y hasta 65 % de similitud en su dominio cinasa (Polge & Thomas, 2007), por lo que se cree que puede llevar a cabo una función similar a la que realiza en estos organismos.

La cinasa SnRK1 típicamente funciona como un heterotrímero que requiere al menos una subunidad α -catalítica, en el caso de *A. thaliana* KIN10 o KIN11 que se encuentra altamente conservada entre Snf1 de levadura y AMPK α de animales, y las subunidades regulatorias β y γ . Estas últimas se encuentran altamente conservadas entre los complejos SnRK1/SNF1/AMPK debido a que

intervienen en los procesos de reconocimiento de sustratos, localización subcelular, así como en la regulación de la actividad del complejo (Ghillebert et al., 2011). Por otro lado, se sabe que la actividad catalítica del complejo depende de la fosforilación específica de las subunidades α -catalíticas en las treoninas Thr175 (α_1) o Thr176 (α_2), ubicadas en el asa T del complejo (Sugden et al., 1999; Shen et al., 2009); y además de esta regulación se ha demostrado que la T6P inhibe alostéricamente a SnRK1 (Zhang et al., 2009; Martínez-Barajas et al., 2011).

Las dos subunidades catalíticas de SnRK1 en *A. thaliana*: KIN10 y KIN11 son proteínas cinasas que actúan como reguladores centrales de la expresión de genes en respuesta a condiciones de estrés o situaciones de privación de Glu, modificando la transcripción de más de 1000 genes con la finalidad de restablecer la homeostasis en la planta, promoviendo el catabolismo y reprimiendo procesos de consumo de energía (Lopez-Paz, 2007; Baena-González et al., 2007; Baena-González & Sheen, 2008; Baena-González, 2010; Carvalho et al., 2016). De manera adicional, estudios recientes han sugerido que la señalización mediada por SnRK1 tiene una participación crucial en las interacciones de las plantas con patógenos virales, bacterianos, hongos, así como con herbívoros (Hulsmans et al., 2016).

Desde las primeras etapas del desarrollo de la planta, SnRK1 tiene gran influencia. Mutaciones de pérdida de función en los genes que codifican para las subunidades catalíticas del complejo SnRK1 conducen a la muerte de las plantas desde la etapa embrionaria. En arroz, mediante la obtención de mutantes *snrk1a* y *snrk1b* se demostró que plantas que no expresan estos

genes homólogos a KIN10 presentan una germinación retardada y un crecimiento deficiente (Lu et al., 2007; Cho et al., 2012).

Debido a la dificultad que representa la obtención de líneas mutantes con una nula expresión de SnRK1, recientemente se ha recurrido al sistema de RNA artificial interferente (amiRNA) inducible para lograr un silenciamiento completo de los genes codificantes para SnRK1 (Nukarinen et al., 2016). Las plantas silenciadas obtenidas se sometieron a condiciones de baja energía y se analizó el fosfoproteoma, en el cual se encontraron cambios en el perfil de fosforilación de proteínas del cloroplasto involucradas en la regulación de la fotosíntesis, indicativo de que SnRK1 regula los procesos de producción de energía y consumo de energía (Nukarinen et al., 2016). Adicionalmente a la regulación de estos procesos, mediante el estudio del fosfoproteoma de líneas de *A. thaliana* que poseen mutaciones en SnRK1 se demostró que este complejo también regula la expresión de genes relacionados al estrés como es el caso de la inundación (Cho et al., 2016).

También se observó que la reducción en los transcritos y la actividad cinasa de SnRK1 afectó en mayor medida a la proteína ribosomal 6S (RPS6), misma que es uno de los principales blancos de fosforilación del complejo TOR, sugerente de la existencia de antagonismo entre ambas vías de señalización (Nukarinen et al., 2016; Baena-González & Hanson, 2017)

Finalmente, se conoce que la vía de señalización por SnRK1 es bloqueada por la presencia de azúcares, en especial por aquellos que han sido fosforilados, como es el caso de la T6P. Sin embargo, aún se desconoce cómo los azúcares modifican a este complejo (Baena-González & Hanson, 2017).

B. TOR (“Target of Rapamycin”)

TOR es una cinasa atípica de Ser/Thr que pertenece a la familia de PIKK (“phosphatidylinositol kinase-related kinases”). En las plantas, TOR se encuentra en complejos que le permiten regular el crecimiento celular en respuesta a cambios en las condiciones ambientales, como la cantidad y calidad de los nutrientes (Glu, disponibilidad de Nitrógeno, energía), hormonas, estrés, etcétera y cuando éstas condiciones son favorables, la vía de señalización mediada por TOR promueve el crecimiento de la planta mientras que reprime procesos catabólicos como la autofagia (John et al., 2011; Xiong & Sheen, 2014).

TOR fue identificada por primera vez en la levadura *S. cerevisiae* mediante el aislamiento de mutantes capaces de resistir a la presencia de rapamicina, una lactona macrocíclica de origen bacteriano que actúa como un potente inhibidor de la señalización vía TOR (Schmelzle & Hall, 2000; Schieke & Finkel, 2007), misma que le otorgó el nombre al complejo en el cual la cinasa tienen un papel crucial (John et al., 2011).

En *A. thaliana* existe solamente un gen llamado *AtTOR*, el cual es crítico para el desarrollo de la planta y posee una alta similitud con su homólogo en humanos, especialmente en el dominio cinasa (75 % de similitud), lo que sugiere que estas proteínas poseen propiedades y sustratos similares (Menand et al., 2002; Xiong et al., 2013).

La proteína TOR de *A. thaliana* está compuesta por 2,481 aminoácidos cuyo extremo N-terminal posee una serie de repeticiones HEAT, que son motivos proteicos en forma de hélice relacionadas con las interacciones proteína-

proteína y que están seguidas por un dominio de fosfoinositol-3 cinasa (“PI3K like”) altamente conservado entre especies (Thomas *et al.*, 2004; John *et al.*, 2011; Dobrenel *et al.*, 2016).

En animales y levaduras se han identificado dos complejos con TOR, llamados TORC1 y TORC2. Algunos componentes proteicos de dichos complejos son compartidos mientras que otros varían, lo que les permite controlar diversos procesos celulares como la autofagia, la traducción de proteínas, la biogénesis de los ribosomas y la dinámica de la actina mediante la fosforilación de otras proteínas (Wullschleger *et al.*, 2006).

En el caso de las plantas, la composición exacta del complejo TOR no se ha elucidado por completo, sin embargo, mediante la comparación de secuencias de *Clamydomonas reinhardtii* con *A. thaliana* se han identificado efectores río abajo y componentes similares al complejo TOR de mamíferos o mTORC1, entre los que destacan los sitios de unión a RAPTOR (RAPTOR1/RAPTOR2), la cinasa S6 ribosomal (S6K1/S6K2) y la proteína de unión del factor de traducción 4E (4E-BP) y (LST8-1/LST8-2) (“Lethal with SEC13 protein 8”) (Turck *et al.*, 2004; Anderson, 2005; Deprost *et al.*, 2005; Ma & Blenis, 2009; Xiong & Sheen, 2012). Debido a la presencia de estos elementos y a experimentos de sobreexpresión transitoria, se predice que el complejo TORC1 de *A. thaliana* podría estar compuesto por la cinasa TOR unida al menos por las proteínas RAPTOR y LST8, en donde la primera se une a las repeticiones HEAT y la segunda interacciona con el dominio de cinasa, lo que sugiere que podría funcionar de manera similar al complejo TOR de levaduras y animales

(Xiong et al., 2013; Xiong & Sheen, 2015; Dobrenel et al., 2016; Roustan et al., 2016).

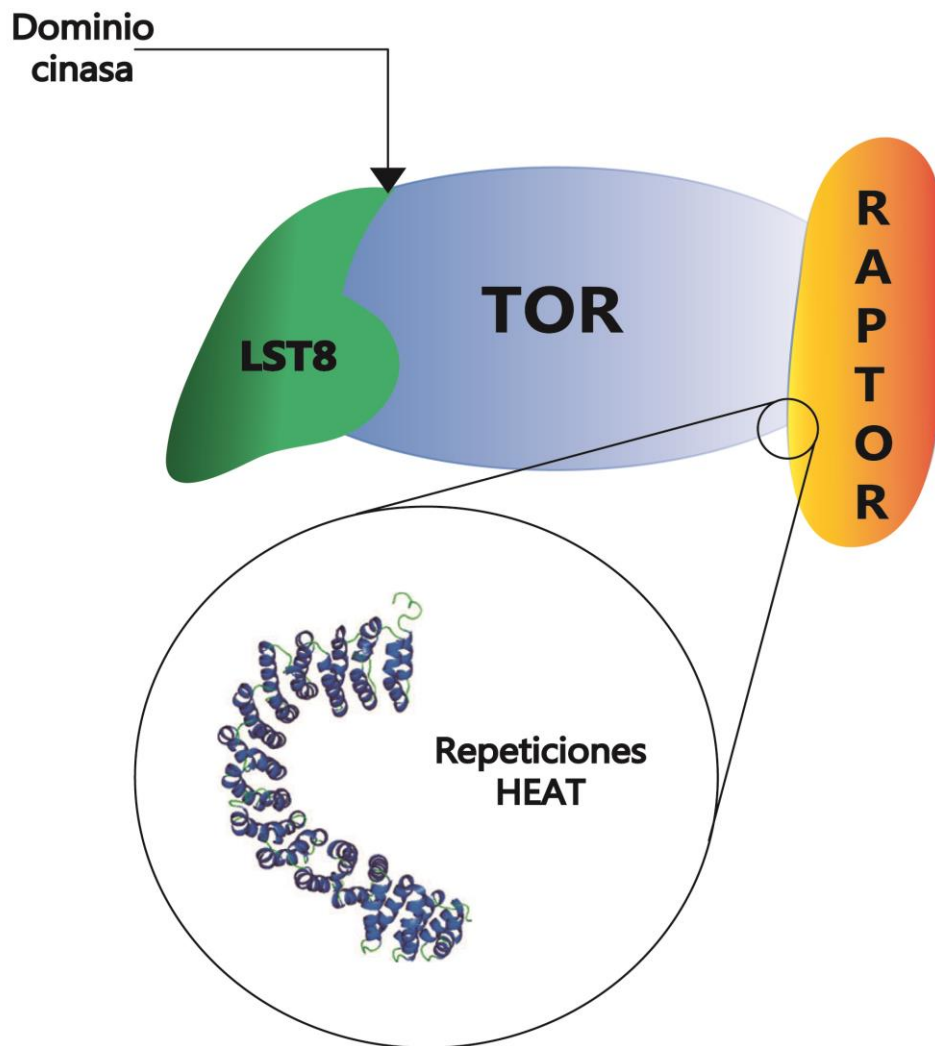


Figura 3. Esquema de la interacción entre los dominios del complejo TOR en plantas y las proteínas con las que se ha encontrado asociación hasta ahora: RAPTOR y LST8 a través de sus dominios cinasa y un dominio de repeticiones HEAT.

Sin embargo, en el genoma de organismos fotosintéticos no se ha encontrado evidencia de la existencia de un complejo TORC2 similar al de mamíferos y levaduras, más no se puede descartar la posibilidad de que las plantas posean un equivalente funcional a TORC2 pero que sus componentes sean distintos de los caracterizados hasta ahora (Xiong & Sheen, 2014).

Los efectores río abajo de la cinasa TOR han sido estudiados con la finalidad de conocer los componentes asociados a la vía de señalización por TOR y la función que desempeñan en ella. Una forma de investigar sobre estos componentes es el estudiar el comportamiento de TOR en presencia de su inhibidor, la rapamicina. Sin embargo, las plantas son menos sensibles a la rapamicina respecto a los mamíferos y las levaduras, se necesitan 1-10 μM de este inhibidor para afectar el crecimiento y el desarrollo de *A. thaliana* (Xiong & Sheen, 2012), mientras que las levaduras requieren una concentración de 220 ηM (Alvers et al., 2009) y a pesar de que en los mamíferos esta sensibilidad varía, se sabe que para el caso de una típica célula blanco de la rapamicina como son los linfocitos T-citotóxicos se requiere una concentración de 10 ηM o menos para que se observe un efecto inhibitorio sobre TOR (Morice et al., 1993).

Otra estrategia para estudiar la vía de señalización por TOR ha sido la producción de líneas de plantas que poseen un sistema de RNAi inducible por etanol o estradiol, de manera que se pueden observar las modificaciones genotípicas y fenotípicas que generan la disminución o eliminación de la expresión del gen *AtTOR* pero evitando la letalidad que provoca la falta de expresión de este gen en la etapa embrionaria (Deprost et al., 2007; Caldana et al., 2013; Xiong & Sheen, 2014).

De manera adicional, se ha observado que la eliminación experimental de la señalización por TOR con sus componentes río abajo como RAPTOR1, RAPTOR2, LST8-1 y RPS6A/B produce un retraso en el crecimiento vegetativo

y un desarrollo anormal de las flores (Anderson, 2005; Deprost et al., 2005; Moreau et al., 2012; Ren et al., 2012).

La señalización por TOR también controla de manera muy estrecha a los genes involucrados en la modificación de la pared celular, así como la elongación de la misma. Se ha demostrado que la ruptura de la vía de señalización provoca fuertes defectos en el desarrollo de los pelos radicales y las raíces tanto primaria como secundarias (Caldana et al., 2013).

Zhang y colaboradores (2016) encontraron una relación entre la vía de señalización por TOR y la vía de señalización por los brasinoesteroides. Esta relación está mediada por un factor transcripcional llamado BZR1, que induce la elongación del hipocótilo en las plantas y cuya estabilidad es dependiente de la disponibilidad de Glu. Ellos identificaron a TOR como complejo encargado de señalar para llevar a cabo la degradación de BZR1 en déficit de Glu, posiblemente por un mecanismo de autofagia y de esta manera, controlar la elongación del hipocótilo.

Por otro lado, la vía de señalización por TOR no sólo afecta el crecimiento de los tejidos de la planta, también se ha demostrado que juega un papel importante en la regulación de la fotosíntesis (disminuyéndola) y el metabolismo de la clorofila (aumentando su degradación). Estas condiciones fisiológicas van acompañadas de una acumulación de grandes cantidades de almidón, azúcares solubles y aminoácidos, lo que sugiere que TOR también participa en el proceso de síntesis, almacenamiento y distribución de nutrientes en la planta. Además, es interesante el fenotipo de senescencia que presentan las líneas de *Arabidopsis thaliana* sensibles a rapamicina (BP12), lo que

demuestra que TOR retrasa la etapa de la senescencia en las plantas alargando así, su tiempo de vida (Deprost et al., 2007; Ren et al., 2012; Caldana et al., 2013). Sin embargo, se desconoce cuál es el mecanismo por el que TOR estimula la fotosíntesis y cómo se relaciona con la vía SnRK1 que percibe la privación de nutrientes.

C. Hexocinasa

La HXK es una enzima conocida por su función esencial en el primer paso de la glucólisis, sin embargo, también es capaz de funcionar como sensor de Glu dentro de la vía de señalización por azúcares en las plantas (Jang et al., 1997; Moore, 2003; Yanagisawa, Yoo, & Sheen, 2003; Rolland et al., 2006; Cho et al., 2006; Cho et al., 2009; Karve et al., 2010). A continuación se describen ambas funciones.

Función catalítica de las hexocinasas

Las HXKs (EC 2.7.1.1) son enzimas que catalizan la fosforilación dependiente de ATP del carbono 6 de hexosas como Glu, Fru y manosa (Man). En las plantas no se han encontrado glucocinasas (GLK), por lo que la Glu es únicamente fosforilada por las HXKs, indicativo de que éstas deben encontrarse en la mayoría, si no es que en todas las células vegetales (Granot et al., 2013; Van Schaftingen, 2013).

Los productos de la actividad de las HXKs son fundamentales en el metabolismo, por ejemplo, la G6P participa en varias vías metabólicas como son la glucólisis, la biosíntesis de Suc, almidón, azúcares glicosilados y Tre así como en la vía oxidativa de las pentosas fosfato (OPP) (Granot, 2008). Además

la G6P es una de las moléculas diana que está en la confluencia de varias vías metabólicas a las que relaciona.

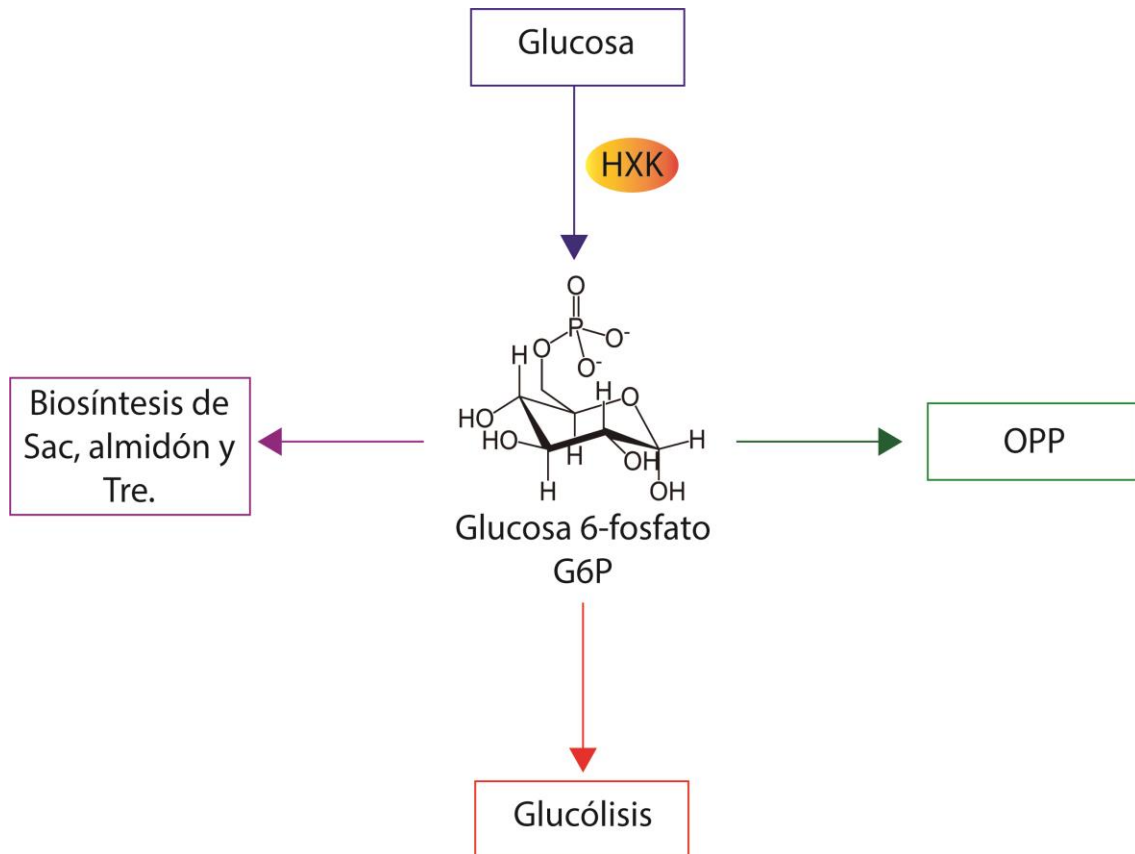


Figura 4. Vías en las que participa la G6P. OPP, Vía oxidativa de las pentosas fosfato; Sac, Sacarosa; Tre, Trehalosa; HXK, hexocinasa.

Hexocinasas en plantas

Las HXKs de plantas se han estudiado desde principios de los años 50 en una gran variedad de especies, entre las que destacan el germen de trigo, papa, hojas de espinaca, chícharos y en semillas de avena (Bonner & Millerd, 1951; Saltman, 1953). Esos estudios incluían la determinación de la actividad enzimática en diferentes compartimentos celulares y la obtención de los parámetros cinéticos. Recientemente, se han caracterizado bioquímicamente

las HXK recombinantes completas, mutantes puntuales o en versiones truncas, que se han producido plantas mutantes por sobreexpresión o carentes de las HXKs, para determinar los fenotipos que se producen, la localización subcelular de la enzima, su función sensora o bien su estructura cristalográfica (Karve et al., 2010; Aguilera-Alvarado & Sánchez-Nieto, 2017). La mayor parte de estos estudios se han realizado en *A. thaliana*, lo que ha producido una gran cantidad de información acerca de las características funcionales de la enzima y su localización (Moore, 2003; Cho et al., 2009). Aunque también hay estudios en algunas especies vegetales de importancia económica como el maíz, el arroz, el jitomate y la planta de té (Jang et al., 1997; Cho et al., 2006; Gharbi et al., 2007; Cho et al., 2009; Zhang et al., 2014; Li et al., 2017).

Clasificación de las Hexocinasas de plantas

El análisis filogenético de las secuencias de aminoácidos de las HXK de plantas ha demostrado que son proteínas evolutivamente muy conservadas y que pertenecen a familias multigénicas (Claeyssen & Rivoal, 2007; R. Karve et al., 2010). Por ejemplo, *A. thaliana* posee 6 HXKs, tres con actividad catalítica AtHXK1, AtHXK2 y AtHXK3, de las cuales AtHXK1 y AtHXK3 tienen actividad de sensores de Glu, ambas localizadas en mitocondria y cloroplasto, respectivamente. Las otras tres proteínas a pesar de tener una secuencia de aminoácidos similar a las HXKs carecen de actividad catalítica y por ello fueron denominadas HKL ('Hexokinase-like') (Moore, 2003; Karve et al., 2008). Se sabe muy poco acerca de la función de las HXL en plantas, aunque la mutante nula de AtHXL1 sugiere que la proteína tiene la capacidad de asociarse a la Glu y funciona como regulador negativo del crecimiento de la planta afectando

la respuesta a Glu y auxinas de una forma independiente a la vía de señalización de Glu que ocurre a través de AtHXK1 (Karve & Moore, 2009).

De nueva cuenta, al hacer uso del análisis de las secuencias de aminoácidos de las HXKs de mamíferos, levaduras y plantas se evidenció que algunas HXKs poseen en su región N-terminal un péptido hidrofóbico de anclaje a membranas altamente conservado, lo que llevó a agruparlas en 4 tipos: A, B, C y D (Olsson et al., 2003; Nilsson et al., 2011).

Las HXK tipo A, que poseen un péptido de tránsito al cloroplasto (Wiese et al., 1999), las HXK tipo B, las cuales poseen un dominio hidrofóbico de anclaje a la mitocondria, aunque algunas de estas también tienen una secuencia señal de localización nuclear (Olsson et al., 2003; Cho et al., 2006; Kandel-Kfir et al., 2006; Balasubramanian et al., 2007; Zhang et al., 2014). Las HXKs tipo C no poseen ningún péptido que las dirija hacia algún compartimento celular en específico, son de localización citosólica (Cheng et al., 2011), aunque también se ha sugerido que podrían encontrarse en el núcleo (Kim et al., 2016). Finalmente, las tipo D que son HXKs que poseen un péptido de anclaje a la mitocondria pero distinto al de las HXK tipo B y no poseen la capacidad de translocarse al núcleo como es el caso de las HXK tipo B (Nilsson et al., 2011).

Por último, aun cuando se ha generado una gran cantidad de información acerca de la actividad catalítica y sensora las HXK en las plantas, se sabe muy poco acerca de su estructura. A diferencia de otros organismos como levadura y humano (Rosano et al., 1999; Kuser et al., 2000), la estructura cristalográfica de alguna HXK de plantas no había sido resuelta. Fue hasta el año 2015

cuando se logró obtener el primer cristal de la HXK1 de *A. thaliana* (Feng et al., 2015).

Se encontró que esa HXK está compuesta por dos dominios: uno grande y uno pequeño unidos por una serie de bisagras flexibles (Figura 5A) formando una estructura “tipo pinza” con una conformación abierta para favorecer la unión del sustrato. Los sitios de unión a la Glu se encuentran en las bisagras que unen a ambos dominios, en tanto que los sitios de unión de ATP se encuentran en ambos dominios y cambian cuando la enzima se une a Glu (Figura 5B), lo que sugiere que el cambio conformacional inducido por el sustrato es requerido para que se favorezca la unión del ATP (Feng et al., 2015). En mamíferos, la HXK IV también une primero a la Glu y posteriormente une al ATP para llevar a cabo la catálisis (Van Schaftingen, 2013). El cambio conformacional que se produce en el dominio pequeño de la HXK cuando se une Glu es de rotación de 20° (Figura 5C) (Feng et al., 2015).

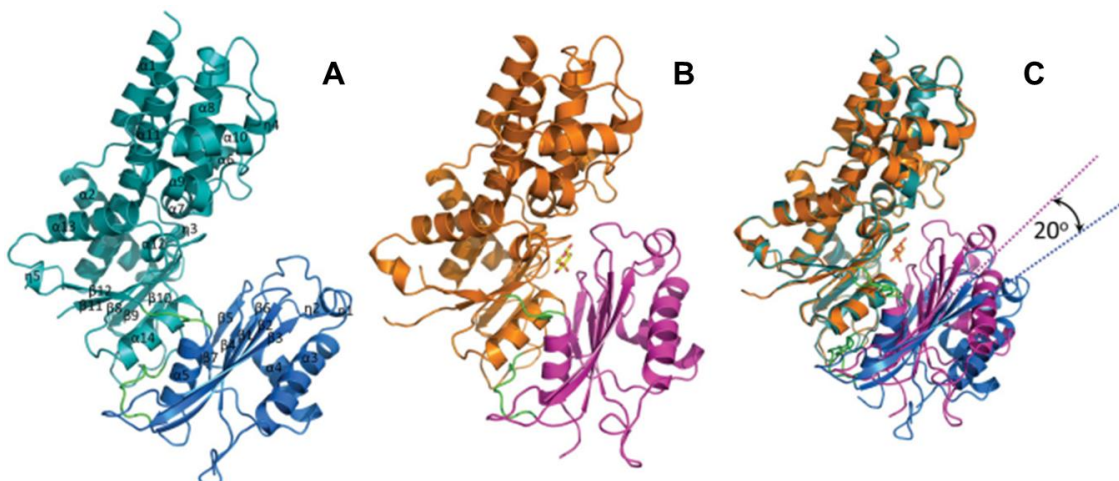


Figura 5. Estructura del cristal de AtHXK1 libre y unida a sustrato. (A) AtHXK1 libre, sin sustratos, representada en forma de listones. (B) Estructura de AtHXK1 unida a Glu en una representación de listones. (C) Comparación de las

versiones libre y unida a Glu de AtHXK1 con superposición en su dominio mayor. Modificado de Feng et al., 2015.

La importancia de la resolución de la estructura del cristal de AtHXK1 recae en que ayudó a dilucidar el mecanismo de unión de la Glu a la proteína, esto gracias a la comparación de la estructura de AtHXK1 con y sin Glu. El análisis del cristal llevó a comprender la importancia de los residuos necesarios para la catálisis (G104) y (S117), para la unión del ATP y la transferencia del grupo fosfato, respectivamente (Feng et al., 2015).

Función sensora de las hexocinasas

La función sensora de las HXKs se ha encontrado en levaduras, plantas y animales, diversidad que demuestra su importancia para la regulación de procesos celulares, así como su conservación evolutiva (Moore, 2003; Karve et al., 2008).

S. cerevisiae posee tres enzimas capaces de fosforilar a la Glu: HXK1, HXK2 y GLK1. De estas, sólo la SchHXK2 tiene una función sensora, ya que es capaz de reprimir la expresión de los genes *hvk1*, *hvk2*, *glk1* y *suc2* de acuerdo a la concentración de Glu del medio (Moreno & Herrero, 2002).

En abundancia de Glu, SchHXK2 forma un complejo ternario de represión de genes junto a Mig1 y Med8. Mig1 es una proteína que posee un dominio dedo de zinc que le permite interactuar directamente con el DNA. Esta proteína a su vez interactúa con otras dos proteínas, Ssn6 y Tup1, que funcionan como co-represores al asociarse a Mig1. En concentraciones elevadas de glucosa, SchHXK2 también interactúa con Med8, una proteína del complejo mediador e

impide la transcripción de genes; mientras que a bajas concentraciones de Glu, Med8 se mantiene asociada al DNA pero no a SxHXK2, por lo que Med8 puede interaccionar con otras proteínas del complejo mediador a las que está asociada la RNA Pol II permitiendo la transcripción de genes (Moreno & Herrero, 2002; Gancedo, 2008).

Por otro lado, en animales, el aumento en G6P por la actividad de hHXKII, lleva a la modificación de la expresión de genes debido a la migración de MondoA:Milx, un factor de transcripción que presenta afinidad a ciertos elementos de los genes de respuesta a azúcares (Stoltzman et al., 2008). En este caso, la HXK no está funcionando como sensor, sin embargo, su actividad es necesaria para inducir un cambio en la expresión de genes, vía de señalización por azúcares que se denomina metabólica o glicolítica (Jang et al., 1997; Xiao et al., 2000).

En plantas, las HXKs tienen un papel importante en regular la expresión de genes en respuesta a azúcares, participando directa o indirectamente en dos vías: la vía de señalización por Glu, también conocida como vía dependiente de HXK, y en la vía glicolítica de señalización que es independiente de la percepción directa por la HXK (Xiao et al., 2000). Sin embargo, la vía a la que se le ha prestado mayor atención es la dependiente de la HXK y esta es la que se describe.

La dificultad del estudio de la función sensora de la HXK recae en la dualidad de función de esta enzima, puesto que no se puede estudiar exclusivamente una función sin que la HXK esté llevando a cabo la otra. Para discernir entre las dos funciones de la HXK se han realizado estudios desde un enfoque

farmacológico que involucran análogos no metabolizables, es decir, moléculas que pueden funcionar como sustrato de la HXK pero que no pueden seguir con la vía glicolítica, lo que indica que las señales que provoquen estos análogos son estrictamente no relacionadas con el metabolismo de carbohidratos (Aguilera-Alvarado & Sánchez-Nieto, 2017). Las moléculas que se han utilizado comúnmente son 2DOG (2-deoxiglucosa), Man (Manosa), 3OMG (3-O-Metilglucosa) y 6DOG (Pego et al., 1999; Maurel et al., 2004; Alvers et al., 2009), encontrando que pueden funcionar como sustrato de la HXK, a excepción de la 6DOG, que realiza la fosforilación formando respectivamente: 2DOG6P, Man6P y 3OMG6P, aunque de éste último la fosforilación es mínima, por lo que se considera como una molécula que no funciona como sustrato de la HXK, moléculas que provocan cambios en la expresión de genes relacionados a carbohidratos que no son producidos por la vía glicolítica (Aguilera-Alvarado & Sánchez-Nieto, 2017).

Mediante un enfoque de Biología Molecular se ha demostrado la independencia de la función catalítica de la HXK con su papel como sensor de Glu se demostró mediante experimentos de complementación teniendo como fondo genético a la planta *A. thaliana gin2-1* (insensible a glucosa), la cual carece de la proteína AtHXK1, con HXK que poseen mutaciones en residuos esenciales para la catálisis de la enzima: S117A, residuo esencial en la unión del ATP y G104D, que evita la transferencia del fosfato (Moore, 2003; Granot, 2008b). Las plantas silvestres de *Arabidopsis* normalmente se desarrollan poco en medios suplementados con Glu, aumentan su contenido de antocianinas, presentan una reducida cantidad de clorofilas y pobre o nula expresión de varios genes fotosintéticos, mientras que las plantas *gin 2-1* son insensibles a

la Glu, continúan su desarrollo y producen hojas verdes. Al transformar a las plantas *gin 2-1* con las AtHXK1 no catalíticas se recuperó el fenotipo de sensibilidad a Glu (Moore, 2003; Feng et al., 2015b), lo que demuestra que la función de las hexocinasas en la vía de señalización no está relacionada con su actividad catalítica.

Además de los anteriores experimentos, Moore (2003) también midió la expresión de los genes fotosintéticos CAA (anhidrasa carbónica), CAB (proteína de unión a Clorofila *a/b*) y SBP (sedoheptulosa bifosfatasa) con la finalidad de saber si la represión de éstos genes se llevaba a cabo por un mecanismo dependiente de la HXK1.

Al realizar ensayos de arresto por glucosa (2 %), se encontró que plantas de *A. thaliana gin 2-1* expresando las dos versiones no catalíticas (G104D y S117A), se daba una represión de los anteriores genes fotosintéticos, semejando el perfil de represión de las plantas wt y demostrando que la represión de genes fotosintéticos por la HXK no es dependiente de su actividad catalítica, sin embargo, no se pudo esclarecer cual es el mecanismo por el que actúa para llevar a cabo esta represión (Moore et al., 2003).

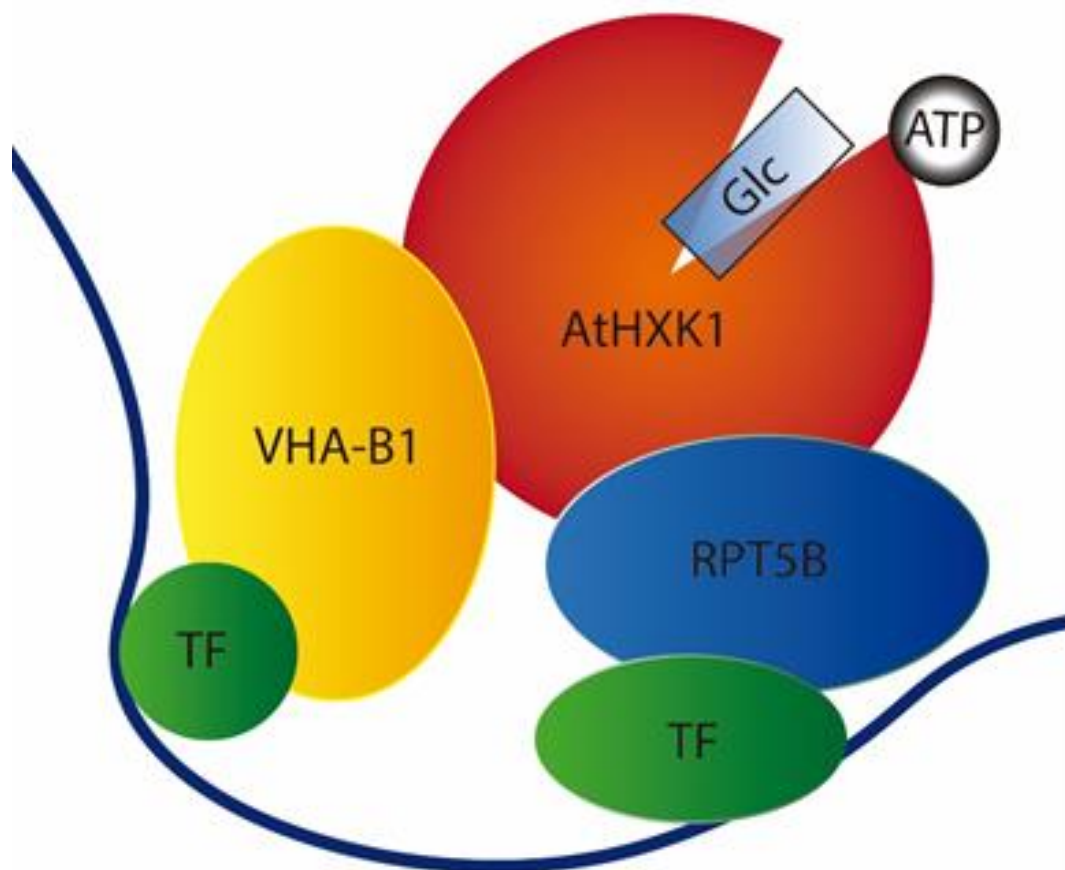


Figura 6. Modelo del complejo represor que forma AtHXK1 para modular la expresión de genes fotosintéticos. Tomado y modificado de Cho et al., 2006. AtHXK1 es la HXK 1 de *A. thaliana*; VHA-B1 la subunidad B1 de la ATPasa protónica vacuolar; RPT5B es la partícula reguladora 5B de la subunidad del proteosoma; TF son factores transcripcionales y la línea azul corresponde al DNA.

La reducción en la expresión de *CAB1* en plantas se encontró que se debe a la formación de un complejo entre AtHXK1, RPT5B (partícula reguladora del proteosoma) y VHA-B1 (subunidad B de la ATPasa de protones vacuolar). Sin embargo, las proteínas que acompañan a la AtHXK1, en contraste con las del complejo represor presente en levadura, carecen de un dominio que les permita interactuar directamente con el DNA, es por ello que una vez formado el complejo ternario RPT5B-AtHXK1-VHA-B1, se asocian a factores

transcripcionales (TFs) que son los encargados de interactuar directamente con el DNA, específicamente con los promotores de los genes a reprimir (Figura 6; (Cho et al., 2006).

Si bien la mayoría de las HXKs sensoras son proteínas mitocondriales, también se ha encontrado que OsHXK7, una HXK citosólica de arroz, es capaz de complementar el fenotipo mutante de *gin 2-1*, pero en este caso sí es necesario la actividad catalítica de OsHXK7 (Kim et al., 2016).

A través de la función sensora de la HXK se regulan procesos celulares vitales como la fotosíntesis, la proliferación celular, el crecimiento de raíz e inflorescencia, la expansión de las hojas y su senescencia, así como a la transpiración de las mismas controlando la apertura estomatal en diferentes especies vegetales (Dai et al., 1999; Moore, 2003; Kelly et al., 2013; Aguilera-Alvarado & Sánchez-Nieto, 2017).

La importancia de la función de la HXK como sensora en procesos involucrados en el crecimiento de la planta tiene efecto sobre la producción de las mismas, por ejemplo la sobreexpresión de AtHXK1 en tomate ocasionó un fenotipo senescente y una deficiencia en la fotosíntesis (Dai et al., 1999). La regulación que ejerce la HXK sobre la fotosíntesis mediante un mecanismo de represión transcripcional sobre los genes codificantes de proteínas esenciales para éste proceso (Cho et al., 2006) tiene otros efectos como un crecimiento retardado y deficiente.

En el caso de la regulación de la apertura estomatal, se ha relacionado a la HXK con el cierre de estos conductos que regulan la demanda de CO₂ para el proceso de fotosíntesis y la pérdida de agua mediante transpiración (Kelly et

al., 2013). Se encontró que las plantas con una actividad aumentada de actividad HXK poseen un mayor cierre de los estomas, lo que le confiere a la planta la capacidad de minimizar la pérdida de agua mediante la transpiración, sin embargo, también evita que éstos conductos tomen el CO₂ necesario para llevar a cabo de manera adecuada la fotosíntesis. Cabe mencionar que éste proceso también se ha relacionado con la presencia de ABA, por lo que se cree que es evocado por la HXK, pero se lleva cabo mediante la vía de señalización por ABA (Kelly et al., 2013).

En el caso de las raíces, que son tejidos fuente con una muy baja tasa fotosintética en comparación a las hojas y los tallos, se encontró que la HXK juega un papel importante provocando la expansión de éstas bajo condiciones de alta cantidad de luz. Esto fue comprobado por Moore et al. (2003), quien comparó los fenotipos de *A. thaliana* wt y *gin 2-1* en condiciones de alta intensidad luminosa (200-300 µE), observando que mientras que las plantas wt presentaban una expansión acelerada de las raíces, sus hojas aceleraban su senescencia, las plantas *gin 2-1*, carentes de AtHXK1 no presentaron ningún cambio en su fenotipo en comparación con las que no se sometieron a una alta cantidad de luz, lo que demuestra que la HXK tiene un papel importante en el crecimiento de las plantas de acuerdo a la luminosidad a la que están sometidas (Ramon et al., 2008).

Discusión

Los carbohidratos, además de presentar su ya muy conocida función metabólica pueden funcionar como moléculas señal, estas moléculas pueden ser diversas, así como el espectro de señales que pueden evocar en la planta. Algunos carbohidratos se encuentran en cantidades considerables en la célula como son la Glu, Fru y Sac, en tanto que otros, como la T6P y los OGs se encuentran en concentraciones mínimas. Esto es debido a que los primeros son carbohidratos que funcionan como nutrientes para la planta, en tanto que los segundos tienen una función casi exclusiva como moléculas señal.

Como ya se ha mencionado anteriormente, cada uno de éstos azúcares señal evoca diferentes respuestas en la planta, así mismo, la diferencia en su estructura química da razón a la existencia de proteínas que puedan percibir exclusivamente a cada una de estas señales bajo condiciones dadas. Siendo la Glu el nutriente más universal en todos los reinos, su función como azúcar señal también es una de las más estudiadas, de ahí que se ha encontrado que TOR, SnRK1 y la HXK son proteínas que juegan un papel esencial en la percepción de la señal de Glu. Además, aunque no fue abordado en este escrito, las vías de señalización que involucran a cada una de éstas proteínas también se entrecruzan entre ellas mismas y con otras vías, como las de señalización por hormonas (Zhang et al., 2016), lo que dificulta el estudio de cada una de éstas vías por separado.

Muchos aspectos de estas enzimas no se han investigado de manera extensiva, desde el mecanismo de sensibilidad de TOR, SnRK1 y HXK a los carbohidratos hasta las proteínas que interactúan con ellos para amplificar la

señal y que se lleve a cabo la respuesta deseable para el organismo. Además, se desconoce los puntos de contacto o antagonismo entre las tres vías.

Las técnicas de Biología Molecular han asistido enormemente a la investigación en estos rubros, sin embargo, aún queda mucho por describir dado que las plantas se destacan por tener características proteicas o de expresión distintas a las bacterias, levaduras y mamíferos, en donde las vías de señalización por azúcares o nutrientes han sido más estudiadas, probablemente debido a su incapacidad de movimiento que las hace susceptibles a los cambios ambientales que pueden bruscamente cambiar tanto a lo largo del día, como en estaciones.

Por otro lado, también es necesario mencionar que entre diferentes especies de plantas también se han encontrado diferencias esenciales en proteínas que intervienen en la señalización por azúcares, lo que aumenta el panorama de investigación en esta área.

La HXK es una de las proteínas más estudiadas en la señalización por Glu debido a que está muy conservada entre diferentes reinos. La HXK es una proteína 'moonlight' o de doble función, estas proteínas otorgan al organismo la ventaja de que realizan dos funciones independientes evitando la inversión de energía y moléculas en la traducción de dos proteínas que lleven a cabo cada una de las funciones requeridas (Moore, 2003; Wang et al., 2017).

La función dual de la HXK se caracterizó hace años, cuando la producción de mutantes no catalíticas corroboró que la función catalítica y la de sensor de Glu son independientes (Moore, 2003). Mutantes sobreexpresoras o de expresión transitoria han ayudado a establecer como la HXK interactúa con otras

proteínas (Cho et al., 2006), o cuál es su localización subcelular (Cho et al., 2009; Cheng et al., 2011). Además, la resolución de la estructura cristalográfica de AtHXK1 (Feng et al., 2015b) ayudó a dilucidar algunas de las cuestiones sobre la función sensora de la HXK. Sin embargo, el mecanismo exacto de la transducción de señal de Glc por la HXK y que lleva a la represión de varios de los genes fotosintéticos sigue sin ser descrito, aunque se ha planteado que forma un complejo heterotrimérico que se encarga de reprimir al gen *CAB1*, el mecanismo de asociación y translocación al núcleo se desconoce, así como si otros genes son regulados de esta misma manera, o bien si hay otros posibles mecanismos que lleven la información de abundancia de azúcares al núcleo y que tengan como primer contacto a la HXK, con el fin último de modificar la fisiología de la planta (Moore et al., 2003; Feng et al., 2015).

Adicionalmente, no todas las HXK de distintas especies de plantas se comportan igual a las descritas en *Arabidopsis*, como es el caso del arroz (*Oryza sativa*), donde una de sus isoformas no obedece a las características de las HXK ya descritas, siendo una proteína con una doble localización subcelular (citosólica y nuclear) y teniendo una función sensora ligada a su función catalítica (Cheng et al., 2011; Wang et al., 2017).

Por lo anterior se hacen necesarios más estudios que clarifiquen el mecanismo de transducción de señales posterior a la percepción de la Glu por la HXK, porque las HXK que tienen función sensora la mayoría también son catalíticas y cuál es el papel funcional de las HXK de plantas de interés agronómico y de las cuales hay pocos estudios (Zhang et al., 2014).

Conclusiones

Esta revisión bibliográfica demuestra la importancia de los carbohidratos para las plantas independiente de su función nutrimental. Siendo necesarios para evocar las respuestas a cambios ambientales, energéticos o causados por estrés.

Las principales proteínas encargadas de percibir a los azúcares señal son SnRK1, TOR y HXK, que a pesar de ser conservadas en todos los dominios presentan propiedades particulares que requieren estudios de mayor profundidad.

La HXK es una proteína de doble función y cuya función sensora está relacionada con la regulación de una gran variedad de procesos celulares en la planta que pueden provocar cambios fenotípicos en las mismas.

El estudio minucioso de la capacidad sensora de la proteína puede no solo llevar a entender su compleja regulación y participación en la transducción de señales por azúcares, sino también para aprovechar esta información para modificar el comportamiento fisiológico de las plantas.

Referencias

- Aguilera-Alvarado, G. P., & Sánchez-Nieto, S. (2017). Plant hexokinases are multifaceted proteins. *Plant and Cell Physiology*, 0(0), 1–10.
- Albersheim, P., Darvill, A., Augur, C., Cheong, J.-J., Eberhard, S., Hahn, M. G., Marfa, V., Mohnene, D., O'Neill, M. A., Spiro, M. D. y York, W. S. (1992). Oligosaccharins: Oligosaccharide Regulatory Molecules. *American Chemical Society*, 25(2), 77–83.
- Alvers, A. L., Wood, M. S., Hu, D., Kaywell, A. C., Dunn, W. A., y Aris, J. P. (2009). Autophagy is required for extension of yeast chronological life span by rapamycin. *Autophagy*, 5(6), 847–849.
- Anderson, G. H. (2005). TOR signaling and Arabidopsis development. Tesis Doctoral. Cornell University.
- Baena-González, E. (2010). Energy signaling in the regulation of gene expression during stress. *Molecular Plant*, 3(2), 300–313.
- Baena-González, E., & Hanson, J. (2017). Shaping plant development through the SnRK1–TOR metabolic regulators. *Current Opinion in Plant Biology*, 35, 152–157.
- Baena-González, E., Rolland, F., Thevelein, J. M., y Sheen, J. (2007). A central integrator of transcription networks in plant stress and energy signalling. *Nature* 448(7156), 938-942.
- Baena-González, E., & Sheen, J. (2008). Convergent energy and stress signaling. *Trends in Plant Science* 13(9), 474-482.
- Balasubramanian, R., Karve, A., Kandasamy, M., Meagher, R. B. y Moore, B. (2007). A role for F-actin in hexokinase-mediated glucose signaling. *Plant Physiology*, 145(4), 1423–1434.
- Baydoun, E. A. H. y Fry, S. C. (1985). The immobility of pectic substances in injured tomato leaves and its bearing on the identity of the wound hormone. *Planta*, 165(2), 269–276.

- Benzing, D. H., Friedman, W. E., Peterson, G., y Renfrow, A. (1983). Shotlessness, velamentous roots, and the pre-eminence of *Orchidaceae* in the epiphytic biotope. *American Journal of Botany*, 70(1), 121–133.
- Berg, J. M., Tymoczko, J. L. y Stryer, L. (2013). *Bioquímica con aplicaciones clínicas*. 7ma edición. Editorial Reverté. Barcelona, España. pp 320-326.
- Bonner, J., & Millerd, A. (1951). Oxidative phosphorylation by plant mitochondria. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 42(1), 135–148.
- Borisjuk, L., Rolletschek, H., Wobus, U., y Weber, H. (2003). Differentiation of legume cotyledons as related to metabolic gradients and assimilate transport into seeds. *Journal of Experimental Botany*, 54(382), 503–512.
- Brutus, A., Sicilia, F., Macone, A., Cervone, F., y De Lorenzo, G. (2010). A domain swap approach reveals a role of the plant wall-associated kinase 1 (WAK1) as a receptor of oligogalacturonides. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(20), 9452–9457.
- Caldana, C., Li, Y., Leisse, A., Zhang, Y., Bartholomaeus, L., Fernie, A. R., Willmitzer, L. y Giavalisco, P. (2013). Systemic analysis of inducible target of rapamycin mutants reveal a general metabolic switch controlling growth in *Arabidopsis thaliana*. *The Plant Journal*, 73(6), 897–909.
- Carey, Francis A. (2006). *Química orgánica*. 6ta edición. Mc Graw-Hill. 1038-1041.
- Carvalho, R. F., Szakonyi, D., Simpson, C. G., Barbosa, I. C. R., Brown, J. W. S., Baena-González, E., y Duque, P. (2016). The Arabidopsis SR45 splicing factor, a negative regulator of sugar signaling, modulates SNF1-related protein kinase 1 (SnRK1) stability. *Plant Cell*, 28(8), 1910-1925.
- Cheng, W., Zhang, H., Zhou, X., Liu, H., Liu, Y., Li, J. y Wang, Y. (2011). Subcellular localization of rice hexokinase (OsHXK) family members in the mesophyll protoplasts of tobacco. *Biologia Plantarum*, 55(1), 173–177.

- Chiou, T. J., & Bush, D. R. (1998). Sucrose is a signal molecule in assimilate partitioning. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95(8), 4784–4788.
- Cho, J. I., Ryoo, N., Hahn, T. R. y Jeon, J. S. (2009). Evidence for a role of hexokinases as conserved glucose sensors in both monocot and dicot plant species. *Plant Signaling & Behavior*, 4(9), 908–910.
- Cho, H. Y., Wen, T. N., Wang, Y. T. y Shih, M. C. (2016). Quantitative phosphoproteomics of protein kinase SnRK1 regulated protein phosphorylation in Arabidopsis under submergence. *Journal of Experimental Botany*, 67(9), 2745–2760.
- Cho, J.-I., Ryoo, N., Eom, J.-S., Lee, D.-W., Kim, H.-B., Jeong, S.-W., Lee, Y. H., Kwon, Y. K., Cho, M. H., Bhoo, S. H., Hahn, T. R., Park, Y. I., Hwang, I., Sheen, J. y Jeon, J.-S. (2009). Role of the rice hexokinases OsHXK5 and OsHXK6 as glucose sensors. *Plant Physiology*, 149(2), 745–759.
- Cho, J.-I., Ryoo, N., Ko, S., Lee, S.-K., Lee, J., Jung, K.-H., Lee, Y. H., Bhoo, S. H., Winderickx, J., An, G., Hahn, T. R. y Jeon, J.-S. (2006). Structure, expression, and functional analysis of the hexokinase gene family in rice (*Oryza sativa* L.). *Planta*, 224(3), 598–611.
- Cho, Y.-H. Y.-H., Hong, J. J.-W., Kim, E. E.-C., y Yoo, S.-D. S. (2012). Regulatory Functions of SnRK1 in Stress-Responsive Gene Expression and in Plant Growth and Development. *Plant Physiology*, 158(4), 1955–1964.
- Cho, Y. H., & Yoo, S. D. (2011). Signaling role of fructose mediated by FINS1/FBP in *Arabidopsis thaliana*. *PLoS Genetics*, 7(1), 1–10.
- Claeysen, É. & Rivoal, J. (2007). Isozymes of plant hexokinase: occurrence, properties and functions. *Phytochemistry*, 68(6), 709–731.
- Cosgrove, D. J. (1997). Assembly and enlargement of the primary cell wall in plants. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*, 13(1), 171–201.

- Creelman, R. A., & Mullet, J. E. (1997). Biosynthesis and action of jasmonates in plants. *Annual Review of Plant Physiology and Plant Molecular Biology*, 48(1), 355–381.
- Dai, Nir., German, M. A., Matsevitz, T., Hanael, R., Swartzberg, D., Yeselson, Y., Petreikov, M., Schaffer, A. A. y Granot, D. (2002). LeFRK2, the gene encoding the major fructokinase in tomato fruits, is not required for starch biosynthesis in developing fruits. *Plant Science*, 162(3), 423–430.
- Dai, N., Schaffer, A., Petreikov, M., Shahak, Y., Giller, Y., Ratner, K., Levine, A. y Granot, D. (1999). Overexpression of *Arabidopsis* hexokinase in tomato plants inhibits growth, reduces photosynthesis, and induces rapid senescence. *The Plant Cell*, 11(7), 1253–1266.
- De Lorenzo, G., Brutus, A., Savatin, D. V., Sicilia, F., y Cervone, F. (2011). Engineering plant resistance by constructing chimeric receptors that recognize damage-associated molecular patterns (DAMPs). *FEBS Letters*, 585(11), 1521–1528.
- De Lorenzo, G., Cervone, F., Bellincampi, D., Caprari, C., Clark, A. J., Desiderio, A. y Salvi, G. (1994). Polygalacturonase, PGIP and oligogalacturonides in cell-cell communication. *Biochemical Society Transactions*, 22(1992), 394–397.
- Denoux, C., Galletti, R., Mammarella, N., Gopalan, S., Werck, D., De Lorenzo, G., Ferrari, S., Ausubel, F. M. y Dewdney, J. (2008). Activation of defense response pathways by OGs and Flg22 elicitors in *Arabidopsis* seedlings. *Molecular Plant*, 1(3), 617–643.
- Deprost, D., Truong, H. N., Robaglia, C., y Meyer, C. (2005). An *Arabidopsis* homolog of RAPTOR/KOG1 is essential for early embryo development. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 326(4), 844–850.
- Deprost, D., Yao, L., Sormani, R., Moreau, M., Leterreux, G., Nicolaï, M., Bedu, M., Robaglia, C. y Meyer, C. (2007). The *Arabidopsis* TOR kinase links plant growth, yield, stress resistance and mRNA translation. *EMBO Reports*, 8(9), 864–70.

- Dobrenel, T., Caldana, C., Hanson, J., Robaglia, C., Vincentz, M., Veit, B. y Meyer, C. (2016). TOR signaling and nutrient sensing. *Annual Review of Plant Biology*, 67(1), 261-285.
- Emanuelle, S., Doblin, M. S., Stapleton, D. I., Bacic, A., y Gooley, P. R. (2016). Molecular insights into the enigmatic metabolic regulator, SnRK1. *Trends in Plant Science*, 21(4), 341–353.
- Feng, J., Zhao, S., Chen, X., Wang, W., Dong, W., Chen, J., Shen, J. –R., Liu, L. y Kuang, T. (2015). Biochemical and structural study of *Arabidopsis* hexokinase 1. *Acta Crystallographica Section D: Biological Crystallography*, 71, 367–375.
- Ferrari, S., Savatin, D. V., Sicilia, F., Gramegna, G., Cervone, F., y Lorenzo, G. D. (2013). Oligogalacturonides: plant damage-associated molecular patterns and regulators of growth and development. *Frontiers in Plant Science*, 4(49).
- Figuerola, C. M., & Lunn, J. E. (2016). A tale of two sugars - trehalose 6-phosphate and sucrose. *Plant Physiology*, 172(1), 7-27.
- Galletti, R., Ferrari, S., y De Lorenzo, G. (2011). *Arabidopsis* MPK3 and MPK6 play different roles in basal and oligogalacturonide- or flagellin-induced resistance against *Botrytis cinerea*. *Plant Physiology*, 157(2), 804–814.
- Gancedo, J. M. (2008). The early steps of glucose signalling in yeast. *FEMS Microbiology Reviews*, 32(4), 673–704.
- Gharbi, I., Ricard, B., Rolin, D., Maucourt, M., Andrieu, M. H., Bizid, E. y Brouquisse, R. (2007). Effect of hexokinase activity on tomato root metabolism during prolonged hypoxia. *Plant, Cell and Environment*, 30(4), 508–517.
- Ghillebert, R., Swinnen, E., Wen, J., Vandesteene, L., Ramon, M., Norga, K. y Winderickx, J. (2011). The AMPK/SNF1/SnRK1 fuel gauge and energy regulator: Structure, function and regulation. *FEBS Journal*, 278(21), 3978–3990.

- Gibson, S. I. (2005). Control of plant development and gene expression by sugar signaling. *Current Opinion in Plant Biology*, 8, 93–102.
- Gibson, S. I. (2000). Plant sugar-response pathways. Part of a complex regulatory web. *Plant Physiology*, 124(4), 1532-1539.
- Gleason, F. K. y Chollet, R. 2012. *Plant biochemistry*. Jones & Bartlett Learning. USA. 37-53.
- Gómez, L. D., Baud, S., Gilday, A., Li, Y., y Graham, I. A. (2006). Delayed embryo development in the ARABIDOPSIS TREHALOSE-6-PHOSPHATE SYNTHASE 1 mutant is associated with altered cell wall structure, decreased cell division and starch accumulation. *Plant Journal*, 46(1), 69–84.
- Gramegna, G., Modesti, V., Savatin, D. V., Sicilia, F., Cervone, F., & De Lorenzo, G. (2016). GRP-3 and KAPP, encoding interactors of WAK1, negatively affect defense responses induced by oligogalacturonides and local response to wounding. *Journal of Experimental Botany*, 67(6), 1715–1729.
- Granot, D. (2008). Putting plant hexokinases in their proper place. *Phytochemistry*, 69(15), 2649–2654.
- Granot, D., David-Schwartz, R., y Kelly, G. (2013). Hexose kinases and their role in sugar-sensing and plant development. *Frontiers in Plant Science* 4(44), 1–17.
- Halford, N. G., Hey, S., Jhurreea, D., Laurie, S., McKibbin, R. S., Paul, M., & Zhang, Y. (2003). Metabolic signalling and carbon partitioning: role of Snf1-related (SnRK1) protein kinase. *Journal of Experimental Botany*, 54(382), 467–475.
- Hardie, D. G. (1999). Plant protein serine threonine kinases: classification and functions. *Annual Review of Plant Physiology and Plant Molecular Biology*, 50, 97–131.

- Harn, C. H., Bae, J. M., Lee, S. S., Min, S. R., y Liu, J. R. (2000). Presence of multiple cDNAs encoding an isoform of ADP-glucose pyrophosphorylase large subunit from sweet potato and characterization of expression levels. *Plant and Cell Physiology*, 41(11), 1235–1242.
- Horacio, P., & Martinez-Noel, G. (2013). Sucrose signaling in plants: A world yet to be explored. *Plant Signaling & Behavior*, 8(3).
- Hulsmans, S., Rodriguez, M., De Coninck, B. y Rolland, F. (2016). The SnRK1 Energy Sensor in Plant Biotic Interactions. *Trends in Plant Science*, 21(8), 648–661.
- Imaizumi, T., Schultz, T. F., Harmon, F. G., Ho, L. A., y Kay, S. A. (2005). FKF1 F-box protein mediates cyclic degradation of a repressor of CONSTANS in Arabidopsis. *Science*, 309(5732), 293–297.
- Iturriaga, G., Suárez, R., y Nova-Franco, B. (2009). Trehalose metabolism: From osmoprotection to signaling. *International Journal of Molecular Sciences*, 10(9), 3793–3810.
- Jang, J. C., León, P., Zhou, L. y Sheen, J. (1997). Hexokinase as a sugar sensor in higher plants. *The Plant Cell*, 9(1), 5–19.
- Jang, J. C., & Sheen, J. (1994). Sugar sensing in higher-plants. *Plant Cell*, 6(11), 1665–1679.
- Jang, J., León, P., Zhou, L. y Sheen, J. (1997). Hexokinase as a sugar sensor in higher plants, *Plant Cell* 9(1), 5–19.
- John, F., Roffler, S., Wicker, T. y Ringli, C. (2011). Plant TOR signaling components. *Plant Signaling & Behavior*, 6(11), 1700–1705.
- Kandel-Kfir, M., Damari-Weissler, H., German, M. A., Gidoni, D., Mett, A., Belausov, E., Petreikov M., Adir, N. y Granot, D. (2006). Two newly identified membrane-associated and plastidic tomato HXKs: characteristics, predicted structure and intracellular localization. *Planta*, 224(6), 1341–1352.

- Karve, A., & Moore, B. D. (2009). Function of Arabidopsis hexokinase-like1 as a negative regulator of plant growth. *Journal of Experimental Botany*, 60(14), 4137–4149.
- Karve, A., Rauh, B. L., Xia, X., Kandasamy, M., Meagher, R. B., Sheen, J. y Moore, B. D. (2008). Expression and evolutionary features of the hexokinase gene family in *Arabidopsis*. *Planta*, 228(3), 411–425.
- Karve, R., Lauria, M., Virnig, A., Xia, X., Rauh, B. L. y Moore, B. D. (2010). Evolutionary lineages and functional diversification of plant hexokinases. *Molecular Plant*, 3(2), 334–346.
- Kato-Noguchi, H. (2000). Abscisic acid and hypoxic induction of anoxia tolerance in roots of lettuce seedlings. *Journal of Experimental Botany*, 51(352), 1939–1944.
- Kelly, G., Moshelion, M., David-Schwartz, R., Halperin, O., Wallach, R., Attia, Z. y Granot, D. (2013). Hexokinase mediates stomatal closure. *Plant Journal*, 75(6), 977–988.
- Kim, H. B., Cho, J. Il, Ryoo, N., Shin, D. H., Park, Y. Il, Hwang, Y. S., Lee, S. K., An G. y Jeon, J. S. (2016). Role of rice cytosolic hexokinase OsHXK7 in sugar signaling and metabolism. *Journal of Integrative Plant Biology*, 58(2), 127–135.
- Kim, S., Kang, J. Y., Cho, D. I., Park, J. H., & Soo, Y. K. (2004). ABF2, an ABRE-binding bZIP factor, is an essential component of glucose signaling and its overexpression affects multiple stress tolerance. *Plant Journal*, 40(1), 75–87.
- Koch, K. E. (1996). Carbohydrate-modulated gene expression in plants. *Annual Review of Plant Physiology and Molecular Biology*, 47, 509–540.
- Kohorn, B. D., & Kohorn, S. L. (2012). The cell wall-associated kinases, WAKs, as pectin receptors. *Frontiers in Plant Science*, 3(88), 1-5.
- Kunz, S., Pesquet, E. y Kleczkowski, L. A. (2014). Functional dissection of sugar signals affecting gene expression in *Arabidopsis thaliana*. *PLoS ONE*, 9(6), 1–10.

- Kuser, P. R., Krauchenco, S., Antunes, O. A. C. y Polikarpov, I. (2000). The high resolution crystal structure of yeast hexokinase PII with the correct primary sequence provides new insights into its mechanism of action. *Journal of Biological Chemistry*, 275(27), 20814–20821.
- Lee, S. K., Jeon, J. S., Börnke, F., Voll, L., Cho, J. I, Goh, C. H., Jeong, S. W., Park, Y. I., Kim, S. J., Choi, S. B., Miyao, A., Hirochika, H., An, G., Cho, M. H., Bhoo, S. H., Sonnewald, U. y Hahn, T. R. (2008). Loss of cytosolic fructose-1,6-bisphosphatase limits photosynthetic sucrose synthesis and causes severe growth retardations in rice (*Oryza sativa*). *Plant Cell and Environment*, 31(12), 1851–1863.
- Li, N., Qian, W., Wang, L., Cao, H., Hao, X., Yang, Y., y Wang, X. (2017). Isolation and expression features of hexose kinase genes under various abiotic stresses in the tea plant (*Camellia sinensis*). *Journal of Plant Physiology*, 209(2), 95–104.
- Lu, C., Lin, C., Lee, K., Chen, J., Huang, L., Ho, S., Yu, S. (2007). The SnRK1A protein kinase plays a key role in sugar signaling during germination and seedling growth of rice. *The Plant Cell* 19(8), 2484–2499.
- Lunn, J. E., Feil, R., Hendriks, J. H., Gibon, Y., Morcuende, R., Osuna, D., Scheible, W., Carillo, P., Hajirezaei, M. y Stitt, M. (2006). Sugar-induced increases in trehalose 6-phosphate are correlated with redox activation of ADPglucose pyrophosphorylase and higher rates of starch synthesis in *Arabidopsis thaliana*. *Biochemistry Journal*, 397, 139–148.
- Ma, X. M., & Blenis, J. (2009). Molecular mechanisms of translational control. *Nature Reviews in Molecular Cell Biology*, 10(5), 307–318.
- MacGregor, D. R., Deak, K. I., Ingram, P. A., & Malamy, J. E. (2008). Root system architecture in *Arabidopsis* grown in culture is regulated by sucrose uptake in the aerial tissues. *The Plant Cell*, 20(10), 2643–2660.

- Martínez-Barajas, E., Delatte, T., Schluempmann, H., de Jong, G. J., Somsen, G. W., Nunes, C. y Paul, M. J. (2011). Wheat grain development is characterized by remarkable trehalose 6-phosphate accumulation pregrain filling: tissue distribution and relationship to SNF1-related protein kinase1 activity. *Plant Physiology*, 156(1), 373–81.
- Martínez Juárez, A. (2013). *Pseudomonas syringae* DC3000 cepa avirulenta y virulenta inducen cambios diferenciales en la poza de carbohidratos de hojas de jitomate. Tesis Maestría en Ciencias Biológicas, UNAM.
- Maurel, K., Sakr, S., Gerbe, F., Guilliot, A., Bonhomme, M., Rageau, R., y Pétel, G. (2004). Sorbitol uptake is regulated by glucose through the hexokinase pathway in vegetative peach-tree buds. *Journal of Experimental Botany*, 55(4), 879–888.
- Menand, B., Desnos, T., Nussaume, L., Berger, F., Bouchez, D., Meyer, C., y Robaglia, C. (2002). Expression and disruption of the *Arabidopsis* TOR (target of rapamycin) gene. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99(9), 6422–6427.
- Moore, B., Zhou, L., Rolland, F., Hall, Q., Cheng, W., Liu, Y., Hwang, I., Jones, T. y Sheen, J. (2003). Role of the *Arabidopsis* glucose sensor HXK1 in nutrient, light, and hormonal signaling. *Science*, 300(5617), 332–336.
- Moreau, M., Azzopardi, M., Clément, G., Dobrenel, T., Marchive, C., Renne, C., Martin-Magniette, M. L., Taconnat, L., Renou, J. P., Robaglia, C. y Meyer, C. (2012). Mutations in the *Arabidopsis* homolog of LST8/GβL, a partner of the target of rapamycin kinase, impair plant growth, flowering, and metabolic adaptation to long days. *The Plant Cell*, 24(2), 463–481.
- Moreno, F., & Herrero, P. (2002). The hexokinase 2-dependent glucose signal transduction pathway of *Saccharomyces cerevisiae*. *FEMS Microbiology Reviews*, 26(1), 83–90.

- Morice, W. G., Brunns, G. J., Wiederrechtq, G., Siekierkan, J. J., y Abraham, R. T. (1993). Rapamycin-induced Inhibition of p34cdc2 kinase activation is associated with GJS-phase growth arrest in T lymphocytes. *Biochemistry*, 2(23), 3734–3738.
- Müller, J., Aeschbacher, R. A., Sprenger, N., Boller, T., y Wiemken, A. (2000). Disaccharide-mediated regulation of sucrose: fructan-6-fructosyltransferase, a key enzyme of fructan synthesis in barley leaves. *Plant Physiology*, 123(5), 265–273.
- Nagata, T., Hara, H., Saitou, K., Kobashi, A., Kojima, K., Yuasa, T., y Ueno, O. (2012). Activation of ADP-glucose pyrophosphorylase gene promoters by a WRKY transcription factor, AtWRKY20, in *Arabidopsis thaliana* L. and sweet potato *Ipomoea batatas* Lam. *Plant Production Science*, 15(1), 10–18.
- Nilsson, A., Olsson, T., Ulfstedt, M., Thelander, M., y Ronne, H. (2011). Two novel types of hexokinases in the moss *Physcomitrella patens*. *BMC Plant Biology*, 11(1), 32.
- Nukarinen, E., Nägele, T., Pedrotti, L., Wurzinger, B., Mair, A., Landgraf, R. y Weckwerth, W. (2016). Quantitative phosphoproteomics reveals the role of the AMPK plant orthologue SnRK1 as a metabolic master regulator under energy deprivation. *Scientific Reports*, 6(8), 31697.
- Olsson, T., Thelander, M., y Ronne, H. (2003). A novel type of chloroplast stromal hexokinase is the major glucose-phosphorylating enzyme in the moss *Physcomitrella patens*. *Journal of Biological Chemistry*, 278(45), 44439–44447.
- Paul, M. J., Primavesi, L. F., Jhurrea, D. y Zhang, Y. (2008). Trehalose metabolism and signaling. *Annual Review of Plant Biology*, 59, 417–441.
- Pego, J. V, Weisbeek, P. J., y Smeeckens, S. C. (1999). Mannose inhibits *Arabidopsis* germination via a hexokinase-mediated step. *Plant Physiology*, 119(3), 1017–1023.

- Polge, C., & Thomas, M. (2007). SNF1/AMPK/SnRK1 kinases, global regulators at the heart of energy control?. *Trends in Plant Science*, 12(1), 20–28.
- Ramon, M., Rolland, F., y Sheen, J. (2008). Sugar sensing and signaling. *The Arabidopsis Book / American Society of Plant Biologists*, 6ta edición. 2-22.
- Ren, M., Venglat, P., Qiu, S., Feng, L., Cao, Y., Wang, E., Xiang, D., Wang, J., Alexander, D., Chalivendra, S., Logan, D., Mattoo, A., Selvaraj, G. y Datla, R. (2012). Target of rapamycin signaling regulates metabolism, growth, and life span in *Arabidopsis*. *The Plant Cell*, 24(12), 4850–4874.
- Rolland, F., Baena-González, E. y Sheen, J. (2006). Sugar sensing and signalling in plants: Conserved and novel mechanisms. *Annual Review of Plant Biology*, 57(1), 675–709.
- Rook, F., Weisbeek, P. y Smeekens, S. (1998). The light-regulated *Arabidopsis* bZIP transcription factor gene ATB2 encodes a protein with an unusually long leucine zipper domain. *Plant Molecular Biology*, 37(1), 171–178.
- Rosano, C., Sabini, E., Rizzi, M., Deriu, D., Murshudov, G., Bianchi, M. y Bolognesi, M. (1999). Binding of non-catalytic ATP to human hexokinase I highlights the structural components for enzyme-membrane association control. *Structure*, 7(11), 1427–1437.
- Roustan, V., Jain, A., Teige, M., Ebersberger, I. y Weckwerth, W. (2016). An evolutionary perspective of AMPK-TOR signaling in the three domains of life. *Journal of Experimental Botany*, 67(13), 3897–3907.
- Rutledge, A. C. (2007). Fructose and the metabolic syndrome: pathophysiology and molecular mechanisms. *Nutrition Reviews*, 65(6), 13–23.
- Saltman, P. (1953). Hexokinase in higher plants. *Journal of Biological Chemistry*, 200(1), 145–154.
- Savatin, D. V., Ferrari, S., Sicilia, F. y De Lorenzo, G. (2011). Oligogalacturonide-auxin antagonism does not require posttranscriptional gene silencing or stabilization of auxin response repressors in *Arabidopsis*. *Plant Physiology*, 157(3), 1163–1174.

- Savatin, D. V, Gramegna, G., Modesti, V. y Cervone, F. (2014). Wounding in the plant tissue: the defense of a dangerous passage. *Genetics*, 5, 1–11.
- Schieke, S. M., & Finkel, T. (2007). TOR and aging: less is more. *Cell Metabolism*, 5(4), 233–235.
- Schmelzle, T., & Hall, M. N. (2000). TOR, a central controller of cell growth. *Cell*, 103(2), 253–262.
- Sheen, J. (2014). Master regulators in plant glucose signaling networks. *Journal of Plant Biology* 57, 67-79.
- Sheen, J., Zhou, L. y Jang, J. C. (1999). Sugars as signaling molecules. *Current Opinion in Plant Biology* 2, 410–419.
- Shen, W., Reyes, M. I. y Hanley-Bowdoin, L. (2009). *Arabidopsis* protein kinases GRIK1 and GRIK2 specifically activate SnRK1 by phosphorylating its activation loop. *Plant Physiology*, 150(2), 996–1005.
- Smeekeens, S. (2000). Sugar-Induced signal transduction in plants. *Annual Review of Plant Physiology and Molecular Biology*, 51, 49–81.
- Smeekeens, S. C. M. (1998). Sugar regulation of gene expression in plants. *Current Opinion in Plant Biology*, 1, 230–234.
- Smeekeens, S. C. M., & Hellman, H. A. (2014). Sugar sensing and signaling in plants. *Frontiers in Plant Science*, 5, 1–2.
- Smith, A. M., & Stitt, M. (2007). Coordination of carbon supply and plant growth. *Plant, Cell and Environment*, 30(9), 1126–1149.
- Srikanth, A., & Schmid, M. (2011). Regulation of flowering time: all roads lead to Rome. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 68(12), 2013–2037.
- Stoltzman, C. a, Peterson, C. W., Breen, K. T., Muoio, D. M., Billin, A. N. y Ayer, D. E. (2008). Glucose sensing by MondoA:Mix complexes: a role for hexokinases and direct regulation of thioredoxin-interacting protein expression. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105(19), 6912–6917.

- Suarez-Lopez, P., Wheatley, K., Robson, F., Onouchi, H., Valverde, F. y Coupland, G. (2001). CONSTANS mediates between the circadian clock and the control of flowering in *Arabidopsis*. *Nature*, 410(4), 1116–1120.
- Sugden, C., Crawford, R. M., Halford, N. G. y Hardie, D. G. (1999). Regulation of spinach SNF1-related (SnRK1) kinases by protein kinases and phosphatases is associated with phosphorylation of the T loop and is regulated by 5'-AMP. *Plant Journal*, 19(4), 433–439.
- Taiz, L. and Zeiger, E. (1998). *Plant Physiology*. 2nd Edition, Sinauer Associates Publishers, Sunderland, Massachusetts.
- Thomas, G., Sabatini, D. y Hall, M. (2004). TOR: target of rapamycin. *Current topics in Microbiology and Immunology*, Vol 279. Springer-Verlag, New York
- Tognetti, J. A., Pontis, H. G. y Martínez-noël, G. M. A. (2013). Sucrose signaling in plants, a world yet to be explored. *Plant signaling & behaviour* 8(3), 1-10.
- Turck, F., Zilbermann, F., Kozma, S. C., Thomas, G., Nagy, F., Basel, C. H. y Biology, P. (2004). Phytohormones participate in an S6 kinase signal transduction pathway in *Arabidopsis*. *Plant Physiology*, 134(4), 1527–1535.
- Valverde, F., Mouradov, A., Soppe, W., Ravenscroft, D., Samach, A. y Coupland, G. (2004). Photoreceptor regulation of CONSTANS protein in photoperiodic flowering. *Science*, 303(5660), 1003–1006.
- Van den Ende, W., & El-ESawe, S. K. (2014). Sucrose signaling pathways leading to fructan and anthocyanin accumulation: A dual function in abiotic and biotic stress responses?. *Environmental and Experimental Botany*, 108, 4–13.
- Van Dijken, A. J. H., Schlupepmann, H. y Smeekens, S. C. M. (2004). *Arabidopsis* trehalose-6-phosphate synthase 1 is essential for normal vegetative growth and transition to flowering. *Plant Physiology*, 135(2), 969–977.
- Van Schaftingen, E. (2013). Hexokinase/Glucokinase. *Encyclopedia of Biological Chemistry (2nd ed.)*, Elsevier, 543-547.

- Vandesteene, L., Lopez-Galvis, L., Vanneste, K., Feil, R., Maere, S., Lammens, W., Rolland, F., Lunn, J. E., Avonce, N., Beeckman, T. y Van Dijck, P. (2012). Expansive evolution of the TREHALOSE-6-PHOSPHATE PHOSPHATASE gene family in *Arabidopsis*. *Plant Physiology*, *160*(2), 884–896.
- Wagner, T. A., & Kohorn, B. D. (2001). Wall-associated kinases are expressed throughout plant development and are required for cell expansion. *The Plant Cell*, *13*(2), 303–318.
- Wahl, V., Ponnu, J., Schlereth, A., Arrivault, S., Langenecker, T., Franke, A., Feil, R., Lunn, J. E., Stitt, M. y Schmid, M. (2013). Regulation of flowering by Trehalose-6-phosphate signaling in *Arabidopsis thaliana*. *Science* *339*(6120), 704–708.
- Walker, T. S., Bais, H. P., Grotewold, E. y Vivanco, J. M. (2003). Root exudation and rhizosphere biology root exudation and rhizosphere biology. *Plant Physiology*, *132*(1), 44–51.
- Wang, L., Dong, Q., Zhu, Q., Tang, N., Jia, S., Xi, C. y Wang, Y. (2017). Conformational characteristics of rice hexokinase OsHXK7 as a moonlighting protein involved in sugar signalling and metabolism. *The Protein Journal*, *36*(4), 249–256.
- Wang, S. J., Yeh, K. W. y Tsai, C. Y. (2001). Regulation of starch granule-bound starch synthase I gene expression by circadian clock and sucrose in the source tissue of sweet potato. *Plant Science*, *161*(4), 635–644.
- Weber, H., Buchner, P., Borisjuk, L. y Wobus, U. (1996). Sucrose metabolism during cotyledon development of *Vicia faba* L. is controlled by the concerted action of both sucrose-phosphate synthase and sucrose synthase: expression patterns, metabolic regulation and implications for seed development. *The Plant Journal*, *9*(6), 841-850.
- Wei, Y., Wang, D., Topczewski, F. y Pagliassotti, M. J. (2007). Fructose-mediated stress signaling in the liver: implications for hepatic insulin resistance. *Journal of Nutritional Biochemistry*, *18*(1), 1–9.

- Wiese, A., Gröner, F., Sonnewald, U., Deppner, H., Lerchl, J., Hebbeker, U., Flügge, U. y Weber, A. (1999). Spinach hexokinase I is located in the outer envelope membrane of plastids. *FEBS Letters*, *461*(1–2), 13–18.
- Wullschleger, S., Loewith, R. y Hall, M. N. (2006). TOR signaling in growth and metabolism. *Cell*, *124*(3), 471–484.
- Xiao, W., Sheen, J. y Jang, J. (2000). The role of hexokinase in plant sugar signal transduction and growth development. *Plant Molecular Biology*, *44*, 451–461.
- Xiong, Y., McCormack, M., Li, L., Hall, Q., Xiang, C. y Sheen, J. (2013). Glucose-TOR signalling reprograms the transcriptome and activates meristems. *Nature*, *496*(7444), 181–6.
- Xiong, Y., & Sheen, J. (2012). Rapamycin and glucose-target of rapamycin (TOR) protein signaling in plants. *Journal of Biological Chemistry*, *287*(4), 2836–2842.
- Xiong, Y., & Sheen, J. (2014). The role of Target of Rapamycin signaling networks in plant growth and metabolism. *Plant Physiology*, *164*(2), 499–512.
- Xiong, Y., & Sheen, J. (2015). Novel links in the plant TOR kinase signaling network. *Current Opinion in Plant Biology*, *28*(1), 83–91.
- Yanagisawa, S., Yoo, S. D., & Sheen, J. (2003). Differential regulation of EIN3 stability by glucose and ethylene signalling in plants. *Letters to Nature*, *425*(10), 521–525.
- Yang, Z., Zhang, L., Diao, F., Huang, M. y Wu, N. (2004). Sucrose regulates elongation of carrot somatic embryo radicles as a signal molecule. *Plant Molecular Biology*, *54*(3), 441–459.
- Zhang, Y., Primavesi, L. F., Jhurreea, D., Andralojc, P. J., Mitchell, R. A. C., Powers, S. J., Schlupepmann, H., Delatte, T., Wingler, A. y Paul, M. J. (2009). Inhibition of SNF1-related protein kinase1 activity and regulation of metabolic pathways by trehalose-6-phosphate. *Plant Physiology*, *149*(4), 1860–1871.

Zhang, Z., Zhang, J., Chen, Y., Li, R., Wang, H., Ding, L., & Wei, J. (2014). Isolation, structural analysis, and expression characteristics of the maize (*Zea mays* L.) hexokinase gene family. *Molecular Biology Reports*, *41*(9), 6157–6166.

Zhang, Z., Zhu, J. Y., Roh, J., Marchive, C., Kim, S. K., Meyer, C. y Wang, Z. Y. (2016). TOR signaling promotes accumulation of BZR1 to balance growth with carbon availability in *Arabidopsis*. *Current Biology*, *26*(14), 1854–1860.