

© 2022 Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Estudios Superiores Zaragoza.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

TIP Revista Especializada en Ciencias Químico-Biológicas, 25: 1-20, 2022.

<https://doi.org/10.22201/fesz.23958723e.2022.519>

## El papel de los azúcares como moléculas de señalización en las plantas

Alma Fabiola Hernández-Bernal<sup>1</sup>,  
Josefat Gregorio-Jorge<sup>1,2</sup> y Patricia León<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Biología Molecular de Plantas, Instituto de Biotecnología, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria #3000, Alcaldía Coyoacán 04510, Ciudad de México, México. <sup>2</sup>Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología – Comisión Nacional del Agua. Av. Insurgentes Sur # 1582, Col. Crédito Constructor, Alcaldía Benito Juárez, 03940, Ciudad de México, México. E-mail: \*patricia.leon@ibt.unam.mx

### RESUMEN

La conversión de la energía solar a energía química en las plantas se realiza a través de la fotosíntesis, que es el principal sostén para la vida en el planeta, ya que es en este proceso en el que se da la fijación del CO<sub>2</sub> y como resultado final los azúcares, que son la fuente principal de energía para los tejidos no fotosintéticos de las plantas. Durante la evolución, los azúcares no solo fueron, sino son una fuente de energía para las plantas y adquirieron la función de moléculas señalizadoras; es decir, moléculas mensajeras que perciben y comunican las variaciones del estado energético de la planta a través de diversos receptores proteicos situados extracelular e intracelularmente. Tanto los monosacáridos (glucosa y fructosa) como los disacáridos (sacarosa y trehalosa) desencadenan diferentes vías de señalización que involucran la participación de diversas cinasas y factores de transcripción para modular la expresión de diversos genes relacionados con el crecimiento, desarrollo y respuesta al estrés de las plantas. El objetivo de esta revisión es proporcionar un panorama general de las fuentes que generan los azúcares, sus mecanismos de transporte, así como el conocimiento actual de la percepción y la señalización mediada por estos compuestos y su impacto en la vida de las plantas.

**Palabras clave:** azúcares, Glc, HXK1, SnRK1, TOR.

### The role of Sugars as Signaling Molecules in Plants

### ABSTRACT

The conversion of solar energy to chemical energy by plants during the photosynthetic process provides the main support of the life on the planet. The final products of photosynthesis are carbon skeletons (i.e sugars) that result of the atmospheric CO<sub>2</sub> fixation in the leaves and that are the main food and energy source for plants. Throughout evolution, sugars served not only as a source of energy, but also as signaling molecules that communicate the variations of the energetic status in the plant through the participation of various extracellular and intracellular protein receptors. Diverse monosaccharides (glucose and fructose) and disaccharides (sucrose and trehalose) trigger different signaling pathways that involve the participation of kinases and transcription factors that modulate the expression of hundreds of nuclear genes required for plant growth, development, and stress responses. The goal of this review is to provide an overview of how sugars are produced, their transport in the plant, as well as the current knowledge on the perception and signaling processes mediated by these compounds that impact throughout the entire life of the plants.

**Key words:** sugars, Glc, HXK1, SnRK1, TOR.

## INTRODUCCIÓN

### Antecedentes generales

**L**a fotosíntesis es un proceso complejo que se lleva a cabo en los organismos vivos como las plantas. Ésta se realiza en los cloroplastos, organelos subcelulares que captan la energía solar para convertirla en energía química y que, además de generar O<sub>2</sub> como un producto secundario que se libera a la atmósfera, permite fijar el CO<sub>2</sub> atmosférico y construir moléculas orgánicas carbonadas en forma de triosas-fosfato (Hohmann-Marriott & Blankenship, 2011). Las triosas fosfato producidas en la fotosíntesis se convierten en azúcares simples (hexosas) que son fuente de energía o se transforman en polímeros más complejos destinados a ser una reserva de energía, o como moléculas estructurales como es el caso de la pared celular (Vernon & Avron, 1965).

De acuerdo al análisis evolutivo de las vías centrales del metabolismo en las bacterias y las arqueas, la ruta de síntesis de las hexosas a partir de las triosas fosfato (gluconeogénesis) derivó con el tiempo en la vía inversa; es decir, en la degradación de las hexosas y la formación de las triosas fosfato (glucólisis) (Conway, 1992; Romano & Conway, 1996). Así tenemos que, en los microorganismos que preceden a las plantas (bacterias y algas), el metabolismo de los azúcares ya formaba parte medular de los procesos celulares fundamentales y, por lo tanto, además de su papel en el estatus energético y estructural, los azúcares también adquirieron una función como entidades señalizadoras, similar a las de las hormonas (Roth, Westcott, Iwai & Niyogi, 2019; Smeekens, 2000). En el caso de las plantas, la función señalizadora de los azúcares es esencial para coordinar los procesos fundamentales de su crecimiento y desarrollo, esto en respuesta a las señales internas (celulares) y a las externas (ambientales) (Rolland, Baena-González & Sheen, 2006; Siddiqui, Sami & Hayat, 2020). A nivel molecular, los azúcares modulan la expresión genética a diferentes niveles: transcripcional, traducional, posttraduccional e incluso epigenético mediante la modificación de la cromatina, lo que es clave para evocar respuestas adecuadas de acuerdo con la etapa de desarrollo de la planta y las condiciones externas. Es importante enfatizar que los azúcares no actúan de forma aislada, sino que se comunican con otras vías centrales de regulación, entre ellas las hormonas y las vías de percepción del estrés (Gibson, 2005; Koch, 1996; León & Sheen, 2003; Price, 2004; Rolland *et al.*, 2006; Sakr *et al.*, 2018; Smeekens, 2000). Esta integración de señales les permite a las plantas ajustarse a las condiciones fluctuantes, al regular el estado metabólico y el equilibrio hormonal de acuerdo con las etapas de crecimiento y de desarrollo.

### Síntesis y transporte de los azúcares en las plantas

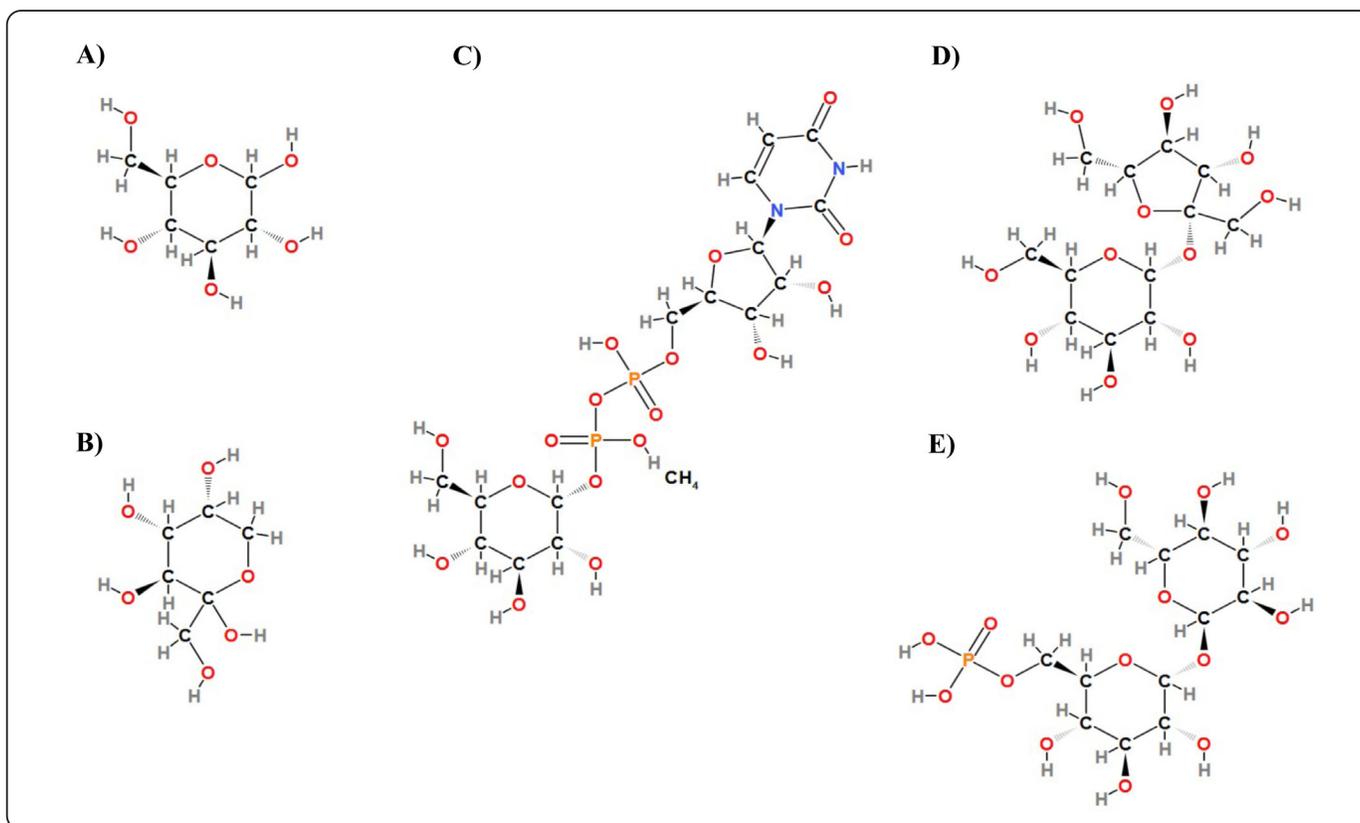
Como se mencionó, las plantas sintetizan sus azúcares en los cloroplastos a través del proceso de la fotosíntesis. Estos organelos contienen una red de membranas internas denominadas tilacoides, y es en estas estructuras donde se encuentran los

pigmentos (clorofilas y carotenos) y los complejos protéicos encargados de capturar la luz del sol y transformarla en energía química. Además de los tilacoides, los cloroplastos poseen una matriz llamada estroma, en la que se lleva a cabo la captura del CO<sub>2</sub> para producir las triosas fosfato y otras moléculas orgánicas (Vothknecht & Westhoff, 2001).

El proceso de la fotosíntesis consta de dos fases, en la primera se lleva a cabo la captación de la luz (fase luminosa) y en la segunda ocurre la fijación del carbono (Vernon & Avron, 1965). La primera fase se realiza en los tilacoides e incluye la conversión de energía solar a energía química, en forma de nicotinamida-adenina-dinucleótido-fosfato reducido (NADPH) y adenosín-trifosfato (ATP). Son estas dos moléculas energéticas generadas en la primera fase, las que sirven para la segunda; es decir, la fijación del carbono en el estroma del cloroplasto, que involucra la participación de diversas enzimas en un ciclo denominado Calvin-Benson o ciclo de reducción de las pentosas fosfato. Derivado de las reacciones que ocurren consecutivamente en el ciclo de Calvin-Benson, se generan azúcares simples, que se clasifican de acuerdo a si contienen un grupo aldehído (aldosa; ej. glucosa) o un grupo cetona (cetosa; ej. fructosa) (**Figura 1**). Los productos finales de la segunda fase de la fotosíntesis son las triosas; triosas-fosfato, gliceraldehído 3-fosfato (G3P) y dihidroxiacetona-fosfato (DHAP).

Una vez sintetizadas las triosas-fosfato en el estroma de los cloroplastos, éstas se exportan hacia el citosol, punto en el que estas moléculas pueden seguir dos vías, la anabólica o la catabólica. En la anabólica, una molécula de G3P se combina con una molécula de DHAP para producir a la fructosa-1,6-bifosfato (FBP). Mediante una serie de reacciones que ocurren en las células del mesófilo (tejidos fuente), a partir de la FBP se producen los monosacáridos en forma de hexosas, como la glucosa (Glc) y la fructosa (Fru), o disacáridos como la sacarosa (Sac) (**Figura 1**). Adicionalmente también se generan otros azúcares, como la trehalosa-6-fosfato y los azúcares de nucleótidos como la Uridín-5-difosfato-glucosa (UDP-glucosa) (**Figura 1**).

La Sac es un azúcar de exportación a largas distancias para las plantas, y provee de carbono a los tejidos no fotosintéticos, también llamados tejidos demandantes o vertederos (**Figura 2**). El papel de la Sac como azúcar de exportación se debe a que, al no ser un sustrato de oxidación y de reducción, puede ser transportada hacia el resto de la planta sin sufrir modificaciones químicas (Arnold, 1968; Griffiths, Paul & Foyer, 2016). Cuando existe un exceso de fotosintatos dentro del cloroplasto de los tejidos fuentes o vertederos, se sintetiza la adenosina difosfato glucosa (ADP-Glc) a partir de las triosas fosfato. La ADP-Glc se utiliza para la síntesis del almidón, un carbohidrato complejo que se acumula en los tejidos fotosintéticos de manera transitoria durante el día o en algunos tejidos acumuladores como los tubérculos o las semillas. Cuando así lo requiere la planta, en



**Figura 1.** Estructura química 2D de diversos azúcares. Los monosacáridos, A) Glucosa  $C_6H_{12}O_6$  (PubChem-ID5793), B) Fructosa  $C_6H_{12}O_6$  (PubChem-ID2723872) y la azúcar de nucleótido, C) Uridín-5-difosfato-glucosa  $C_{15}H_{24}N_2O_{17}P_2$  (PubChem-ID8629). Los disacáridos, D) Sacarosa  $C_{12}H_{22}O_{11}$  (PubChem-ID5988), E) Trehalosa-6-fosfato  $C_{12}H_{23}O_{14}P$  (PubChem-ID122336). Las estructuras se generaron con la herramienta Chemistry Add-in for Microsoft Word y PubChem.

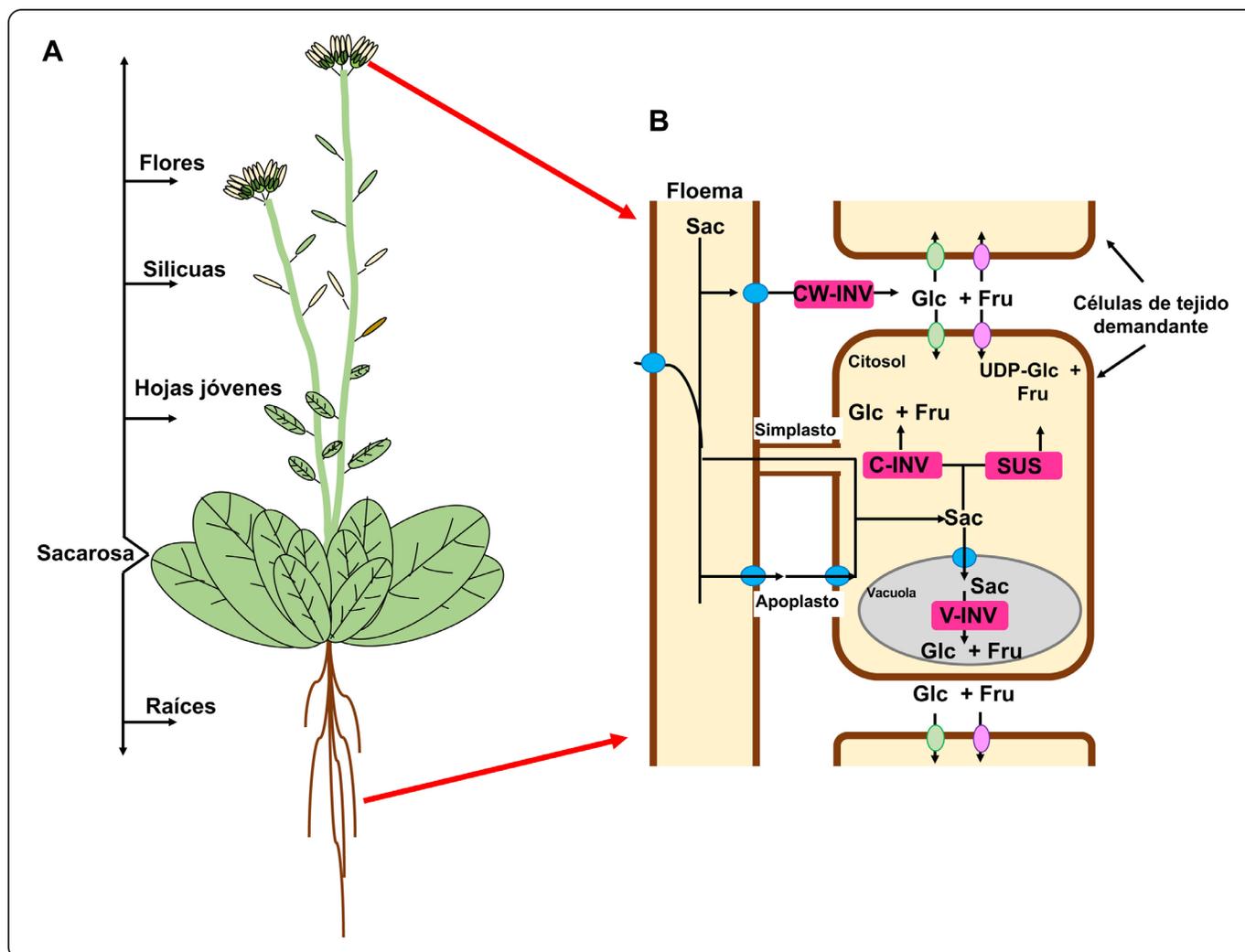
los tejidos fuente, el almidón almacenado transitoriamente en los cloroplastos se degrada a maltosa y Glc durante la noche, que se exportan al citosol para ser catabolizadas y así obtener la energía requerida en el mantenimiento de las funciones celulares y el crecimiento durante ese periodo (Orzechowski, 2008; Schulze, Stitt, Schulze, Neuhaus & Fichtner, 1991).

### Los azúcares como moléculas señalizadoras

Las transiciones en el desarrollo de las plantas, así como las respuestas que evocan las condiciones medioambientales, requieren de un suministro de energía en forma de carbono producida por la fotosíntesis. De tal forma que, para las plantas resulta indispensable percibir los niveles de los azúcares producidos y consumidos en los diferentes estadios de su ciclo de vida; es decir, estar al tanto de las constantes fluctuaciones que provocan los cambios en la relación de los tejidos fuente y vertedero y del medio ambiente. Este monitoreo permanente y su respectivo ajuste, lo logran mediante la participación de los azúcares como moléculas señalizadoras, coordinando de manera precisa el estatus energético de la planta con las necesidades internas y las condiciones externas (Figura 2). Algunas de las transiciones donde la regulación del flujo de

carbono es finamente controlado incluyen la emergencia de las flores, los frutos y las semillas, así como la germinación, el establecimiento del aparato fotosintético y la transición entre el estado juvenil al estado adulto (Poethig, 2013; Winkler, 2018). En el caso de la floración, se ha demostrado que la sacarosa actúa como una señal importante para activar la expresión de factores transcripcionales como: FT (*Flowering Locus T*, por sus siglas en inglés) que promueve la floración (Corbesier & Coupland, 2006; Cho, Pasriga, Yoon, Jeon & An, 2018).

De forma semejante, en respuesta a las condiciones medio ambientales, por ejemplo sequía, frío y presencia de sal, se ha observado que se da una acumulación de Glc; mientras que la hipoxia resulta en un decremento de los niveles de azúcares (Morsy, Jouve, Hausman, Hoffman & Stewart, 2007). Así tenemos que, además de las funciones como proveedores de energía y esqueletos carbonados, los azúcares juegan un papel central como moléculas señalizadoras en todos los organismos vivos, ya que modulan no sólo la expresión genética de forma similar a las hormonas, sino también la estabilidad de los mensajeros, la traducción, modificaciones traduccionales y recientemente se ha comprobado que pueden tener efectos



**Figura 2. Distribución de los azúcares.** A) Esquema de la planta *Arabidopsis thaliana* y sus diferentes tejidos: fuente (hojas adultas) y demandantes (raíces, hojas jóvenes, silicuas, frutos y flores). B) Suministro de los azúcares a los tejidos demandantes, a través del floema vía apoplasto y simplasto. Sacarosa (Sac), Glucosa (Glc), Fructosa (Fru), Invertasa de la pared celular (CW-INV); invertasa citosólica (C-INV). Invertasa vacuolar (V-INV), Sacarosa sintasa (SUS). Las flechas indican a los frutos y a las raíces, que son los tejidos demandantes. Modificada de Rolland *et al.*, 2002 & 2006.

en la modificación del estado de la cromatina (Rolland *et al.*, 2006; Rolland, Winderickx & Thevelein, 2001; Chen, Zhand & Li, 2021). Esta señalización es indispensable para mantener los niveles adecuados de suministro de carbono, ya que de lo contrario estarían en riesgo los procesos esenciales de la planta y, por lo tanto, la eventual muerte del organismo.

En las plantas, a diversos azúcares (**Figura 1**) se les ha comprobado una función señalizadora, que incluyen principalmente a los monosacáridos como la Glc, Fru y UDP-Glc, pero también a los disacáridos como la Sac y la trehalosa-6-fosfato (Rolland *et al.*, 2006; Smeekens, 2000). A continuación, se describen algunos de los aspectos que apoyan la función señalizadora de diferentes azúcares.

### Glucosa

Diversos estudios han mostrado el papel de la Glc como una molécula señalizadora no sólo en las plantas, sino en todos los organismos vivos, desde las bacterias hasta los humanos (Hanson, 2000; Rolland *et al.*, 2001; Stulke & Hillen, 1999). En las plantas, la Glc fue el primer azúcar en el que se demostró una función señalizadora y que regula la expresión de diversos genes durante la embriogénesis, la germinación, el crecimiento vegetativo, la reproducción y la senescencia; muchas de estas respuestas se pueden observar incluso con cambios mínimos en las concentraciones de Glc (Lu *et al.*, 2007; Rolland *et al.*, 2006; Rolland, Moore & Sheen, 2002; Sami, Yusuf, Faizan, Faraz & Hayat, 2016; Sheen, Zhou & Jang, 1999; Smeekens, 2000). Los estudios de la expresión génica en *A. thaliana*,

realizados a través de análisis masivos como microarreglos y RNA-seq, encontraron que cerca de 1,000 genes modifican su expresión en presencia de una alta concentración de Glc (3%), ya sea induciéndose o reprimiéndose (Han, Li, Jin & Su, 2015; Price, Laxmi, Martin & Jang, 2004). La gran mayoría de los genes que modifican su expresión en ambos estudios están relacionados con procesos metabólicos y de desarrollo, incluyendo genes involucrados en los procesos como la fotosíntesis, la movilización de las reservas, el metabolismo del nitrógeno, de los lípidos, de los carbohidratos y de los genes de respuesta al estrés biótico y al abiótico.

### UDP-Glucosa

El monosacárido Uridín-5-difosfato-glucosa (UDP-Glc) es requerido en la síntesis de Sac, la pared celular y los polisacáridos que sirven como moléculas donadoras de Glc en las reacciones de glicosilación (Winter & Huber, 2000). Estudios recientes en las plantas de caña mostraron que ocurre la activación de varios genes del metabolismo de la Sac y de la UDP-Glc, como por ejemplo la sacarosa sintasa, cuando existe una alta acumulación de la biomasa, que se correlaciona con una acumulación de UDP-Glc (Wai, Zhang, Jones, Nagai & Ming, 2017). En los animales está bien establecido que la UDP-Glc funciona como una señal extracelular (Chambers *et al.*, 2000) y que esta función también se da en las plantas. La doble mutante de los genes que codifican para la UDP-Glc pirofosforilasa de *A. thaliana* presenta alteraciones en el crecimiento vegetativo y esterilidad masculina, que es restaurada tras la adición de UDP-Glc (Park *et al.*, 2010). También en las plantas de arroz, existe una línea mutante en el gen que codifica para la UDP-N-acetilglucosamina pirofosforilasa 1 y que cataliza la reacción irreversible de UDP-Glc a UTP y Glc 1P. Dicha mutante acumula grandes cantidades de UDP-Glc y presenta altos niveles de ROS, muerte celular programada y la inducción de la expresión de las enzimas tipo caspasas, que da por resultado una alteración en el crecimiento vegetativo y en la viabilidad del polen (Xiao, Zhou, Lu, Huang & Zhang, 2018). Por lo tanto, con base en estas observaciones se ha propuesto que la UDP-Glc funciona como un regulador intracelular que controla el metabolismo de los carbohidratos durante el crecimiento vegetativo y la reproducción. También la UDP-Glc parece tener un papel importante en la señalización de ROS y en el proceso de muerte celular programada, apoyando la hipótesis de que también funciona como una molécula señalizadora en las plantas.

### Sacarosa

Como se ha descrito, la sacarosa es la principal fuente de exporte de carbono a los tejidos vertedero, se utiliza para la síntesis de diferentes polisacáridos, incluidos el almidón y la celulosa. Sin embargo, diversos estudios muestran que la Sac también funciona como una molécula señalizadora en diferentes especies vegetales, de manera independiente de las hexosas que se derivan de ella, esta función la ejerce al promover diversos procesos durante el desarrollo de la planta, como el crecimiento

vegetativo (Begna *et al.*, 2002). Por ejemplo, la Sac promueve el desarrollo de los embriones somáticos de células en cultivo de *Daucus carota* (zanahoria), sin embargo, concentraciones mayores de este disacárido (5%) lo inhiben; es decir, hay un rango de concentración óptima de Sac que permite esta respuesta (Yang, Zhang, Diao, Huang & Wu, 2004). También en *Vicia faba*, la presencia de altos niveles de Sac se relacionan con un incremento en el crecimiento del embrión, que está dado por el aumento de las divisiones celulares, la promoción de la diferenciación celular y la acumulación de las reservas (Weber, Buchner, Borisjuk & Wobus, 1996). En contraste, la adición de Sac en las células de cultivo de *Arabidopsis* promueve un crecimiento sincrónico al activar la expresión de los genes que codifican para las ciclinas tipo D, que participan en el ciclo celular (Riou-Khamlichi, Menges, Healy & Murray, 2000).

A nivel molecular, la Sac regula la expresión de varios genes y su acción ocurre tanto a nivel transcripcional como post-transcripcional (Wiese, Elzinga, Wobbes & Smeekens, 2005). Algunos de los genes regulados por la Sac codifican para factores de transcripción, como por ejemplo MYB75, que se induce en respuesta a la Sac (Teng, Keurentjes, Bentsink, Koornneef & Smeekens, 2005). En lo que se refiere al factor transcripcional del tipo bZIP, *ATB2*, es inducido tanto a nivel transcripcional como post-transcripcional, exclusivamente por la Sac. La expresión del gen *ATB2* se induce por la luz, sólo si la disponibilidad de Sac es normal, pero si la concentración se incrementa, *ATB2* se reprime a nivel post-transcripcional a través de marcos pequeños de lectura abiertos (conocidos como uORFs) presentes en el extremo 5' no traducido (5'UTR) del RNA mensajero (mRNA) de *ATB2* (Rook *et al.*, 1998; Wiese *et al.*, 2005).

Una de las señales medioambientales más importante para el desarrollo de las plantas es la luz, que regula el desarrollo de las plantas a través de una compleja red de fotoreceptores de luz roja (fitocromos) o azul (criptocromos) (Franklin & Quail, 2010) y por medio de una familia de factores transcripcionales que interaccionan con los fitocromos, llamados factores que interaccionan con los fitocromos (PIF, *Phytochrome Interacting Factor*, por sus siglas en inglés). Los PIFs contribuyen en la elongación del hipocótilo, regulan el proceso de germinación y responden a las fitohormonas como las auxinas y el ácido giberélico (Leivar & Monte, 2014; Leivar & Quail, 2011). Es interesante la estrecha relación entre la concentración de la Sac y la expresión de algunos PIFs, ya que este azúcar aumenta el ritmo de crecimiento del hipocótilo al incrementar la función de los PIFs. Específicamente, PIF5 integra la respuesta de la luz y la Sac, y la sobreexpresión de éste, induce el crecimiento de la planta, similar a la respuesta observada por la adición de la Sac (Stewart, Maloof & Nemhauser, 2011). Finalmente, se ha demostrado que algunos genes regulados por la Sac contienen elementos en *cis* presentes en sus regiones regulatorias, conocidos como caja SURE y secuencias TGGACGC (Morikami

*et al.*, 2005). Por ejemplo, la inducción de la expresión de los genes de  $\beta$ -amilasa, PAT21, sporamina A (SpoA1) y MYB75 por la Sac, se da a través de las secuencias SURE (Broeckling, Watson, Steinwand & Bush, 2016; Morikami *et al.*, 2005; Zourelidou, Torres-Zabala, Smith & Bevan, 2002).

### Trehalosa-6-fosfato

La trehalosa es un disacárido no reductor formado por residuos de uridina 5'-difosfato de Glc (UDP-Glc) y Glc-6-fosfato (Cabib & Leloir, 1958). En diversos organismos, incluyendo bacterias, hongos, animales invertebrados y plantas, la trehalosa funciona como un carbohidrato de transporte y de reserva, así como una molécula osmoprotectora, al estabilizar diferentes estructuras celulares como las membranas lipídicas y las proteínas bajo condiciones de escasa disponibilidad de agua (Albertorio, Chapa, Chen, Diaz & Cremer, 2007; Elbein, Pan, Pastuszak & Carroll, 2003; Hinch & Crowe, 1998; Paul, Primavesi, Jhurreea & Zhang, 2008). Diversas plantas que crecen en condiciones extremas de sequía acumulan altas concentraciones de trehalosa, como es el caso de *Selaginella lepidophylla*, una de las llamadas “plantas de resurrección” (Iturriaga, Suarez & Nova-Franco, 2009).

La biosíntesis de la trehalosa se lleva a cabo a través de dos reacciones, en la primera la enzima trehalosa fosfato sintasa (TPS) toma UDP-Glc y Glc-6-fosfato (G6P) para formar el intermediario trehalosa-6-fosfato (T6P), que posteriormente es procesada por la trehalosa fosfato fosfatasa (TPP) y se genera la trehalosa (Cabib & Leloir, 1958). En *A. thaliana* existen 11 genes que codifican para la TPS y 10 para la TPP (Vogel, Aeschbacher, Muller, Boller & Wiemken, 1998), pero sólo a la AtTPS1 se le ha demostrado actividad enzimática (Blazquez *et al.*, 1998).

Estudios posteriores muestran la importancia de los niveles de la T6P como una señal que regula el desarrollo de las plantas, el crecimiento del embrión y del tejido vegetativo, la floración, la senescencia y las respuestas al estrés (Eastmond & Graham, 2003; O'Hara, Paul & Wingler, 2013). Las mutantes en el gen *TPS1* de *Arabidopsis* son incapaces de germinar y este defecto no es suplido por la adición de trehalosa, lo que demuestra que es la T6P la molécula responsable de dicho defecto (Eastmond *et al.*, 2002). Así mismo, la expresión constitutiva de los genes *TPS* resulta en fenotipos de hojas pequeñas, floración temprana y un incremento en las ramificaciones del meristemo apical del brote, mientras que la sobreexpresión de *TPP* de *E. coli* genera efectos opuestos, demostrando que la T6P, y no la trehalosa, es la molécula responsable de esas respuestas (Ponnu, Wahl & Schmid, 2011; van Dijken, Schlupepman & Smeekens, 2004).

### Las vías de Señalización de los azúcares

La capacidad de percibir y responder a los niveles de azúcares disponibles es esencial en todos los organismos. Para percibir los cambios en el nivel de los azúcares en las plantas se han

seleccionado mecanismos que permiten responder con eficacia a dichos cambios, utilizando diferentes vías de señalización que generan señales capaces de modificar la expresión genética, la actividad de las proteínas o incluso alterar la estructura global de la cromatina a través de la modificación de las histonas (Zhu, Li, Feng, Mo & Ren, 2020). De esta forma los niveles de azúcares regulan el metabolismo, las respuestas hormonales y el desarrollo de las plantas (Sami *et al.*, 2016).

Las vías de señalización descritas hasta el momento responden al estímulo de la Glc e involucran la participación de proteínas tipo cinasas, también llamados reguladores maestros modulados por la Glc, e incluyen a las proteínas HXK1 (Hexocinasa 1), TOR (*Target of Rapamycin*, por sus siglas en inglés) y SnRK1 (*Sucrose non-Fermenting-Related Kinase 1*, por sus siglas en inglés) (Figura 3). Estas tres cinasas, se encuentran evolutivamente conservadas en plantas y animales, y regulan la expresión de cientos de genes que funcionan en una amplia variedad de procesos como el anabolismo, el catabolismo, el crecimiento, el desarrollo y la adaptación ante condiciones de estrés (Rolland *et al.*, 2006; Rolland *et al.*, 2002; Sheen *et al.*, 1999; Xiong & Sheen, 2012). A continuación, se describen aspectos relevantes de las diferentes vías de señalización.

### Hexocinasas en las plantas

La HXK está codificada por una familia multigénica evolutivamente conservada en las plantas monocotiledóneas y las eudicotiledóneas (Karve *et al.*, 2008). En *A. thaliana* existen tres tipos de HXKs y tres proteínas relacionadas a HXK (HKL, *HXK-like-HKL*, por sus siglas en inglés) que, a diferencia de las primeras, carecen de la actividad catalítica (Karve *et al.*, 2008). De acuerdo con la secuencia a nivel de aminoácidos y su localización subcelular, las HXK de diversos organismos se han clasificado en cuatro tipos, A, B, C y D (Granot, David-Schwartz & Kelly, 2013; Granot, Kelly, Stein & David-Schwartz, 2014; Nilsson, Olsson, Ulfstedt, Thelander & Ronne, 2011; Olsson, Thelander & Ronne, 2003). Las HXK del tipo A contienen un péptido de tránsito en el extremo N-terminal que las dirige hacia el cloroplasto. Las HXKs del tipo B comparten una secuencia hidrofóbica en el extremo N-terminal de unión a la membrana externa de la mitocondria, y una secuencia con localización nuclear (Cho, Yoo & Sheen, 2006). Dentro de este grupo se encuentran las HXK1 y HXK2 de *Arabidopsis*. Las HXKs del tipo C carecen del péptido señal o secuencia de unión a las membranas, son exclusivas de las plantas monocotiledóneas, y de los musgos como *Physcomitrella patens* (Karve *et al.*, 2010; Nilsson *et al.*, 2011). Finalmente, las HXKs del tipo D son proteínas con una localización mitocondrial pero que difieren de las del tipo B debido a diferencias a nivel de secuencia y sólo se encuentran representadas en los musgos (Nilsson *et al.*, 2011).

Las HXKs son las cinasas que fosforilan hexosas a hexosas-6-fosfato, como la Fru, Man, glucosamina y la Glc, con mayor afinidad por la última (Medina & Sols, 1956). En el caso de la

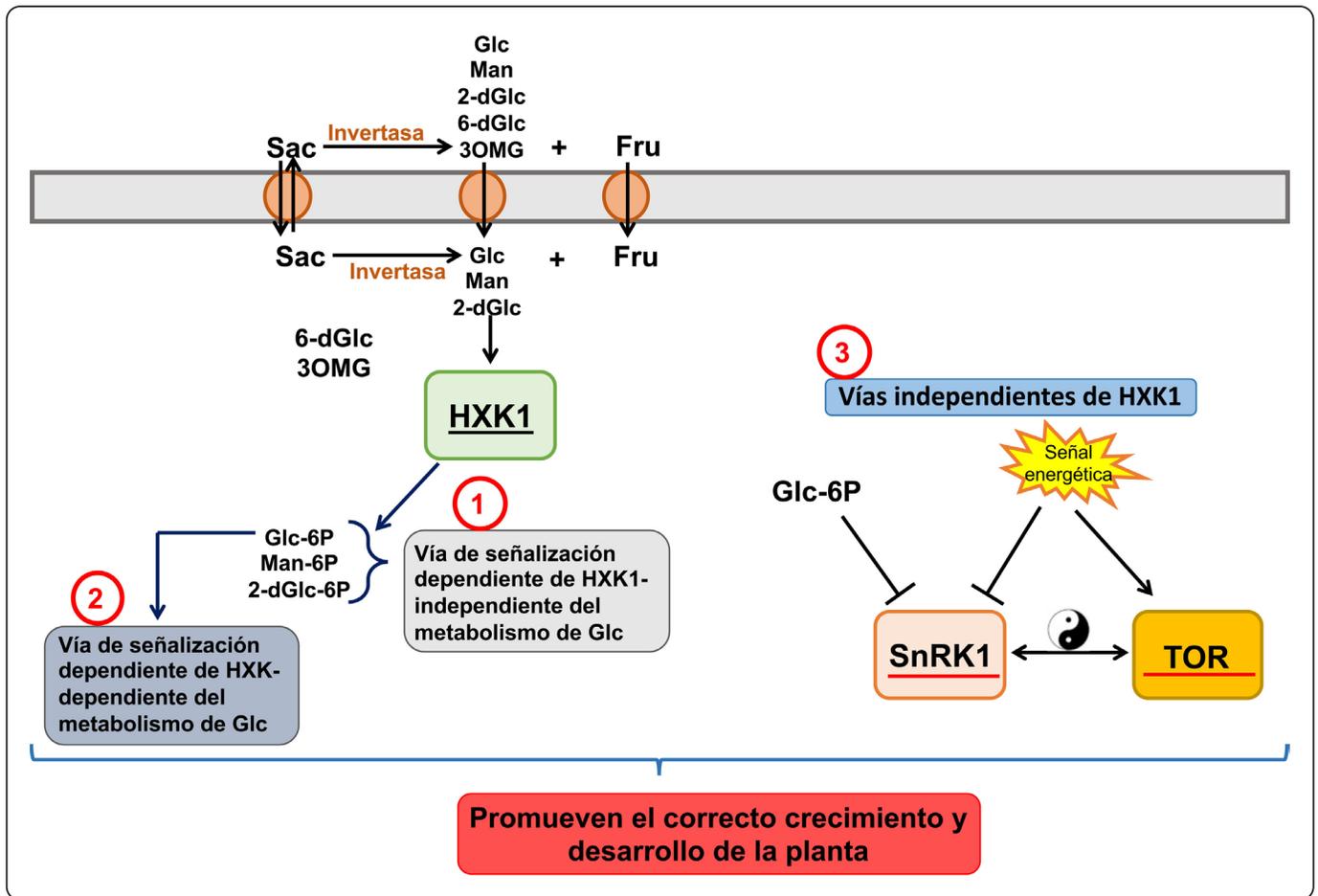


Figura 3. Vías de señalización en respuesta a los azúcares. De la HXK1 deriva: 1) La vía de señalización dependiente de HXK1-independiente del metabolismo de la Glc. 2) La vía de señalización dependiente de HXK1-dependiente del metabolismo de la Glc. 3) Vías independientes de HXK1 son las vías mediadas por la cinasa SnRK1 y por la cinasa TOR, encargadas de mediar el balance energético de manera opuesta en respuesta a los niveles energéticos por lo que estas cinasas son consideradas como el ying-yang del metabolismo. Abreviaturas: Glc (glucosa), Man (manosa), Man-6P (manosa-6-fosfato), 2-dGlc (2-deoxiglucosa), 2-dGlc-6P (2-deoxiglucosa-6-fosfato), 6-dGlc (6-deoxiglucosa), 3OMG (3-oximetilglucosa), Sac (sacarosa), Fru (fructosa), HXK1 (Hexocinasa 1), SnRK1, (*S*ucrose *N*on-*F*ermenting *R*elated *K*inase 1, por sus siglas en inglés); TOR, (*T*arget of *R*apamycin, por sus siglas en inglés). Modificado de Ciereszko, I. (2018).

HXK1, además de tener la actividad enzimática previamente descrita y que está involucrada en la glucólisis, se ha demostrado que funciona como un sensor primario de los niveles de la Glc (Figura 3) (Rolland *et al.*, 2001; Sheen, 1990; Smeekens, 2000). En las plantas, los primeros experimentos que indicaron un papel regulador de la HXK1 fueron los realizados en maíz, a través de la adición de altas concentraciones de Glc, resultando con efectos negativos a nivel metabólico, en el ciclo del glioxilato y en la represión de los genes fotosintéticos (Graham, Denby & Leaver, 1994; Sheen, 1990; Sheen *et al.*, 1999).

En la identificación de la o las vías de señalización en las que participa la HXK1 como sensor en las plantas, se utilizaron inicialmente azúcares como la Man y la 2-deoxiglucosa (2-dGlc), que son transportados hacia el interior de la célula y fosforilados por la HXK1, pero no metabolizados por la

célula. También se utilizaron análogos de la Glc como la 6-deoxiglucosa (6-dGlc) y 3-oximetil-glucosa (3OMG) que, aunque son transportados al interior de la célula, no son sustratos de la HXK1. De esta forma se establecieron dos vías de señalización que requieren de la función de la HXK1, una vía independiente del metabolismo de la Glc y otra generada por metabolitos resultantes del metabolismo de la Glc (Figura 3) (Xiao, Sheen & Jang, 2000).

a) Vía de señalización dependiente de la HXK1 e independiente del metabolismo de la Glucosa

A través del uso de experimentos transitorios realizados con protoplastos de maíz, se observó que la expresión de varios genes fotosintéticos, como el de la ribulosa-1,5-bifosfato carboxilasa (RBCS) y los de la proteína de unión a la clorofila

A/B (*CAB*), disminuían en presencia de la Glc pero no con el 3-OMG y la 6-dGlc, demostrando así la participación de la HXK1 en ésta represión. Sin embargo, para el caso del gen *RBCS* se observó una represión similar tras la adición de 2-dGlc, una molécula que aunque sí es sustrato de la HXK1 no es metabolizada por la célula, demostrando la importancia de la función de la HXK1 para la regulación de la expresión de éstos genes blanco sin requerir del metabolismo subsecuente de la Glc (Jang & Sheen, 1994).

Contrario a lo que sucede en las plantas silvestres que al percibir altas concentraciones de Glc detienen su crecimiento y no enverdecen sus hojas, una mutante que no expresa la HXK1 (también denominada como mutante nula) en *A. thaliana*, denominada *gin2* (*glucose insensitive 2*) presenta un fenotipo insensible o menos sensible a altas concentraciones de Glc (6%), es decir, continua su desarrollo y conserva verdes sus cotiledones y hojas (Jang, Leon, Zhou & Sheen, 1997). Posteriormente, Moore y colaboradores demostraron que la actividad catalítica de la HXK1, no es indispensable para su función como sensor de la Glc, ya que una mutante catalíticamente inactiva de la HXK1 tiene la capacidad de reprimir la transcripción de los genes fotosintéticos como *RBCS* y el gen que codifica la piruvato fosfodioxinasa (*PPDK*) en presencia de altas concentraciones de Glc. De manera consistente, la mutante de la HXK1 catalíticamente inactiva, puede revertir el fenotipo de insensibilidad a la Glc de la mutante nula *gin2* (Moore *et al.*, 2003). Por lo tanto, la HXK1 funciona *per se* como un sensor primario de los niveles de Glc y esta función no depende de su actividad catalítica (Figura 3). Sin embargo, el mecanismo molecular de cómo la HXK1 regula la expresión genética no está aún del todo elucidado. Se ha determinado que la HXK1 en conjunto con la subunidad  $\beta$  de la ATPasa vacuolar (*Vacuolar H<sup>+</sup> ATPase subunit B*, por sus siglas en inglés; VH1-B1) y la subunidad regulatoria 19S del proteasoma (*19S Regulatory Particle of the Proteasome*, por sus siglas en inglés; RPT5B) forman un complejo trimérico en presencia de altas concentraciones de Glc, localizado en el núcleo y que parece interaccionar con secuencias específicas en la región promotora de los genes regulados por la HXK1 (Cho *et al.*, 2006). Sin embargo, este mecanismo no ha podido ser demostrado para otros genes reprimidos por la Glc de forma dependiente de la HXK1, como los genes fotosintéticos, el transportador de hexosas en la planta de la uva (*VvHT1*) (Conde *et al.*, 2006), el translocador de triosas-fosfato TPP del trigo (Sun, Chen, Wang, Chen & Wang, 2006) o el transportador de monosacáridos STP10 (Rottmann, Zierer, Subert, Sauer & Stadler, 2016). Lo que sí está claro es que la participación de la HXK1 en un complejo multiproteico asociado a la mitocondria es indicador de la optimización de la disponibilidad de Glc y la coordinación del metabolismo con la demanda energética. A nivel cristalográfico se ha determinado que la unión de la Glc a la HXK1 genera cambios conformacionales (Cho *et al.*, 2006; Feng *et al.*, 2015), lo que podría iniciar el mecanismo

de señalización, pero aún se desconoce como la HXK1 y/o sus interactores transmiten dicha señal.

También existen ejemplos de genes regulados positivamente a través de esta vía de señalización, como sucede con los factores transcripcionales MYB34, MYB51, MYB122, CYP79B2 y CYP83B1, que regulan la biosíntesis de los glucosinatos. Los glucosinatos son metabolitos secundarios que participan en la resistencia al estrés en *Arabidopsis*. Se ha determinado que la expresión de estos factores transcripcionales se encuentra disminuida en la mutante *gin2*, lo que demuestra que HXK1 es un regulador positivo de los procesos relacionados con el metabolismo secundario (Miao *et al.*, 2016).

b) Vía de señalización dependiente de la HXK1 y dependiente del metabolismo de la Glucosa

La vía mediada por la HXK1 en la que no sólo se requiere la fosforilación de la Glc para mediar la modulación de la expresión génica sino su metabolismo posterior, se conoce como “la vía dependiente del metabolismo”. Esta vía requiere de la actividad catalítica de la HXK y son los metabolitos intermediarios de la glucólisis como el PEP, la 3-PGALd, la diOHAcP, el acetato o el Ac-CoA, los que podrían ser los responsables de transmitir la señal (**Figura 3**) (Sheen *et al.*, 1999; Toroser, Plaut & Huber, 2000). Por ejemplo, la inducción de los genes relacionados a la patogénesis *PR1* y *PR5*, así como de los genes de los factores transcripcionales *FLZ1*, *FLZ2*, *FLZ8* y *FLZ10* (*FCS-Like Zinc Finger*, por sus siglas en inglés), se da por medio del metabolismo de la Glc, la Fru y la Sac (Jamsheer & Laxmi, 2015; Xiao *et al.*, 2000). Estos genes están relacionados con la respuesta al estrés biótico o abiótico, y demuestran que el metabolismo de los azúcares está íntimamente relacionado con la defensa de la planta ante las condiciones externas. Sin embargo, la relación del metabolismo de los azúcares no solo se relaciona con los genes de respuesta al estrés, sino también con las rutas metabólicas como la del nitrógeno. En este caso, los intermediarios de la glucólisis impactan en la expresión de los genes involucrados en el metabolismo del nitrato como *NIA1*, *NRT2.1*, *NRT2.4*, *NRT1.1*, *NRT1.5* (Lejay *et al.*, 2003; Lejay *et al.*, 2008; Reda, 2015).

### Vías de señalización independientes de la HXK1

Ya que la percepción de los azúcares es central para el desarrollo, metabolismo y respuestas al estrés en las plantas, resulta importante la existencia de señalizaciones independientes que brinden versatilidad para responder de diferentes formas ante las fluctuaciones de los niveles de los azúcares a lo largo del crecimiento y desarrollo de las plantas. Así, los estudios iniciales también establecieron que hay diversos genes que se regulan positiva o negativamente en respuesta a los azúcares, pero de forma independiente de la función señalizadora de la HXK1 (Xiao *et al.*, 2000). Estos genes incluyen a la invertasa de pared (*CW-INV1*), a la ADP-Glc-pirofosforilasa (*AGPase*),

a la asparagina sintetasa (*ASI*), y a genes del metabolismo secundario, de respuesta al estrés y a patógenos como la chalcona sintasa (*CHS*), la fenilalanina amonio liasa (*PAL1* y *PAL3*), entre otros. Otro conjunto de genes regulados por los niveles de azúcares de manera independiente de la HXK1 son los genes *DIN1* y *DIN6* (*DARK INDUCED 1* y *6*, por sus siglas en inglés) de *A. thaliana*, que codifican para las enzimas sulfato deshidrogenasa (*SEN1*) y asparagina sintetasa (*ASN1*), respectivamente. Ambos genes se reprimen de manera importante en presencia de la Sac y de la Glc (Baena-Gonzalez, Rolland, Thevelein & Sheen, 2007). A continuación, se describen las principales vías de señalización independientes de la HXK1.

### Percepción de los azúcares mediada por la cinasa SnRK1

Una de las vías de regulación que conecta la percepción de los azúcares con el estado energético y metabólico durante el desarrollo de las plantas es a través de la participación de las cinasas serina/treonina independientes de calcio llamadas SNF1 (Sucrose Non-Fermenting 1) en levadura, AMPK (AMP-activated protein kinase) en mamíferos y SnRK1 (SNF1-related kinase) en plantas, que están evolutivamente conservadas en diversos organismos (Broeckx, Hulsmans & Rolland, 2016; Hardie, Schaffer & Brunet, 2016). En el modelo de levadura, el complejo SNF1 se activa en respuesta a bajos niveles energéticos, como son bajas concentraciones de sacarosa, modulando la transcripción de diversos genes que a su vez controlan la actividad de diversas enzimas metabólicas incluyendo la síntesis de los ácidos grasos, almacén de carbohidratos, y en la respuesta a los procesos celulares que comprenden la meiosis, la esporulación, la termotolerancia y la biogénesis de los peroxisomas, el envejecimiento, la autofagia y el crecimiento invasivo de los filamentos e incluso la respuesta a bajos niveles de nutrientes, entre ellos el nitrógeno (Carlson, 1999; Gancedo, 1998). En los mamíferos, la actividad de la AMPK responde a la relación de AMP/ATP o ADP/ATP, ya que es regulada alostéricamente por el AMP. Cuando los niveles energéticos son bajos como resultado de diferentes tipos de estrés que pueden ser: la deficiencia de nutrientes, el choque por calor y la hipoxia; la AMPK regula el balance energético inhibiendo el consumo de ATP, a través de activar las vías metabólicas que inhiben el consumo de ATP, como la síntesis de los ácidos grasos, el colesterol y las proteínas, e induciendo las vías para la síntesis del ATP, como la  $\beta$ -oxidación de los ácidos grasos y la glucólisis (Hardie, Ross & Hawley, 2012).

En las plantas, los ortólogos de SNF1 y de la AMPK son las proteínas relacionadas a la SNF1, que incluye a tres subgrupos, SnRK1, SnRK2 y SnRK3, con un porcentaje entre el 42% al 45% de identidad con SnRK1. Las dos últimas son exclusivas de las plantas y participan principalmente en respuestas al estrés, mediando las respuestas por ácido abscísico. En contraste, la función de la SnRK1 es la más relacionada a las de la SNF1 y la AMPK (Baena-Gonzalez & Sheen, 2008; Halford *et al.*, 2003). La actividad de la SnRK1 correlaciona con un estado

del déficit energético, mientras que es inactivada por altos niveles de azúcares, pero a diferencia de la AMPK, no se regula alostéricamente por los niveles de AMP (Baena-Gonzalez *et al.*, 2007; Baena-Gonzalez & Sheen, 2008; Emanuelle *et al.*, 2015). La cinasa SnRK1 desencadena la activación de los procesos catabólicos y reprime a los procesos anabólicos, que consumen energía cuando el suplemento energético es limitado (**Figura 4**) (Baena-Gonzalez *et al.*, 2007).

SnRK1 es un complejo heterotrimérico que consta de dos subunidades regulatorias, denominadas  $\beta$  y  $\delta$ , mientras que la subunidad  $\alpha$  es la catalítica. En *A. thaliana*, existen dos diferentes subunidades catalíticas KIN10/AtSnRK1.1/AKIN $\alpha$ 1 y KIN11/SnRK1.2/AKIN $\alpha$ 2 (Baena-Gonzalez & Lunn, 2020; Polge & Thomas, 2007). La actividad de ambas subunidades depende de la fosforilación de la treonina 175 para el caso de KIN10 y la 176 para KIN11, que son fosforiladas por las cinasas AtSnAK1 y AtSnAK2 (*Arabidopsis SnRK1-Activating Kinases*, por sus siglas en inglés) (Crozet *et al.*, 2010). Existen tres diferentes subunidades  $\beta$  llamadas AKIN $\beta$ 1, AKIN $\beta$ 2 y AKIN $\beta$ 3, siendo ésta última específica de las plantas. Finalmente, las subunidades  $\gamma$  incluyen a AKIN $\gamma$  y a una subunidad híbrida exclusiva de las plantas denominada AKIN $\beta\gamma$ , que guarda homología tanto con las subunidades  $\beta$ , en el dominio de unión a carbohidratos o CBM, como con la  $\gamma$  de mamíferos en cuatro dominios CBS (cystathionine- $\beta$ -synthase), en el caso de la cinasa AMPK une adenilatos regulando la actividad del complejo cinasa (Emanuelle *et al.*, 2015; Polge, Jossier, Crozet, Gissot & Thomas, 2008).

Evidencias experimentales en las plantas han demostrado que la localización subcelular de las subunidades que conforman a la SnRK1 varían de acuerdo al estado de desarrollo en el que se encuentran. Por ejemplo, AKIN10 se localiza en tejidos jóvenes, específicamente en los primordios de hojas y zonas meristemáticas de la raíz y del brote apical, formando estructuras tipo anillo alrededor y dentro del núcleo, mientras que en otros momentos del desarrollo de la planta, AKIN10 se localiza en el citoplasma y en la membrana plasmática (Bitrian, Roodbarkelari, Horvath & Koncz, 2011). También se ha observado que en condiciones normales, AKIN10 y AKIN11 se localizan dentro de los cloroplastos de las hojas; sin embargo, en condiciones de crecimiento de bajos niveles de fosfato inorgánico, se encontró que AKIN11 disminuye su nivel de expresión y deja de localizarse en el cloroplasto, sugiriendo que bajo ciertas condiciones de crecimiento, AKIN10 y AKIN11 se expresan diferencialmente (Fragoso *et al.*, 2009). De hecho, un estudio de la localización subcelular de las subunidades catalíticas de SnRK1 en *A. thaliana* sugiere que el sitio de localización del complejo heterotrimérico lo define el tipo de subunidad  $\beta$  (AKIN $\beta$ 1 y AKIN $\beta$ 2) que se encuentre en el complejo. En este trabajo se demuestra que las subunidades  $\beta$  sufren modificaciones post-traduccionales irreversibles del tipo miristoilación por la acción de las N-miristoiltransferasas codificadas por los genes

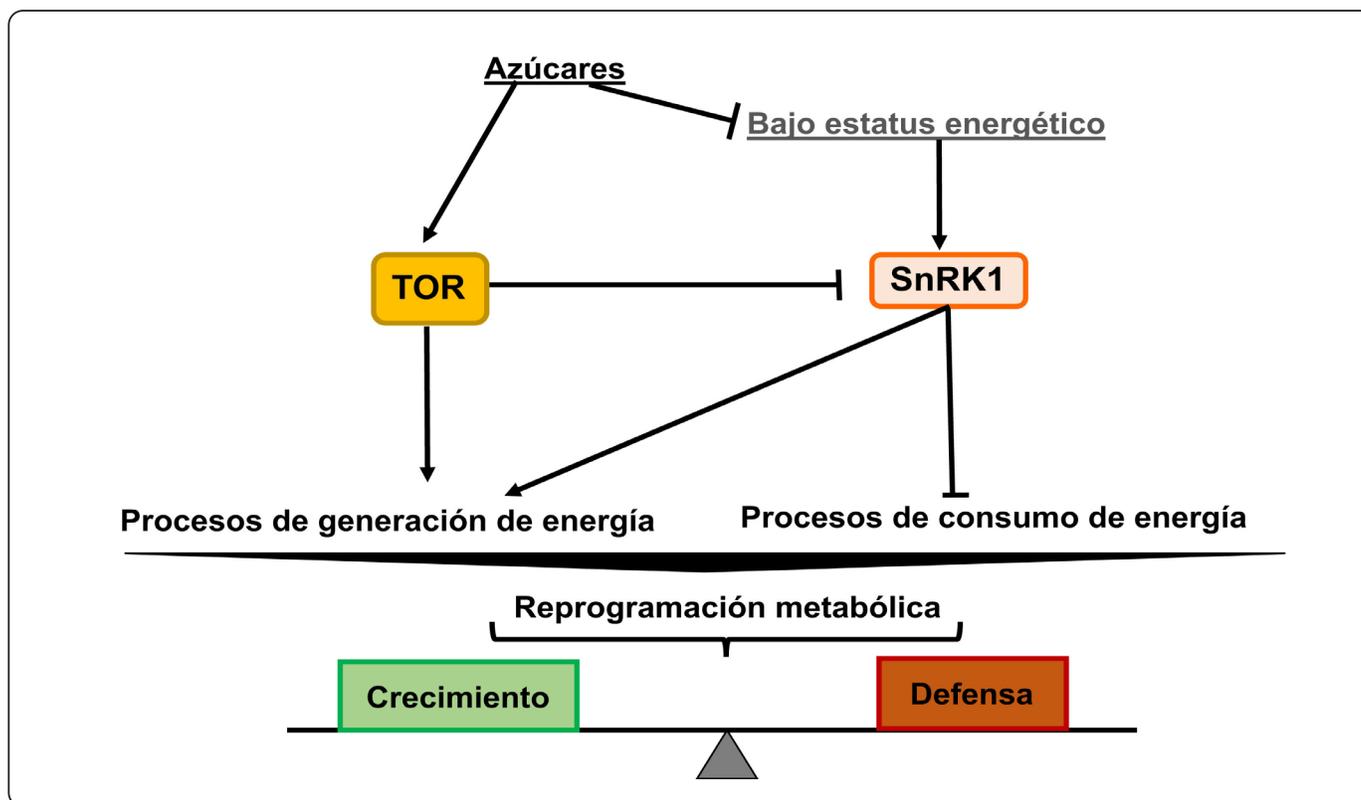


Figura 4. Mecanismo regulador energético que involucra a las cinasas TOR y SnRK1 en las plantas. Figura, creatividad personal.

*NMT1* y *NMT2*. Esta modificación involucra la adición de un ácido graso saturado de 14 carbonos (miristato) sobre un residuo de glicina en el extremo N-terminal de la subunidad  $\beta$ , que afecta las propiedades de unión del complejo con las membranas celulares (Pierre *et al.*, 2007). De tal forma que, las mutantes en el sitio de la miristolación de *AKIN1 $\beta$ 1* y *AKIN1 $\beta$ 2* se relocalizan en el núcleo o en el citoplasma respectivamente, lo que permite controlar tanto transcripcional como post-transcripcional a sus blancos y así mantener la homeostasis del metabolismo energético (Pierre *et al.*, 2007).

La sobreexpresión de *AKIN10* en *Arabidopsis* induce cambios importantes a nivel transcripcional y genera una respuesta por inanición de azúcares (Baena-Gonzalez *et al.*, 2007). Algunos de los genes inducidos por la sobreexpresión de *AKIN10* están relacionados con los procesos catabólicos que generan energía, como la degradación de los aminoácidos, las proteínas, los lípidos, el almidón y la pared celular, además de los procesos de autofagia y glucólisis. Contrariamente, los genes que se reprimen en estas sobreexpresoras, tiene que ver con los procesos anabólicos, como la síntesis de los aminoácidos y la pared celular (Baena-Gonzalez & Lunn, 2020; Baena-Gonzalez *et al.*, 2007). La activación de la SnRK1 impacta en la regulación transcripcional o traduccional de algunas enzimas, ya sea induciendo genes relacionados a los procesos de movilización

de nutrientes como la degradación del almidón, proteínas, lípidos y también al proceso de autofagia. Por otro lado, existe una represión de los genes relacionados con la síntesis de proteínas y del ciclo de Krebs (Figura 4) (Baena-Gonzalez & Lunn, 2020; Ramon *et al.*, 2019).

Estudios del transcriptoma global de la doble mutante *kin10 kin11* en *A. thaliana* mostraron que algunos genes afectados por la falta de la SnRK1, incluyen a aquellos asociados a la respuesta al estrés por oscuridad como los *DIN1* y *DIN6*, así como a los involucrados en el proceso de movilización del almidón durante la noche y el crecimiento de la planta (Baena-Gonzalez *et al.*, 2007). Parte de la regulación transcripcional por SnRK1 es a través de la acción de los factores transcripcionales que son blanco directo de esta cinasa. Por ejemplo, la SnRK1 fosforila al factor transcripcional bZIP63, lo que favorece su dimerización y activación (Mair *et al.*, 2015), lo que modula la expresión de varios genes involucrados en el metabolismo de los aminoácidos como *ASN1/DIN6*, y de respuesta a la inanición por Glc como *DIN10* y *RAF6* (Baena-Gonzalez *et al.*, 2007; Dietrich *et al.*, 2011; Mair *et al.*, 2015). Por otro lado, la regulación a nivel post-transcripcional por parte de la SnRK1 se lleva a cabo mediante la fosforilación de diversos blancos, a través del reconocimiento de un motivo similar al que se ha reportado para las cinasas SNF1 y AMPK. Entre sus proteínas

blanco se encuentran la 3-hidroximetil-3-metilglutaril-CoA reductasa (HMGR), la sacarosa fosfato sintasa (SPS), la nitrato reductasa (NR), la 6-fosfofructocinasa-2/fructosa-2-6-bisfosfato (PFKFB), la proteína heat-shock BHSP17, el factor transcripcional FUSCA3 y la trehalosa fosfato sintasa 5 (TPS5) que es una enzima clave en la síntesis de trealosa-6-fosfato (Dale, Wilson, Edelman & Hardie, 1995; Hardie *et al.*, 2012; Harthill *et al.*, 2006; Polge & Thomas, 2007; Tsai & Gazzarrini, 2012).

En *Arabidopsis* se ha descrito que la actividad de la SnRK1 se inhibe por azúcares específicos, como la T6P, la G6P y la Glc-1-fosfato (G1P) durante el crecimiento del tejido joven (Nunes *et al.*, 2013; Zhang *et al.*, 2009). Un hallazgo relevante fue encontrar que los niveles de T6P funcionan como señal de la disponibilidad de la Sac (Lunn *et al.*, 2006). Por ejemplo, la T6P inhibe la degradación del almidón, y al mismo tiempo, estimula el consumo de la Sac para mantener el crecimiento de la planta a través de la regulación de la proteína SnRK1 (Zhang *et al.*, 2009). Martínez-Barajas y colaboradores demostraron que altos niveles de la T6P en *A. thaliana* durante la noche inhiben la degradación del almidón, lo que limita la síntesis de la Sac a bajos niveles y estimula su consumo para el crecimiento de la planta a través de la SnRK1. Esta correlación ocurre en diferentes especies durante el desarrollo de las semillas, el crecimiento de las plántulas, o el desarrollo del meristemo apical del brote (Debast *et al.*, 2011; Martínez-Barajas *et al.*, 2011). Al parecer la T6P adquirió la función de señal y regulador importante de los niveles de Sac que es el azúcar principal de transporte en las plantas, a través de la regulación de la SnRK1. De hecho en el año 2018, Zhai y colaboradores demostraron que la T6P se une físicamente a la SnRK1, lo que a su vez interfiere con la unión de las cinasas SnAKs, descritas anteriormente y que fosforila a la SnRK1 para activar su función. De esta forma se da lugar a una convergencia entre dos vías altamente conservadas con la finalidad de coordinar el desarrollo y crecimiento en éstos organismos autótrofos (Zhai *et al.*, 2018).

### Percepción de los azúcares mediada por la proteína cinasa TOR

En el año de 1990, los trabajos realizados con la levadura *Saccharomyces cerevisiae* permitieron identificar una cepa resistente al antibiótico bacteriano rapamicina (RAP), que inhibe el proceso de proliferación celular. Este descubrimiento fue un parteaguas debido a que la RAP permitió la identificación de la cinasa tipo serina/treonina conocida como TOR (*Target of Rapamycin*, por sus siglas en inglés), que pertenece a la familia de las proteínas cinasas relacionadas a las cinasas de fosfatidilinositol (Heitman, Movva, Hiestand & Hall, 1991; Schmelzle & Hall, 2000). La proteína TOR está altamente conservada desde el punto de vista evolutivo, contiene dominios específicos: el HEAT (Huntington, Elongation Factor 3 regulatory, subunit A of PP2A, TOR1) en el amino terminal,

los dominios centrales FAT (FRAP-ATM-TTRAP), FRB (FKBPrapamycin-binding), cinasa y en su carboxilo terminal el FATC.

TOR es una cinasa esencial para los organismos eucariontes unicelulares y multicelulares, incluyendo a los humanos, en los que esta cinasa recibe el nombre de mTOR (*Mammalian or Mechanistic TOR*, por sus siglas en inglés), las mutaciones nulas de TOR provocan letalidad embriogénica en diferentes organismos (Heitman *et al.*, 1991; Ren *et al.*, 2012). La cinasa TOR funciona como un eje esencial capaz de integrar el estatus energético y nutricional de las células, promueve respuestas de desarrollo y en consecuencia repercute de manera positiva en el crecimiento del organismo (Shi, Wu & Sheen, 2018).

En los mamíferos TOR está presente formando dos tipos de complejos, TORC1 y TORC2. TORC1 comprende a las proteínas TOR, a LST8 (Lethal with Sec Thirteen 8), quien interacciona en el carboxilo terminal de TOR y la subunidad RAPTOR (Regulatory-Associated Protein of TOR), que se une con el amino terminal de TOR. En contraste TORC2 incluye a TOR, a LST8 (Lethal with SEC13 Protein) y a otra subunidad denominada RICTOR (Regulatory Associated Protein of mTOR). Sin embargo, en las plantas no se han encontrado genes relacionados a RICTOR, por lo que al parecer sólo existe el complejo TOR1, formado por las proteínas TOR, LST8 y RAPTOR (Deprost, Truong, Robaglia & Meyer, 2005; Moreau, *et al.*, 2012). La función de TORC1 en los mamíferos está relacionada con la percepción de los niveles de nutrientes, la activación de la síntesis de proteínas y el crecimiento celular. En contraste, TORC2 se activa por factores de crecimiento, regula los procesos de reacomodo del citoesqueleto, en respuesta a algunos procesos metabólicos y en la progresión del ciclo celular (Helliwell, Schmidt, Ohya & Hall, 1998; Jacinto *et al.*, 2004; Kunz *et al.*, 1993; Schmelzle & Hall, 2000).

Las cinasas TOR de levaduras y mamíferos son sensibles a RAP, pero la de las plantas como la de *A. thaliana*, parece tener una menor sensibilidad a RAP, por lo que el uso de un inhibidor denominado AZD-8055, y la obtención de líneas mutantes de TOR condicionales o hipersensibles a RAP (línea BP12-2) han sido fundamentales para la caracterización de su función y la vía de señalización de esta cinasa en las plantas. TOR es crucial para integrar señales como la percepción de los nutrientes, las fitohormonas, la luz y la energía, al promover el crecimiento y desarrollo de las plantas. Esto lo hace al regular diferentes actividades como la división y expansión celular, la transcripción, la traducción, la biogénesis de ribosoma, la señalización del metabolismo primario y secundario, la asimilación y el transporte de nutrientes, así como para las respuestas a estreses ambientales (Dobrenel *et al.*, 2016; Dong *et al.*, 2015; Saxton & Sabatini, 2017; Shi *et al.*, 2018). El mecanismo molecular de cómo el complejo TORC modula éstos diversos mecanismos en las plantas es aún tema de estudio.

En los mamíferos se ha demostrado que mTORC funciona como un complejo dimérico (Aylett *et al.*, 2016), que requiere activarse a través de la fosforilación dependiente de su translocación a la membrana de los lisosomas (Kim *et al.*, 2013). Aunque varios de los componentes que participan en el proceso de activación dependiente fosforilación de TORC1 se conservan en las plantas, en estos organismos es aún poco claro si se lleva a cabo este proceso (Schepetilnikov *et al.*, 2017). El complejo TORC1 de las plantas se activa por la presencia de la Glc, al igual que el de los mamíferos (Figura 4) (Gonzalez & Hall, 2017; Saxton & Sabatini, 2017; Xiong & Sheen, 2015). Estudios recientes han mostrado que mientras la hormona auxina y la luz activan a TORC1, mediada por la participación de una pequeña GTPasa (ROP2); mientras que el ácido abscísico la reprime (He, Li & Xia, 2018; Li *et al.*, 2017). En las plantas se ha observado que otros nutrientes como, algunos aminoácidos, nitrógeno, fósforo y azufre activan el crecimiento a través de modular la actividad de TOR (Cao *et al.*, 2019; Dong *et al.*, 2017; Liu *et al.*, 2017; Liu *et al.*, 2021; Xiong & Sheen, 2015). Es interesante que la activación de TOR por la Glc también puede ser de manera indirecta, como consecuencia de la inactivación de la cinasa SnRK1, ya que se ha corroborado que la KIN10 fosforila a la subunidad RAPTOR, inactivándola (Nukarinen *et al.*, 2016).

La presencia de la Glc promueve la actividad de TOR, al traducir el estatus bioenergético y metabólico celular (Dobrenel *et al.*, 2016; Ren *et al.*, 2012; Xiong & Sheen, 2013). La vía Glc-TOR activa la señalización energética en las plantas, al inducir una reprogramación transcripcional rápida, activando y reprimiendo una amplia variedad de efectores relacionados con la síntesis del DNA y el RNA, la proliferación celular, la síntesis y modificación de la pared celular, los procesos de glucólisis, el ciclo de los ácidos tricarbónicos y la cadena de transporte de electrones mitocondrial (Figura 4). Un ejemplo de la respuesta generada por la Glc-TOR es la fosforilación de blancos como los factores transcripcionales E2Fa y E2Fb, lo que resulta en su activación y promueve el crecimiento de la raíz, la formación y crecimiento de las hojas verdaderas a través de inducir la división celular en los meristemos de la raíz y apical del brote (Li *et al.*, 2017; Xiong & Sheen, 2013). Otro de los efectos importantes de TOR es la promoción de la traducción de las proteínas al activar la expresión de los genes codificantes para las proteínas ribosomales y la maquinaria de síntesis de las proteínas (Xiong & Sheen, 2013). Otro sustrato de la cinasa TOR en *Arabidopsis* incluye a la cinasa S6 (S6K), que regula a diversos factores transcripcionales como RPS6 y MRF1, que promueve la traducción y la transición del crecimiento heterótrofo al autótrofo (Shi *et al.*, 2018). Es a través de S6K que se promueve el reinicio de la traducción de varios RNAs mensajeros que contienen pequeños marcos de lectura abiertos en el 5' del transcrito conocidos como uORFs. La presencia de estos uORFs inhiben la traducción del marco de lectura abierto principal de una cantidad importante de mensajeros, reactivándose su traducción mediante la acción de TOR sobre

S6K. Es mediante este mecanismo que se activa la traducción de transcritos relacionados con las auxinas (Schepetilnikov *et al.*, 2013). Por otro lado, en condiciones de baja concentración de la Glc, la actividad de TOR se inhibe y esta inhibición resulta en un incremento de la expresión de otro conjunto de genes relacionados a procesos de autofagia, que involucra el reciclaje de las proteínas, los organelos y las macromoléculas, así como la degradación de proteínas, que le permiten a la planta superar las condiciones de déficit de nutrientes (Xiong & Sheen, 2012, 2013). Por lo tanto, TOR funciona como un nodo central de regulación maestro en la respuesta de diversas hormonas y nutrientes, por lo que entender el funcionamiento de esta red compleja de regulación es uno de los aspectos de interés actual.

En *Arabidopsis*, *AtTOR* se expresa en diferentes momentos del ciclo de vida de la planta, con una alta expresión en tejidos con alta proliferación celular. Después de la fertilización, *AtTOR* se expresa en el endospermo, en el embrión y en el tejido materno (chalaza). Posteriormente, la expresión de *AtTOR* disminuye en el endospermo, pero se mantiene alta en el embrión en estado globular. Por último, en el embrión maduro *AtTOR* se expresa en los meristemos apical del brote y de la raíz. Durante el desarrollo post-germinativo, la expresión de *AtTOR* se localiza predominantemente en los meristemos apical y de la raíz, así como en los botones florales (Menand *et al.*, 2002).

Las mutantes nulas de TOR (*tor1* y *tor2*) en *Arabidopsis*, presentan un fenotipo de embrión-letal, debido a una alteración en el endospermo desde el inicio del desarrollo de la semilla (Menand *et al.*, 2002). En *A. thaliana* existen dos genes que codifican para la proteína RAPTOR, *RAPTOR1* y *RAPTOR2*; sin embargo, *RAPTOR1* es la que se expresa en mayores niveles. En contraste a la mutante *raptor2*, la mutante nula *raptor1* presenta defectos en diferentes momentos del desarrollo de la planta, con un retraso en el desarrollo de las hojas, en el crecimiento de la raíz y en la floración, esto demuestra que no existe redundancia funcional entre *RAPTOR1* y *RAPTOR2*. Sin embargo, la doble mutante *raptor1/raptor2* presenta un retraso en el crecimiento de ambos meristemos apical y de raíz, pero carece de un fenotipo alterado durante el desarrollo embrionario, lo que sugiere que la función de TOR es independiente de *RAPTOR1* durante la embriogénesis (Anderson, Veit & Hanson, 2005; Deprost *et al.*, 2005; Menand *et al.*, 2002).

En conclusión, TOR junto con la cinasa SnRK1, forman una red de regulación compleja para coordinar actividades a nivel metabólico (Figura 4). Actualmente es bien aceptado que tanto TOR como la SnRK1 regulan procesos relacionados con los nutrientes que son esenciales para mantener la homeostasis celular pero de manera opuesta. Por lo tanto, se ha propuesto que TOR y SnRK1 siguen el modelo “yin-yang”, debido a que su actividad enzimática esta altamente regulada y responde de manera antagónica a las condiciones adversas que se presentan durante el ciclo de vida de las plantas (Figura 4) (Baena-

Gonzalez & Hanson, 2017; Broeckx *et al.*, 2016; Robaglia, Thomas & Meyer, 2012).

### Cambios epigenéticos en respuesta a los azúcares

Un campo de reciente descubrimiento es que la expresión de los genes involucrados en los procesos del desarrollo en las plantas también se encuentran regulados por mecanismos epigenéticos que incluyen, tanto la regulación de la cromatina que resulta de la modificación posttraduccional de las histonas o por la regulación mediada por RNAs pequeños (Buhler, Haas, Gygi & Moazed, 2007; Pfluger & Wagner, 2007).

En *Arabidopsis*, se ha observado que los azúcares son capaces de generar respuestas que involucran modificaciones a nivel de la cromatina. Recientemente, el grupo de Chen y colaboradores encontraron que la Glc y la Sac inducen rápidamente la expresión del gen *GPT2*, que codifica para el translocador encargado de mover a la G6P desde el citosol hacia el cloroplasto, favoreciendo la síntesis del almidón y el crecimiento de la planta (Chen *et al.*, 2019). Este trabajo demostró que los factores transcripcionales WRKY18 y WRKY53 se unen a elementos en *cis* del tipo W-box, presentes en el promotor de *GPT2*. Sin embargo, resulta relevante el hecho de que WRKY18 y WRKY53 necesitan interactuar con la acetil-transferasa HAC1 para la inducción rápida de la expresión de *GPT2*. La HAC1 acetila los residuos de la lisina 27 en la histona H3 (H3K27ac), alterando y desestabilizando la conformación del nucleosoma, lo que facilita la apertura de la cromatina y permite que los reguladores transcripcionales y posteriormente componentes del complejo de la polimerasa II induzcan la transcripción de *GPT2*. Esto demuestra que la expresión de *GPT2* depende de la señalización por azúcares a través de una regulación epigenética (Chen *et al.*, 2019).

Otro ejemplo relacionado con los procesos epigenéticos en respuesta a la Glc, tiene que ver con la función de ATX5 en *Arabidopsis*. *ATX5* codifica para una metiltransferasa de histonas del grupo Tritórax y la trimetilación de la lisina 4 de la histona 3 (H3K4me3) por esta enzima se asocia a la activación de la expresión transcripcional del gen *HY1* en concentraciones normales de Glc (Chen *et al.*, 2017). En altas concentraciones de Glc, la expresión de *ATX5* disminuye y como consecuencia la de *HY1* que es blanco de *ATX5*, lo que a su vez se manifiesta en un aumento de la expresión del factor transcripcional *ABI4*, ya que *HY1* es un regulador negativo de este gen (Liu *et al.*, 2018).

La metilación del DNA es otro mecanismo que modula la expresión en las plantas. Esta metilación la llevan a cabo las enzimas metiltransferasas de DNA, que adicionan un grupo metilo en las citosinas del genoma (Razin & Riggs, 1980). En las plantas, la metilación de la citosina ocurre dentro de las secuencias que se encuentran en el contexto CG, CHG y CHH (donde H puede representar A, T o C) (Lister *et al.*, 2008). En *Arabidopsis*, aproximadamente el 5% de los genes que son metilados en sus regiones promotoras se expresan

en bajos niveles, como aquellos que se expresan de manera tejido-específica (Zhang *et al.*, 2006). Un estudio realizado recientemente por el grupo de Zhu y colaboradores, indica que la cinasa TOR regula la metilación del DNA para controlar el crecimiento y desarrollo de las plantas. El análisis del patrón de metilación del DNA en las plantas que presentan inhibida la función de TOR mostró un incremento en el porcentaje de metilación en el contexto CHH de las regiones promotoras de genes, lo que coincide con un aumento en los niveles de las metilasas DRM1 y DRM2, responsables de la metilación en los sitios CHH (Zhu *et al.*, 2020). En estas plantas se encontraron altos niveles de expresión de los genes que codifican para las desmetilasas, apoyando la idea de que TOR regula la metilación del DNA al alterar los niveles de transcripción de las enzimas metiltransferasas y desmetilasas. Entre los genes metilados diferencialmente se encuentran genes involucrados en los procesos de transporte del RNA, en la biogénesis de los ribosomas, en la biosíntesis de los aminoácidos y del metabolismo del carbono, lo que concuerda con que TOR controla el crecimiento y la proliferación. De manera consistente, los genes que participan en el proceso de la biosíntesis de los aminoácidos y el metabolismo del carbono se encuentran en estado hipermetilado cuando TOR está activa, en congruencia con la idea de que el papel de TOR es crucial en el crecimiento y desarrollo, mediante la regulación de múltiples procesos metabólicos y de la síntesis de proteínas (Zhu *et al.*, 2020).

### CONCLUSIONES

A través de la fotosíntesis, las plantas producen su propio alimento en forma de azúcares. Los azúcares desempeñan un papel importante en la vida de las plantas, por ser fuente de energía y sustratos para la elaboración de los polímeros de reserva o estructurales, así como de metabolitos intermedios en muchos otros procesos bioquímicos. Sin embargo, otra de sus funciones es en el papel de moléculas señalizadoras de vital importancia a lo largo de la vida de las plantas. Las plantas han desarrollado un eficiente sistema de percepción y transmisión de señales inducidas por la menor o mayor disponibilidad de azúcares, particularmente de los monosacáridos (Glc y UDP-Glc) y los disacáridos (Sac y T6P). Esta señalización de los azúcares les permite a las plantas coordinar el uso apropiado de la energía y esqueletos carbonados disponibles para soportar su desarrollo y crecimiento en un entorno en constante cambio. El mensaje de los azúcares se transmite a través de una intrincada red de vías, donde los componentes evolutivamente conservados como la HXK1, SnRK1 y TOR se encuentran involucrados. Aunque nuestro entendimiento sobre las vías de señalización por los azúcares ha crecido en la última década, recientemente ha cobrado relevancia el hecho de que los azúcares también norman otros procesos centrales a través de regulaciones a nivel epigenético, es decir, mediante la modificación de la cromatina repercute en la activación o represión a nivel transcripcional de los genes que responden a los azúcares. También las modificaciones químicas a nivel

del DNA, por ejemplo, a través de la adición de los grupos metilo por las enzimas metiltransferasas que son reguladas directamente por TOR, inciden en el crecimiento de la planta en respuesta a condiciones nutricionales específicas. También los azúcares regulan una diversidad de procesos, diversidad de procesos como: ciertas etapas del ciclo celular, diferenciación celular, crecimiento vegetativo, formación de órganos, floración, formación de frutos, senescencia y respuestas al estrés. Sin embargo, es necesario ahondar más en las funciones de los azúcares y en los mecanismos que median su señalización en los diferentes tipos celulares, tejidos, órganos y sistemas de la planta.

#### AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Kenny Agreda por su ayuda editorial. Esta revisión fue apoyada por los donativos de la DGAPA-UNAM [IN207320] y Howard Hughes Medical Institute. Alma Fabiola Hernández Bernal fue becaria del CONACYT y la DGAPA para realizar sus estudios de doctorado.

#### REFERENCIAS

- Albertorio, F., Chapa, V. A., Chen, X., Diaz, A. J. & Cremer, P. S. (2007). The alpha, alpha-(1->1) linkage of trehalose is key to anhydrobiotic preservation. *J. Am. Chem. Soc.*, **129**, 10567-10574. DOI.10.1021/ja0731266.
- Anderson, G. H., Veit, B. & Hanson, M. R. (2005). The *Arabidopsis* AtRaptor genes are essential for post-embryonic plant growth. *BMC Biology*, **3**, 12. DOI.10.1186/1741-7007-3-12.
- Arnold, W. N. (1968). The selection of sucrose as the translocate of higher plants. *J. Theoret. Biol.*, **21**, 13-20. DOI.10.1016/0022-5193(68)90056-8.
- Aylett, C. H., Sauer, E., Imseng, S., Boehringer, D., Hall, M. N., Ban, N. & Maier, T. (2016). Architecture of human mTOR complex 1. *Science*, **351**, 48-52. DOI. 10.1126/science.aaa3870.
- Baena-Gonzalez, E., Rolland, F., Thevelein, J. M. & Sheen, J. (2007). A central integrator of transcription networks in plant stress and energy signalling. *Nature*, **448**, 938-942. DOI.10.1038/nature06069.
- Baena-Gonzalez, E. & Sheen, J. (2008). Convergent energy and stress signaling. *Trends Plant Sci.*, **13**, 474-482. DOI.10.1016/j.tplants.2008.06.006.
- Baena-Gonzalez, E. & Hanson, J. (2017). Shaping plant development through the SnRK1-TOR metabolic regulators. *Curr. Opin. Plant Biol.*, **35**, 152-157. DOI.10.1016/j.pbi.2016.12.004.
- Baena-Gonzalez, E. & Lunn, J. E. (2020). SnRK1 and trehalose 6-phosphate - two ancient pathways converge to regulate plant metabolism and growth. *Curr. Opin. Plant Biol.*, **55**, 52-59. DOI.10.1016/j.pbi.2020.01.010.
- Begna, S. H., Dwyer, L. M., Cloutier, D., Assemat, L., DiTommaso, A., Zhou, X., Prithiviraj, B. & Smith, D. L. (2002). Decoupling of light intensity effects on the growth and development of C3 and C4 weed species through sucrose supplementation. *J. Exp. Bot.*, **53**, 1935-1940. DOI.10.1093/jxb/erf043.
- Bitrian, M., Roodbarkelari, F., Horvath, M. & Koncz, C. (2011). BAC-recombineering for studying plant gene regulation: developmental control and cellular localization of SnRK1 kinase subunits. *Plant J.*, **65**, 829-842. DOI.10.1111/j.1365-313X.2010.04462.x.
- Blazquez, M. A., Santos, E., Flores, C. L., Martinez-Zapater, J. M., Salinas, J. & Gancedo, C. (1998). Isolation and molecular characterization of the *Arabidopsis* *TPS1* gene, encoding trehalose-6-phosphate synthase. *Plant J.*, **13**, 685-689. DOI.10.1046/J.1365-313X.1998.00063.X.
- Broeckling, B. E., Watson, R. A., Steinwand, B. & Bush, D. R. (2016). Intronic sequence regulates sugar-dependent expression of *Arabidopsis thaliana* production of anthocyanin pigment-1/MYB75. *PLoS One*, **11**(6), e0156673. DOI.10.1371/journal.pone.0156673.
- Broeckx, T., Hulsmans, S. & Rolland, F. (2016). The plant energy sensor: evolutionary conservation and divergence of SnRK1 structure, regulation, and function. *J. Exp. Bot.*, **67**, 6215-6252. DOI.10.1093/jxb/erw416.
- Buhler, M., Haas, W., Gygi, S. P. & Moazed, D. (2007). RNAi-dependent and -independent RNA turnover mechanisms contribute to heterochromatic gene silencing. *Cell*, **129**, 707-721. DOI.10.1016/j.cell.2007.03.038.
- Cabib, E. & Leloir, L. F. (1958). The biosynthesis of trehalose phosphate. *J. Biol. Chem.*, **231**, 259-275. DOI.10.1016/s0021-9258(19)77303-7.
- Cao, P., Kim, S. J., Xing, A., Schenck, C. A., Liu, L., Jiang, N., Wang, J., Last, R. L. & Brandizzi, F. (2019). Homeostasis of branched-chain amino acids is critical for the activity of TOR signaling in *Arabidopsis*. *Elife*, **8**, e50747. DOI.10.7554/eLife.50747.
- Carlson, M. (1999). Glucose repression in yeast. *Curr. Opin. Microbiol.*, **2**, 202-207. DOI.10.1016/S1369-5274(99)80035-6.
- Chambers, J. K., Macdonald, L. E., Sarau, H. M., Ames, R. S., Freeman, K., Foley, J. J., Zhu, Y., McLaughlin, M. M., Murdock, P., McMillan, L., Trill, J., Swift, A., Aiyar, N., Taylor, P., Vawter, L., Naheed, S., Szekeres, P., Hervieu, G., Scott, C., Watson, J. M., Murphy, A. J., Duzic, E., Klein, C., Bergsma, D. J., Wilson, S. & Livi, G. P. (2000). A G protein-coupled receptor for UDP-glucose. *J. Biol. Chem.*, **275**(15), 10767-10771. DOI.10.1074/jbc.275.15.10767.
- Chen, L. Q., Luo, J. H., Cui, Z. H., Xue, M., Wang, L., Zhang, X. Y., Pawlowski, W. P. & He, Y. (2017). ATX3, ATX4, and ATX5 Encode putative H3K4 methyltransferases and are critical for plant development. *Plant Physiol.*, **174**, 1795-1806. DOI.10.1104/pp.16.01944.
- Chen, Q., Xu, X., Xu, D., Zhang, H., Zhang, C. & Li, G. (2019). WRKY18 and WRKY53 coordinate with HISTONE ACETYLTRANSFERASE1 to regulate rapid responses to sugar. *Plant Physiol.*, **180**, 2212-2226. DOI. 10.1104/

- pp.19.00511.
- Chen, Q., Zhand, J. & Li, G. (2021). Dynamic epigenetic modifications in plant sugar signal transduction. *Trends in Plant Science*, **27**(4), 379-390. DOI.10.1016/j.tplants.2021.10.009.
- Cho, Y. H., Yoo, S. D. & Sheen, J. (2006). Regulatory functions of nuclear hexokinase1 complex in glucose signaling. *Cell*, **127**, 579-589. DOI.10.1016/j.cell.2006.09.028.
- Cho, L. H., Pasriga, R., Yoon, J., Jeon, J. S. & An, G. (2018). Roles of sugars in controlling flowering time. *Journal Plant Biol.*, **61**, 121-130. DOI.10.1007/s12374-018-0081-z
- Ciereszko, I. (2018) Regulatory roles of sugars in plant growth and development. *Acta Soc. Bot. Pol.*, **87**(2), 3583. DOI: 10.5586/asbp.3583
- Conde, C., Agasse, A., Glissant, D., Tavares, R., Geros, H. & Delrot, S. (2006). Pathways of glucose regulation of monosaccharide transport in grape cells. *Plant Physiol.*, **141**, 1563-1577. DOI.10.1104/pp.106.080804.
- Conway, T. (1992). The Entner-Doudoroff pathway: history, physiology and molecular biology. *FEMS Microbiol. Rev.*, **9**(1), 1-27. DOI.10.1111/j.1574-6968.1992.tb05822.x.
- Corbesier, L. & Coupland, G. (2006). The quest for florigen: a review of recent progress. *J. Exp. Bot.*, **57**(13), 3395-3403. DOI.10.1093/jxb/erl095.
- Crozet, P., Jammes, F., Valot, B., Ambard-Bretteville, F., Nessler, S., Hodges, M., Vidal, J. & Thomas, M. (2010). Cross-phosphorylation between *Arabidopsis thaliana* sucrose nonfermenting 1-related protein kinase 1 (AtSnRK1) and its activating kinase (AtSnAK) determines their catalytic activities. *J. Biol. Chem.*, **285**(16), 12071-12077. DOI.10.1074/jbc.M109.079194.
- Dale, S., Wilson, W. A., Edelman, A. M. & Hardie, D. G. (1995). Similar substrate recognition motifs for mammalian AMP-activated protein kinase, higher plant HMG-CoA reductase kinase-A, yeast SNF1, and mammalian calmodulin-dependent protein kinase I. *FEBS Lett.*, **361**, 191-195. DOI.10.1016/0014-5793(95)00172-6.
- Debast, S., Nunes-Nesi, A., Hajirezaei, M. R., Hofmann, J., Sonnwald, U., Fernie, A. R. & Bornke, F. (2011). Altering trehalose-6-phosphate content in transgenic potato tubers affects tuber growth and alters responsiveness to hormones during sprouting. *Plant Physiol.*, **156**, 1754-1771. DOI.10.1104/pp.111.179903.
- Deprost, D., Truong, H. N., Robaglia, C. & Meyer, C. (2005). An *Arabidopsis* homolog of RAPTOR/KOG1 is essential for early embryo development. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **326**, 844-850. DOI.10.1016/j.bbrc.2004.11.117.
- Dietrich, K., Weltmeier, F., Ehlert, A., Weiste, C., Stahl, M., Harter, K. & Droge-Laser, W. (2011). Heterodimers of the *Arabidopsis* transcription factors bZIP1 and bZIP53 reprogram amino acid metabolism during low energy stress. *Plant Cell*, **23**, 381-395. DOI.10.1105/tpc.110.075390.
- Dobrenel, T., Caldana, C., Hanson, J., Robaglia, C., Vincenz, M., Veit, B. & Meyer, C. (2016). TOR signaling and nutrient sensing. *Annu. Rev. Plant Biol.*, **67**, 261-285. DOI.10.1146/annurev-arplant-043014-114648.
- Dong, P., Xiong, F., Que, Y., Wang, K., Yu, L., Li, Z. & Ren, M. (2015). Expression profiling and functional analysis reveals that TOR is a key player in regulating photosynthesis and phytohormone signaling pathways in *Arabidopsis*. *Front. Plant Sci.*, **6**, 677. DOI.10.3389/fpls.2015.00677.
- Dong, Y., Silbermann, M., Speiser, A., Forieri, I., Linster, E., Poschet, G., Allboje Samami, A., Wanatabe, M., Sticht, C., Teleman, A. A., Deragon, J. M., Saito, K., Hell, R. & Wirtz, M. (2017). Sulfur availability regulates plant growth via glucose-TOR signaling. *Nat. Commun.*, **8**, 1174. DOI.10.1038/s41467-017-01224-w.
- Eastmond, P. J. & Graham, I. A. (2003). Trehalose metabolism: a regulatory role for trehalose-6-phosphate?. *Curr. Opin. Plant Biol.*, **6**(3), 231-235. DOI.10.1016/s1369-5266(03)00037-2.
- Eastmond, P. J., van Dijken, A. J., Spielman, M., Kerr, A., Tissier, A. F., Dickinson, H. G., Jones, J. D., Smeekens, S. C. & Graham, I. A. (2002). Trehalose-6-phosphate synthase 1, which catalyses the first step in trehalose synthesis, is essential for *Arabidopsis* embryo maturation. *Plant J.*, **29**(2), 225-235. DOI.10.1046/j.1365-313x.2002.01220.x.
- Elbein, A. D., Pan, Y. T., Pastuszak, I. & Carroll, D. (2003). New insights on trehalose: a multifunctional molecule. *Glycobiology*, **13**(4), 17R-27R. DOI.10.1093/glycob/cwg047.
- Emanuelle, S., Hossain, M. I., Moller, I. E., Pedersen, H. L., van de Meene, A. M., Doblin, M. S., Koay, A., Oakhill, J. S., Scott, J. W., Willats, W. G., Kemp, B. E., Bacic, A., Gooley, P. R. & Stapleton, D. I. (2015). SnRK1 from *Arabidopsis thaliana* is an atypical AMPK. *Plant J.*, **82**(2), 183-192. DOI.10.1111/tpj.12813.
- Feng, J., Zhao, S., Chen, X., Wang, W., Dong, W., Chen, J., Shen, J. R., Liu, L., & Kuang, T. (2015). Biochemical and structural study of *Arabidopsis* hexokinase 1. *Acta Crystallogr. Sect. D Biol. Crystallogr.*, **71**, 367-375. DOI.10.1107/S1399004714026091.
- Fragoso, S., Espindola, L., Paez-Valencia, J., Gamboa, A., Camacho, Y., Martinez-Barajas, E. & Coello, P. (2009). SnRK1 isoforms AKIN10 and AKIN11 are differentially regulated in *Arabidopsis* plants under phosphate starvation. *Plant Physiol.*, **149**, 1906-1916. DOI.10.1104/pp.108.133298.
- Franklin, K. A. & Quail, P. H. (2010). Phytochrome functions in *Arabidopsis* development. *J. Exp. Bot.*, **61**, 11-24. DOI.10.1093/jxb/erp304.
- Gancedo, J.M. (1998). Yeast carbon catabolite repression. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, **62**, 334-361. DOI.10.1128/MMBR.62.2.334-361.1998.
- Gibson, S. I. (2005). Control of plant development and gene expression by sugar signaling. *Curr. Opin. Plant Biol.*, **8**, 93-102. DOI. 10.1016/j.pbi.2004.11.003.
- Gonzalez, A. & Hall, M. N. (2017). Nutrient sensing and TOR

- signaling in yeast and mammals. *EMBO J.*, **36**, 397-408. DOI.10.15252/embj.201696010.
- Graham, I. A., Denby, K. J. & Leaver, C. J. (1994). Carbon catabolite repression regulates glyoxylate cycle gene expression in cucumber. *Plant Cell*, **6**, 761-772. DOI.10.1105/tpc.6.5.761.
- Granot, D., David-Schwartz, R. & Kelly, G. (2013). Hexose kinases and their role in sugar-sensing and plant development. *Front. Plant Sci.*, **4**, 44. DOI.10.3389/fpls.2013.00044.
- Granot, D., Kelly, G., Stein, O. & David-Schwartz, R. (2014). Substantial roles of hexokinase and fructokinase in the effects of sugars on plant physiology and development. *J. Exp. Bot.*, **65**, 809-819. DOI.10.1093/jxb/ert400.
- Griffiths, C. A., Paul, M. J. & Foyer, C. H. (2016). Metabolite transport and associated sugar signalling systems underpinning source/sink interactions. *Biochim. Biophys. Acta*, **1857**, 1715-1725. DOI.10.1016/j.bbabi.2016.07.007.
- 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. *J. Exp. Bot.*, **54(382)**, 467-475. DOI.10.1093/jxb/erg038.
- Han, L., Li, J. L., Jin, M. & Su, Y. H. (2015). Transcriptome analysis of *Arabidopsis* seedlings responses to high concentrations of glucose. *Genet. Mol. Res.*, **14(2)**, 4784-4801. DOI.10.4238/2015.May.11.11.
- Hanson, R. W. (2000). Nutrient control of gene transcription minireview series. *J. Biol. Chem.*, **275**, 30747. DOI.10.1074/jbc.R000014200
- Hardie, D. G., Ross, F. A. & Hawley, S. A. (2012). AMPK: a nutrient and energy sensor that maintains energy homeostasis. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **13**, 251-262. DOI.10.1038/nrm3311.
- Hardie, D. G., Schaffer, B. E. & Brunet, A. (2016). AMPK: an energy-sensing pathway with multiple inputs and outputs. *Trends Cell Biol.*, **26(3)**, 190-201. DOI.10.1016/j.tcb.2015.10.013.
- Harthill, J. E., Meek, S. E., Morrice, N., Pegg, M. W., Borch, J., Wong, B. H. & Mackintosh, C. (2006). Phosphorylation and 14-3-3 binding of *Arabidopsis* trehalose-phosphate synthase 5 in response to 2-deoxyglucose. *Plant J.*, **47**, 211-223. DOI.10.1111/j.1365-313X.2006.02780.x.
- He, W., Li, X. & Xia, S. (2018). Lupeol triterpene exhibits potent antitumor effects in A427 human lung carcinoma cells via mitochondrial mediated apoptosis, ROS generation, loss of mitochondrial membrane potential and downregulation of m-TOR/PI3Ksol;AKT signalling pathway. *J. BUON*, **23(3)**, 635-640.
- Heitman, J., Movva, N. R., Hiestand, P. C. & Hall, M. N. (1991). FK 506-binding protein proline rotamase is a target for the immunosuppressive agent FK 506 in *Saccharomyces cerevisiae*. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **88**, 1948-1952. DOI.10.1073/pnas.88.5.1948.
- Helliwell, S. B., Schmidt, A., Ohya, Y. & Hall, M. N. (1998). The Rho1 effector Pkc1, but not Bni1, mediates signalling from Tor2 to the actin cytoskeleton. *Curr. Biol.*, **8**, 1211-1214. DOI.10.1016/s0960-9822(07)00511-8.
- Hincha, D. K. & Crowe, J. H. (1998). Trehalose increases freeze-thaw damage in liposomes containing chloroplast glycolipids. *Cryobiology*, **36**, 245-249. DOI.10.1006/cryo.1998.2074.
- Hohmann-Marriott, M. F. & Blankenship, R. E. (2011). Evolution of photosynthesis. *Annu. Rev. Plant Biol.*, **62**, 515-548. DOI.10.1146/annurev-arplant-042110-103811.
- Iturriaga, G., Suarez, R. & Nova-Franco, B. (2009). Trehalose metabolism: from osmoprotection to signaling. *Int. J. Mol. Sci.*, **10**, 3793-3810. DOI.10.3390/ijms10093793.
- Jacinto, E., Loewith, R., Schmidt, A., Lin, S., Ruegg, M. A., Hall, A. & Hall, M. N. (2004). Mammalian TOR complex 2 controls the actin cytoskeleton and is rapamycin insensitive. *Nat. Cell Biol.*, **6**, 1122-1128. DOI.10.1038/ncb1183.
- Jamsheer, K. M. & Laxmi, A. (2015). Expression of *Arabidopsis* FCS-Like Zinc finger genes is differentially regulated by sugars, cellular energy level, and abiotic stress. *Front. Plant Sci.*, **6**, 746. DOI.10.3389/fpls.2015.00746.
- Jang, J. C. & Sheen, J. (1994). Sugar sensing in higher plants. *Plant Cell*, **6**, 1665-1679. DOI.10.1105/tpc.6.11.1665.
- Jang, J. C., Leon, P., Zhou, H. & Sheen, J. (1997). Hexokinase as a sugar sensor in higher plants. *Plant Cell*, **9**, 5-19. DOI.10.1105/tpc.9.1.5.
- Karve, A., Rauh, B. L., Xia, X., Kandasamy, M., Meagher, R. B., Sheen, J. & Moore, B. D. (2008). Expression and evolutionary features of the hexokinase gene family in *Arabidopsis*. *Planta*, **228**, 411-425. DOI.10.1007/s00425-008-0746-9.
- Karve, R., Lauria, M., Virnig, A., Xia, X., Rauh, B. L. & Moore, B. (2010). Evolutionary lineages and functional diversification of plant hexokinases. *Mol. Plant*, **3(2)**, 334-346. DOI.10.1093/mp/ssq003.
- Kim, S. G., Hoffman, G. R., Poulgiannis, G., Buel, G. R., Jang, Y. J., Lee, K. W., Kim, B. Y., Erikson, R. L., Cantley, L. C., Choo, A. Y. & Blenis, J. (2013). Metabolic stress controls mTORC1 lysosomal localization and dimerization by regulating the TTT-RUVBL1/2 complex. *Mol. Cell*, **49**, 172-185. DOI.10.1016/j.molcel.2012.10.003.
- Koch, K. E. (1996). Carbohydrate-modulated gene expression in plants. *Ann. Rev. Plant Physiol. Plant Mol. Biol.*, **47**, 509-540. DOI.10.1146/annurev.arplant.47.1.509.
- Kunz, J., Henriquez, R., Schneider, U., Deuter-Reinhard, M., Movva, N. R. & Hall, M. N. (1993). Target of rapamycin in yeast, TOR2, is an essential phosphatidylinositol kinase homolog required for G1 progression. *Cell*, **73**, 585-596. DOI.10.1016/0092-8674(93)90144-f.
- Leivar, P. & Quail, P. H. (2011). PIFs: pivotal components in a cellular signaling hub. *Trends Plant Sci.*, **16**, 19-28. DOI.10.1016/j.tplants.2010.08.003.
- Leivar, P. & Monte, E. (2014). PIFs: systems integrators in

- plant development. *Plant Cell*, **26**, 56-78. DOI.10.1105/tpc.113.120857.
- Lejay, L., Gansel, X., Cerezo, M., Tillard, P., Muller, C., Krapp, A., von Wiren, N., Daniel-Vedele, F. & Gojon, A. (2003). Regulation of root ion transporters by photosynthesis: functional importance and relation with hexokinase. *Plant Cell*, **15**, 2218-2232. DOI.10.1105/tpc.013516.
- Lejay, L., Wirth, J., Pervent, M., Cross, J. M., Tillard, P. & Gojon, A. (2008). Oxidative pentose phosphate pathway-dependent sugar sensing as a mechanism for regulation of root ion transporters by photosynthesis. *Plant Physiol.*, **146**, 2036-2053. DOI.10.1104/pp.107.114710.
- León, P. & Sheen, J. (2003). Sugar and hormone connections. *Trends in Plant Sci.*, **8(3)**, 110-116. DOI. 10.1016/S1360-1385(03)00011-6.
- Li, X., Cai, W., Liu, Y., Li, H., Fu, L., Liu, Z., Xu, L., Liu, H., Xu, T. & Xiong, Y. (2017). Differential TOR activation and cell proliferation in *Arabidopsis* root and shoot apices. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **114(10)**, 2765-2770. DOI.10.1073/pnas.1618782114.
- Lister, R., O'Malley, R. C., Tonti-Filippini, J., Gregory, B. D., Berry, C. C., Millar, A. H. & Ecker, J. R. (2008). Highly integrated single-base resolution maps of the epigenome in *Arabidopsis*. *Cell*, **133**, 523-536. DOI.10.1016/j.cell.2008.03.029.
- Liu, K. H., Niu, Y., Konishi, M., Wu, Y., Du, H., Sun Chung, H., Li, L., Boudsocq, M., McCormack, M., Maekawa, S., Ishida, T., Zhang, C., Shokat, K., Yanagisawa, S. & Sheen, J. (2017). Discovery of nitrate-CPK-NLP signalling in central nutrient-growth networks. *Nature*, **545**, 311-316. DOI.10.1038/nature22077.
- Liu, Y., Duan, X., Zhao, X., Ding, W., Wang, Y. & Xiong, Y. (2021). Diverse nitrogen signals activate convergent ROP2-TOR signaling in *Arabidopsis*. *Dev. Cell*, **56(9)**, 1283-1295. DOI.10.1016/j.devcel.2021.03.022.
- Liu, Y., Wang, J., Yin, H., Zhang, A., Huang, S., Wang, T. J., Meng, Q., Nan, N., Wu, Y., Guo, P., Ahmad, R., Liu, B. & Xu, Z. Y. (2018). Trithorax-group proteins ATX5 mediates the glucose response via impacting the HY1-ABI4 signaling module. *Plant Mol. Biol.*, **98(6)**, 495-506. DOI.10.1007/s11103-018-0791-0.
- Lu, C. A., Lin, C. C., Lee, K. W., Chen, J. L., Huang, L. F., Ho, S. L., Liu, H. J., Hsing, Y. I. & Yu, S. M. (2007). The SnRK1A protein kinase plays a key role in sugar signaling during germination and seedling growth of rice. *Plant Cell*, **19**, 2484-2499. DOI. 10.1105/tpc.105.037887.
- Lunn, J. E., Feil, R., Hendriks, J. H., Gibon, Y., Morcuende, R., Osuna, D., Scheible, W. R., Carillo, P., Hajirezaei, M. R. & 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*. *Biochem. J.*, **397**, 139-148. DOI.10.1042/BJ20060083.
- Mair, A., Pedrotti, L., Wurzing, B., Anrather, D., Simeunovic, A., Weiste, C., Valerio, C., Dietrich, K., Kirchler, T., Nagele, T., Vicente-Carbajosa, J., Hanson, J., Baena-González, E., Chaban, C., Weckwerth, W., Dröge-Laser, W. & Teige, M. (2015). SnRK1-triggered switch of bZIP63 dimerization mediates the low-energy response in plants. *Elife*, **4**, e05828. DOI.10.7554/eLife.05828.
- Martinez-Barajas, E., Delatte, T., Schlupepman, H., de Jong, G. J., Somsen, G. W., Nunes, C., Primavesi, L. F., Coello, P., Mitchell, R. A. & 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 Physiol.*, **156**, 373-381. DOI.10.1104/pp.111.174524.
- Medina, A. & Sols, A. (1956). A specific fructokinase in peas. *Biochim. Biophys. Acta*, **19**, 378-379. DOI.10.1016/0006-3002(56)90445-0.
- Menand, B., Desnos, T., Nussaume, L., Berger, F., Bouchez, D., Meyer, C. & Robaglia, C. (2002). Expression and disruption of the *Arabidopsis* TOR (target of rapamycin) gene. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **99(9)**, 6422-6427. DOI.10.1073/pnas.092141899.
- Miao, H., Cai, C., Wei, J., Huang, J., Chang, J., Qian, H., Zhang, X., Zhao, Y., Sun, B., Wang, B. & Wang, Q. (2016). Glucose enhances indolic glucosinolate biosynthesis without reducing primary sulfur assimilation. *Sci. Rep.*, **6**, 31854. DOI.10.1038/srep31854.
- Moore, B., Zhou, L., Rolland, F., Hall, Q., Cheng, W. H., Liu, Y. X., Hwang, I., Jones, T. & Sheen, J. (2003). Role of the *Arabidopsis* glucose sensor HXK1 in nutrient, light, and hormonal signaling. *Science*, **300**, 332-336. DOI. 10.1126/science.1080585.
- Moreau, M., Azzopardi, M., Clement, G., Dobrenel, T., Marchive, C., Renne, C., Martin-Magniette, M.L., Taconnat, L., Renou, J. P., Robaglia, C. & Meyer, C. (2012). Mutations in the *Arabidopsis* homolog of LST8/GbetaL, a partner of the target of Rapamycin kinase, impair plant growth, flowering, and metabolic adaptation to long days. *Plant Cell*, **24**, 463-481. DOI.10.1105/tpc.111.091306.
- Morikami, A., Matsunaga, R., Tanaka, Y., Suzuki, S., Mano, S. & Nakamura, K. (2005). Two cis-acting regulatory elements are involved in the sucrose-inducible expression of the sporamin gene promoter from sweet potato in transgenic tobacco. *Mol. Genet. Genomics*, **272(6)**, 690-699. DOI.10.1007/s00438-004-1100-y.
- Morsy, M. R., Jouve, L., Hausman, J. F., Hoffmann, L. & Stewart, J. M. (2007). Alteration of oxidative and carbohydrate metabolism under abiotic stress in two rice (*Oryza sativa* L.) genotypes contrasting in chilling tolerance. *J. Plant Physiol.*, **164**, 157-167. DOI.10.1016/j.jplph.2005.12.004.
- Nilsson, A., Olsson, T., Ulfstedt, M., Thelander, M. & Ronne, H. (2011). Two novel types of hexokinases in the moss *Physcomitrella patens*. *BMC Plant Biol.*, **11**, 32.

- DOI.10.1186/1471-2229-11-32.
- Nukarinen, E., Nagele, T., Pedrotti, L., Wurzinger, B., Mair, A., Landgraf, R., Bornke, F., Hanson, J., Teige, M., Baena-Gonzalez, E. Dröge-Laser, W. & Weckwerth, W. (2016). Quantitative phosphoproteomics reveals the role of the AMPK plant ortholog SnRK1 as a metabolic master regulator under energy deprivation. *Sci. Rep.*, **6**, 31697. DOI.10.1038/srep31697.
- Nunes, C., Primavesi, L. F., Patel, M. K., Martinez-Barajas, E., Powers, S. J., Sagar, R., Feveiro, P. S., Davis, B. G. & Paul, M. J. (2013). Inhibition of SnRK1 by metabolites: tissue-dependent effects and cooperative inhibition by glucose 1-phosphate in combination with trehalose 6-phosphate. *Plant Physiol. Biochem.*, **63**, 89-98. DOI.10.1016/j.plaphy.2012.11.011.
- O'Hara, L. E., Paul, M. J. & Wingler, A. (2013). How do sugars regulate plant growth and development? New insight into the role of trehalose-6-phosphate. *Mol. Plant*, **6**, 261-274. DOI.10.1093/mp/sss120.
- Olsson, T., Thelander, M. & Ronne, H. (2003). A novel type of chloroplast stromal hexokinase is the major glucose-phosphorylating enzyme in the moss *Physcomitrella patens*. *J. Biol. Chem.*, **278**, 44439-44447. DOI.10.1074/jbc.M306265200.
- Orzechowski, S. (2008). Starch metabolism in leaves. *Acta Biochim. Pol.*, **55(3)**, 435-445. DOI.10.18388/abp.2008\_3049
- Park, J. I., Ishimizu, T., Suwabe, K., Sudo, K., Masuko, H., Hakozaki, H., Nou, I. S., Suzuki, G. & Watanabe, M. (2010). UDP-glucose pyrophosphorylase is rate limiting in vegetative and reproductive phases in *Arabidopsis thaliana*. *Plant Cell Physiol.*, **51(6)**, 981-996. DOI.10.1093/pcp/pcq057.
- Paul, M. J., Primavesi, L. F., Jhurrea, D. & Zhang, Y. (2008). Trehalose metabolism and signaling. *Annu. Rev. Plant Biol.*, **59**, 417-441. DOI.10.1146/annurev.arplant.59.032607.092945.
- Pfluger, J. & Wagner, D. (2007). Histone modifications and dynamic regulation of genome accessibility in plants. *Curr. Opin. Plant Biol.*, **10**, 645-652. DOI.10.1016/j.pbi.2007.07.013.
- Pierre, M., Traverso, J. A., Boisson, B., Domenichini, S., Bouchez, D., Giglione, C. & Meinel, T. (2007). N-myristoylation regulates the SnRK1 pathway in *Arabidopsis*. *Plant Cell*, **19**, 2804-2821. DOI.10.1105/tpc.107.051870.
- Poethig, R. S. (2013). Vegetative phase change and shoot maturation in plants. *Curr. Top. Dev. Biol.*, **105**, 125-152. DOI.10.1016/B978-0-12-396968-2.00005-1.
- Polge, C. & Thomas, M. (2007). SNF1/AMPK/SnRK1 kinases, global regulators at the heart of energy control?. *Trends Plant Sci.*, **12**, 20-28. DOI.10.1016/j.tplants.2006.11.005.
- Polge, C., Jossier, M., Crozet, P., Gissot, L. & Thomas, M. (2008). Beta-subunits of the SnRK1 complexes share a common ancestral function together with expression and function specificities; physical interaction with nitrate reductase specifically occurs via AKINbeta1-subunit. *Plant Physiol.*, **148**, 1570-1582. DOI.10.1104/pp.108.123026.
- Ponnu, J., Wahl, V. & Schmid, M. (2011). Trehalose-6-phosphate: connecting plant metabolism and development. *Front. Plant Sci.*, **2**, 70. DOI.10.3389/fpls.2011.00070.
- Price, J., Laxmi, A., St Martin, S. K. & Jang, J. C. (2004). Global transcription profiling reveals multiple sugar signal transduction mechanisms in *Arabidopsis*. *Plant Cell*, **16**, 2128-2150. DOI.10.1105/tpc.104.022616.
- Price, N. P. (2004). Acyclic sugar derivatives for GC/MS analysis of <sup>13</sup>C-enrichment during carbohydrate metabolism. *Anal. Chem.*, **76**, 6566-6574. DOI.10.1021/ac049198m.
- Ramon, M., Dang, T. V. T., Broeckx, T., Hulsmans, S., Crepin, N., Sheen, J. & Rolland, F. (2019). Default activation and nuclear translocation of the plant cellular energy sensor SnRK1 regulate metabolic stress responses and development. *Plant Cell*, **31**, 1614-1632. DOI.10.1105/tpc.18.00500.
- Razin, A. & Riggs, A.D. (1980). DNA methylation and gene function. *Science*, **210(4470)**, 604-610. DOI.10.1126/science.6254144.
- Reda, M. (2015). Response of nitrate reductase activity and *NIA* genes expression in roots of *Arabidopsis hxxk1* mutant treated with selected carbon and nitrogen metabolites. *Plant Sci.*, **230**, 51-58. DOI.10.1016/j.plantsci.2014.10.008.
- 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. & Datla, R. (2012). Target of rapamycin signaling regulates metabolism, growth, and life span in *Arabidopsis*. *Plant Cell*, **24**, 4850-4874. DOI.10.1105/tpc.112.107144.
- Riou-Khamlichi, C., Menges, M., Healy, J. M. & Murray, J. A. (2000). Sugar control of the plant cell cycle: differential regulation of *Arabidopsis* D-type cyclin gene expression. *Mol. Cell Biol.*, **20(13)**, 4513-4521. DOI.10.1128/MCB.20.13.4513-4521.2000.
- Robaglia, C., Thomas, M. & Meyer, C. (2012). Sensing nutrient and energy status by SnRK1 and TOR kinases. *Curr. Opin. Plant Biol.*, **15(3)**, 301-307. DOI.10.1016/j.pbi.2012.01.012.
- Rolland, F., Winderickx, J. & Thevelein, J. M. (2001). Glucose-sensing mechanisms in eukaryotic cells. *Trends Biochem. Sci.*, **26**, 310-317. DOI.10.1016/s0968-0004(01)01805-9.
- Rolland, F., Moore, B. & Sheen, J. (2002). Sugar sensing and signaling in plants. *Plant Cell*, **14**, S185-S205. DOI.10.1105/tpc.010455.
- Rolland, F., Baena-Gonzalez, E. & Sheen, J. (2006). Sugar sensing and signaling in plants: Conserved and Novel Mechanisms. *Annu. Rev. Plant Biol.*, **57**, 675-709. DOI.10.1146/annurev.arplant.57.032905.105441.
- Romano, A. H. & Conway, T. (1996). Evolution of carbohydrate

- metabolic pathways. *Res. Microbiol.*, **147**, 448-455. DOI.10.1016/0923-2508(96)83998-2.
- Rook, F., Gerrits, N., Kortstee, A., van Kampen, M., Borrias, M., Weisbeek, P. & Smeekens, S. (1998). Sucrose-specific signalling represses translation of the *Arabidopsis* *ATB2* bZIP transcription factor gene. *Plant J.*, **15(2)**, 253-263. DOI.10.1046/j.1365-313x.1998.00205.x.
- Roth, M. S., Westcott, D. J., Iwai, M. & Niyogi, K. K. (2019). Hexokinase is necessary for glucose-mediated photosynthesis repression and lipid accumulation in a green alga. *Commun. Biol.*, **2**, 347. DOI.10.1038/s42003-019-0577-1.
- Rottmann, T., Zierer, W., Subert, C., Sauer, N. & Stadler, R. (2016). STP10 encodes a high-affinity monosaccharide transporter and is induced under low-glucose conditions in pollen tubes of *Arabidopsis*. *J. Exp. Bot.*, **67**, 2387-2399. DOI.10.1093/jxb/erw048.
- Sakr, S., Wang, M., Dedaldechamp, F., Perez-Garcia, M. D., Oge, L., Hamama, L. & Atanassova, R. (2018). The Sugar-Signaling Hub: Overview of Regulators and Interaction with the Hormonal and Metabolic Network. *Int. J. Mol. Sci.*, **19(9)**, 2506. DOI.10.3390/ijms19092506.
- Sami, F., Yusuf, M., Faizan, M., Faraz, A. & Hayat, S. (2016). Role of sugars under abiotic stress. *Plant Physiol. Biochem.*, **109**, 54-61. DOI.10.1016/j.plaphy.2016.09.005.
- Saxton, R. A. & Sabatini, D. M. (2017). mTOR signaling in growth, metabolism, and disease. *Cell*, **169(6)**, 361-371. DOI.10.1016/j.cell.2017.02.004.
- Schepetilnikov, M., Dimitrova, M., Mancera-Martinez, E., Geldreich, A., Keller, M. & Ryabova, L. A. (2013). TOR and S6K1 promote translation reinitiation of uORF-containing mRNAs via phosphorylation of eIF3h. *EMBO J.*, **32(8)**, 1087-1102. DOI.10.1038/emboj.2013.61.
- Schepetilnikov, M., Makarian, J., Srour, O., Geldreich, A., Yang, Z., Chicher, J., Hammann, P. & Ryabova, L. A. (2017). GTPase ROP2 binds and promotes activation of target of rapamycin, TOR, in response to auxin. *EMBO J.*, **36(7)**, 886-903. DOI.10.15252/embj.201694816.
- Schmelzle, T. & Hall, M. N. (2000). TOR, a central controller of cell growth. *Cell*, **103(2)**, 253-262. DOI.10.1016/s0092-8674(00)00117-3.
- Schulze, W., Stitt, M., Schulze, E. D., Neuhaus, H. E. & Fichtner, K. (1991). A quantification of the significance of assimilatory starch for growth of *Arabidopsis thaliana* L. *Heynh. Plant Physiol.*, **95(3)**, 890-895. DOI.10.1104/pp.95.3.890.
- Sheen, J. (1990). Metabolic repression of transcription in higher plants. *Plant Cell*, **2**, 1027-1038. DOI.10.1105/tpc.2.10.1027.
- Sheen, J., Zhou, L. & Jang, J. C. (1999). Sugars as signaling molecules. *Curr. Op. Plant Biol.*, **2(5)**, 410-418. DOI.10.1016/s1369-5266(99)00014-x.
- Shi, L., Wu, Y. & Sheen, J. (2018). TOR signaling in plants: conservation and innovation. *Development*, **145(13)**, dev160887. DOI.10.1242/dev.160887.
- Siddiqui, H., Sami, F. & Hayat, S. (2020). Glucose: Sweet or bitter effects in plants—a review on current and future perspective. *Carbohydr. Res.*, **487**, 107884. DOI.10.1016/j.carres.2019.107884.
- Smeekens, S. (2000). Sugar-induced signal transduction in plants. *Annu. Rev. Plant Physiol. Plant Mol. Biol.*, **51**, 49-81. DOI.10.1146/annurev.arplant.51.1.49.
- Stewart, J. L., Maloof, J. N. & Nemhauser, J. L. (2011). PIF genes mediate the effect of sucrose on seedling growth dynamics. *PLoS One*, **6(5)**, e19894. DOI.10.1371/journal.pone.0019894.
- Stulke, J. & Hillen, W. (1999). Carbon catabolite repression in bacteria. *Curr. Opin. Microbiol.*, **2(2)**, 195-201. DOI.10.1016/S1369-5274(99)80034-4.
- Sun, J. Y., Chen, Y. M., Wang, Q. M., Chen, J. & Wang, X. C. (2006). Glucose inhibits the expression of triose phosphate/phosphate translocator gene in wheat via hexokinase-dependent mechanism. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, **38(7)**, 1102-1113. DOI.10.1016/j.biocel.2005.11.013.
- Teng, S., Keurentjes, J., Bentsink, L., Koornneef, M. & Smeekens, S. (2005). Sucrose-specific induction of anthocyanin biosynthesis in *Arabidopsis* requires the MYB75/PAP1 gene. *Plant Physiol.*, **139(4)**, 1840-1852. DOI.10.1104/pp.105.066688.
- Torozer, D., Plaut, Z. & Huber, S. C. (2000). Regulation of a plant SNF1-related protein kinase by glucose-6-phosphate. *Plant Physiol.*, **123**, 403-412. DOI.10.1104/pp.123.1.403.
- Tsai, A. Y. & Gazzarrini, S. (2012). AKIN10 and FUSCA3 interact to control lateral organ development and phase transitions in *Arabidopsis*. *Plant J.*, **69(5)**, 809-821. DOI.10.1111/j.1365-313X.2011.04832.x.
- van Dijken, A. J., Schluepmann, H. & Smeekens, S. C. (2004). *Arabidopsis* trehalose-6-phosphate synthase 1 is essential for normal vegetative growth and transition to flowering. *Plant Physiol.*, **135**, 969-977. DOI.10.1104/pp.104.039743.
- Vernon, L.P. & Avron, M. (1965). Photosynthesis. *Annu. Rev. Biochem.*, **34**, 269-296. DOI.10.1146/annurev.bi.34.070165.001413.
- Vogel, G., Aeschbacher, R. A., Muller, J., Boller, T. & Wiemken, A. (1998). Trehalose-6-phosphate phosphatases from *Arabidopsis thaliana*: identification by functional complementation of the yeast *tps2* mutant. *Plant J.*, **13(5)**, 673-683. DOI.10.1046/j.1365-313x.1998.00064.x.
- Vothknecht, U. C. & Westhoff, P. (2001). Biogenesis and origin of thylakoid membranes. *Biochem. Biophys. Acta*, **1541**, 91-101. DOI.10.1016/s0167-4889(01)00153-7.
- Wai, C. M., Zhang, J., Jones, T. C., Nagai, C. & Ming, R. (2017). Cell wall metabolism and hexose allocation contribute to biomass accumulation in high yielding extreme segregants of a *Saccharum* interspecific F2 population. *BMC Genomics*, **18**, 773. DOI.10.1186/s12864-017-4158-8.
- Weber, H., Buchner, P., Borisjuk, L. & 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. *Plant J.*, **9**, 841-850. DOI.10.1046/j.1365-313x.1996.9060841.x.
- Wiese, A., Elzinga, N., Wobbes, B. & Smeekens, S. (2005). Sucrose-induced translational repression of plant bZIP-type transcription factors. *Biochem. Soc. Trans.*, **33**, 272-275. DOI. 10.1042/BST0330272.
- Wingler, A. (2018). Transitioning to the next phase: the role of sugar signaling throughout the plant life cycle. *Plant Physiol.*, **176**, 1075-1084. DOI.10.1104/pp.17.01229.
- Winter, H. & Huber, S. C. (2000). Regulation of sucrose metabolism in higher plants: Localization and regulation of activity of key enzymes. *Crit. Rev. Plant Sci.*, **19**, 1, 31-67. DOI.10.1080/07352680091139178.
- Xiao, G., Zhou, J., Lu, X., Huang, R. & Zhang, H. (2018). Excessive UDPG resulting from the mutation of UAP1 causes programmed cell death by triggering reactive oxygen species accumulation and caspase-like activity in rice. *New Phytol.*, **217**, 332-343. DOI.10.1111/nph.14818.
- Xiao, W., Sheen, J. & Jang, J.C. (2000). The role of hexokinase in plant sugar signal transduction and growth and development. *Plant Mol. Biol.*, **44**, 451-461. DOI.10.1023/A:1026501430422.
- Xiong, Y. & Sheen, J. (2012). Rapamycin and glucose-target of rapamycin (TOR) protein signaling in plants. *J. Biol. Chem.*, **287**(4), 2836-2842. DOI.10.1074/jbc.M111.300749.
- Xiong, Y. & Sheen, J. (2013). Moving beyond translation: Glucose-TOR signaling in the transcriptional control of cell cycle. *Cell Cycle*, **12**(13), 1989-1990. DOI.10.4161/cc.25308.
- Xiong, Y. & Sheen, J. (2015). Novel links in the plant TOR kinase signaling network. *Curr. Opin. Plant Biol.*, **28**, 83-91. DOI.10.1016/j.pbi.2015.09.006.
- Yang, Z., Zhang, L., Diao, F., Huang, M. & Wu, N. (2004). Sucrose regulates elongation of carrot somatic embryo radicles as a signal molecule. *Plant Mol. Biol.*, **54**, 441-459. DOI.10.1023/B:PLAN.0000036375.40006.d3.
- Zhai, Z., Keereetaweep, J., Liu, H., Feil, R., Lunn, J. E. & Shanklin, J. (2018). Trehalose 6-Phosphate Positively Regulates Fatty Acid Synthesis by Stabilizing WRINKLED1. *Plant Cell*, **30**, 2616-2627. DOI.10.1105/tpc.18.00521.
- Zhang, X., Yazaki, J., Sundaresan, A., Cokus, S., Chan, S. W., Chen, H., Henderson, I. R., Shinn, P., Pellegrini, M., Jacobsen, S. E. & Ecker, J. R. (2006). Genome-wide high-resolution mapping and functional analysis of DNA methylation in *Arabidopsis*. *Cell*, **126**, 1189-1201. DOI.10.1016/j.cell.2006.08.003.
- Zhang, Y., Primavesi, L. F., Jhurrea, D., Andralojc, P. J., Mitchell, R. A., Powers, S. J., Schlupepmann, H., Delatte, T., Wingler, A. & Paul, M. J. (2009). Inhibition of SNF1-related protein kinase I activity and regulation of metabolic pathways by trehalose-6-phosphate. *Plant Physiol.*, **149**, 1860-1871. DOI.10.1104/pp.108.133934.
- Zhu, T., Li, L., Feng, L., Mo, H. & Ren, M. (2020). Target of rapamycin regulates genome methylation reprogramming to control plant Growth in *Arabidopsis*. *Front. Genet.*, **11**, 186. DOI.10.3389/fgene.2020.00186.
- Zourelidou, M., de Torres-Zabala, M., Smith, C. & Bevan, M.W. (2002). Storekeeper defines a new class of plant-specific DNA-binding proteins and is a putative regulator of patatin expression. *Plant J.*, **30**(4), 489-497. DOI.10.1046/j.1365-313x.2002.01302.x.