

© 2025 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, 28: 1-14, 2025.

<https://doi.org/10.22201/fesz.23958723e.2025.759>

Una revisión histórica de las glucocininas y los péptidos similares a la insulina

Alejandro Hernández-López^{*1}, Tzvetanka D. Dinkova²
y Alma Xochil Ávila-Alejandre³

¹Laboratorio de Biotecnología y Transferencia de Tecnología (LABIOTT), San Juan Bautista Tuxtepec, 68336, Oaxaca, México. ²Departamento de Bioquímica, Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, 04510, Alcaldía Coyoacán, Ciudad de México, México. ³Centro de Investigaciones Científicas, Universidad del Papaloapan, San Juan Bautista Tuxtepec, 68301, Oaxaca, México. E-mail: *alehz74@yahoo.com.mx

RESUMEN

Glucocinina, es un término acuñado por James Collip para los péptidos de origen animal, vegetal o de microorganismos, “con una función en el metabolismo de la glucosa” y con la capacidad de disminuir la glucemia como la insulina en animales. Sin embargo, la toxicidad de algunos de los extractos y el gran éxito de la insulina recombinante humana, hicieron que se redujeran los esfuerzos en los estudios de purificación, secuenciación y vías de señalización de estas glucocininas en los años siguientes. La reciente investigación sobre péptidos con similitud a la insulina recibió nuevos aportes, no sólo con respecto a su potencial para reducir los niveles de glucosa en la sangre, sino también en los mecanismos de acción, blancos y vías de transducción de señales que se han conservado entre los diferentes grupos taxonómicos estudiados. Esta revisión presenta una visión general del conocimiento actual sobre las glucocininas de varios organismos, hace énfasis en la necesidad de una nomenclatura más adecuada y analiza de manera sucinta nuevas aplicaciones biotecnológicas.

Palabras clave: glucocinina, crecimiento, factores similares a insulina, rutas de señalización.

A historical review of glucokinins and insulin-like peptides

ABSTRACT

Glucokinins is the term James Collip used to describe peptides of animal, plant, or microbial origin “with a function in glucose metabolism” and capable of lowering blood glucose levels, similar to insulin in animals. However, the toxicity of some extracts and the great success of recombinant human insulin led to a reduction in efforts to study the purification, sequencing, and signaling pathways of these glucokinins in subsequent years. Recently, research on insulin-like peptides has received new insights, not only regarding their potential to reduce blood glucose levels, but also regarding the mechanisms of action, targets, and signal transduction pathways that have been conserved among the different taxonomic groups studied. This review presents an overview of the current knowledge on glucokinins from various organisms, emphasizing the need for more appropriate nomenclature and succinctly analyzing new biotechnological applications.

Keywords: glucokinins, growth, insulin-like factor, signaling pathway.

INTRODUCCIÓN

Glucocinina, es una definición general, usada históricamente, que permite describir y clasificar a un grupo de proteínas relacionadas con el metabolismo de los carbohidratos. El término fue propuesto en el año 1923 por James B. Collip, quien obtuvo extractos de cebolla y de levadura aislados con el mismo método que la insulina.

El llamado grupo de Toronto, integrado por J. B. Collip, Frederick G. Banting, Charles Herbert Best y el jefe del laboratorio J. J. R. Macleod, separó un extracto proteínico, al que denominaron “isletina” y posteriormente insulina, en alusión directa a los islotes de Langerhans del páncreas (Navarro, 2014). Por lo tanto, con la intención de no generar confusiones, Collip, sugirió el término “glucocinina”, como un nombre más apropiado para las proteínas extraídas con el mismo método, pero, con un origen biológico diferente, relacionándolo más con su actividad metabólica que con el lugar donde se produce (Xavier-Filho *et al.*, 2003; Collip, 1923a).

Como se mencionó, Collip investigó la actividad hipoglucémica de los extractos de otras fuentes biológicas, atraído por la relación de la insulina y la consecuente producción de glucógeno con base en dos premisas: **1)** existen animales que son considerados inferiores, desde el punto de vista evolutivo, por carecer de páncreas, sin embargo, presentan tejidos ricos en glucógeno y **2)** hongos como *Saccharomyces*, que son también formadores de glucógeno. Al seguir la misma lógica, la insulina es esencial para la formación de gama glucosa y propone que cualquier organismo que la presente, es probable que tenga una molécula análoga a la insulina.

Por sugerencia de un colega, el Dr. Lewis, Botánico de la Universidad de Alberta, inició sus experimentos con cebolla y por iniciativa lo hace también con levaduras y la almeja *Mya arenaria*. En todos los casos, el tratamiento con el extracto fue exitoso para reducir la glucemia en animales normales y pancreatectomizados (Collip, 1923a; Collip, 1923b).

Sin embargo, citando textualmente a Collip (1923a): “...algunos de los primeros extractos fueron decididamente tóxicos por naturaleza y los animales se mostraban extremadamente débiles durante algunas horas después de la inyección. Algunos incluso murieron, aparentemente como resultado directo de las sustancias tóxicas presentes en la solución inyectada...” (sic). Posteriormente, descubrió que gran parte de la acción tóxica podía superarse al utilizar “extractos relativamente débiles” (sic). Aunque Collip no aclara a que se refiere con “relativamente débiles”, en el contexto se entiende que debido al proceso de aislamiento son muestras con menor actividad.

Posterior a la purificación de la primera insulina y al exitoso tratamiento, con extractos pancreáticos, a pacientes, los

integrantes del grupo de investigación vendieron la patente a la Universidad de Toronto por un dólar y ésta, a su vez, cedió en 1923 el derecho de fabricación y de patente de cualquier mejora a las compañías farmacéuticas.

Sin embargo, la patente en manos de las farmacéuticas fue encareciendo su costo, lo que reavivó nuevamente el interés en las fuentes alternativas y las diferencias que podrían hacer incompatible el tratamiento de la diabetes con estas glucocininas (Müller, 2019) y de paso los procesos fisiológicos y sus mecanismos en las especies no vertebradas (Dinkova, Reyes de la Cruz, García-Flores, Aguilar, Jiménez-García & Sánchez de Jiménez, 2007; Vitali, Horn & Catania, 2018; Hernández-López & Avila-Alejandre, 2025).

En años recientes, algunos autores reconocieron la dificultad para categorizar a los péptidos no transgénicos de varios organismos que presentan secuencia, estructura y/o actividad similar a la insulina, debido a su origen (Le Roith, Shiloach, Roth & Lesniak, 1981; Xavier-Filho *et al.*, 2003; Sangeetha & Vasanthi, 2009; Hernández-López & Avila-Alejandre, 2015; Paula *et al.*, 2017; Laguna-Hernández, Río-Zamorano, Meneses-Ochoa & Brechú-Franco, 2017), de entre ellos, se propone retomar el término “glucocinina” (Xavier-Filho *et al.*, 2003; Torres, Paz & Zapata, 2013; Paula *et al.*, 2016; Laguna-Hernández *et al.*, 2017; Shamran & Al-Jumaili, 2020; Hernández-López & Avila-Alejandre, 2025) y con ello aceptar la sugerencia de Collip de acuñar un término más general, para evitar confusiones y superar el paradigma de que los organismos animales evolutivamente lejanos e “inferiores”, así como, las plantas, hongos y bacterias, no producen glucocininas y por lo tanto reconocer que, la insulina también tiene un efecto sobre estos organismos (Figura 1).

El objetivo de la presente revisión es una recopilación de evidencia histórica y técnica que muestra una actualización de las glucocininas y los péptidos de varios organismos, similares a la insulina, descritas por la vía bioquímica, producto de actividades biológicas y de enfatizar sobre la necesidad de una nomenclatura más adecuada que permita analizar, de manera sucinta, nuevas aplicaciones biotecnológicas (ej. como mitógenos).

BREVE HISTORIA DEL DESCUBRIMIENTO DE LA INSULINA

En 1889, Von Mering y Minkowski indujeron diabetes en perros por medio de pancreatectomías lo que evidencia la relevancia del páncreas en la homeostasis de la glucosa (Karamanou, Protogerou, Tsoucalas, Androutsos & Poulakou-Rebelakou, 2016). En 1907, Georg Zülzer patentó un extracto pancreático, el Acomatol, que reduce la glucosa en perros despancreatizados y en personas con diabetes, pero su uso fue limitado debido a su alta toxicidad. Posteriormente, Nicolae Paulesco publicó en 1921, la presencia de una sustancia, la pancreatina, que

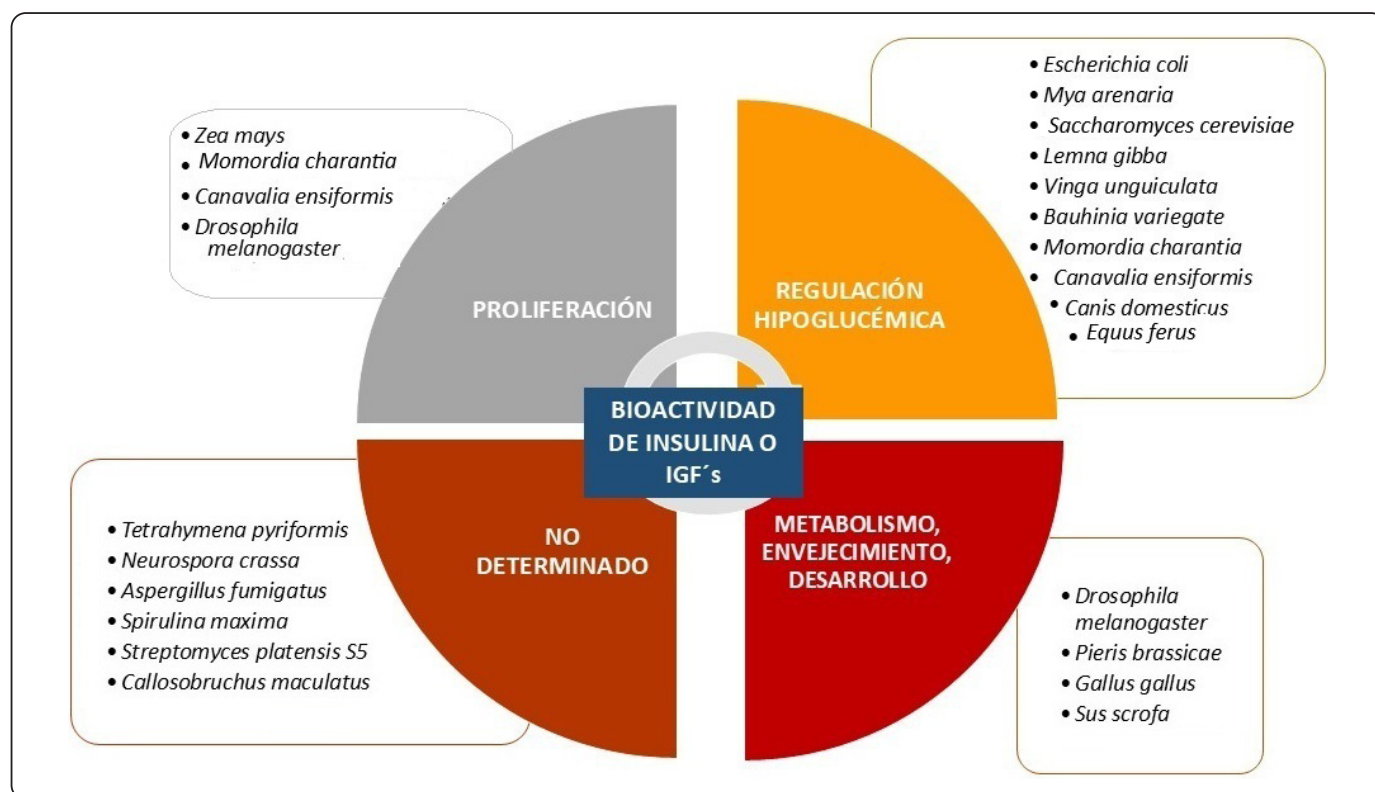


Figura 1. Bioactividad de diferentes glucocininas (insulina o péptidos similares a la insulina) identificadas en diferentes organismos (Elaboración propia).

proviene de los extractos pancreáticos y reduce la glucosa en sangre (Fralick & Zinman, 2021).

El último y exitoso intento de purificar la sustancia responsable de la actividad hipoglucémica de los extractos pancreáticos fue desarrollado por Banting, Best y Collip en 1922. La invaluable experiencia bioquímica de Collip, permitió al grupo aislar la “insulina” de los islotes de Langerhans para administrarla inyectada al niño Leonard Thompson, de 14 años, con diabetes tipo 1, quien mostró una disminución tanto de la glucosuria como de la glucemia (Banting, Best, Collip, Campbell & Fletcher, 1922). Esto abrió un nuevo camino para salvar la vida de los pacientes con diabetes. El nombre “insulina” proviene de la raíz latina *insula* que significa “isla”, por los islotes de Langerhans, e *ina* que significa “base amina”, por ser un péptido (Fralick & Zinman, 2021). La Figura 2 resume los eventos más relevantes en el descubrimiento, purificación y comercialización de la insulina.

El esfuerzo por descubrir y aislar un péptido insulinomimético en levaduras y plantas, con ventajas en el perfil farmacocinético y que al mismo tiempo permitiera la disminución en los costos de producción, con respecto a la insulina de origen animal, perdieron impulso (Müller, 2019), ya que posteriormente, se generó la interpretación errónea de que los “organismos

inferiores” no tienen una molécula que regule la disposición de la glucosa.

La primera forma farmacéutica de insulina fue comercializada en 1923 por la farmacéutica Eli-Lilly en América y por Hoechst en Europa. Desde entonces, esta hormona fue intensamente investigada con el objetivo de mejorar la pureza del extracto, disminuir su toxicidad y su capacidad alergénica (Fralick & Zinman, 2021).

En 2015, el mercado farmacéutico mundial estuvo liderado por Novo-nordisk, Sanofi y Merck con 11,300, 10,700 y 7,400 millones de dólares en ventas, respectivamente. En 2014, el mercado mundial de tratamiento de la diabetes tuvo un costo de 62,000 millones de dólares. En 2015 y 2016, una sola marca de insulina—Glargina U300—alcanzó los 164 millones de euros y los 630 millones de euros, respectivamente. Si se toman en cuenta las ganancias derivadas de la comercialización de la insulina transgénica y su bajo nivel alergénico, la búsqueda de nuevas fuentes de insulina por parte de empresas comerciales es poco probable. Actualmente, los desafíos en torno a la investigación de la insulina ya no buscan sustitutos, para su uso clínico, se han centrado en los criterios de inicio e intensificación de la terapia en situaciones especiales (cotratamiento con corticoides, su uso en ancianos o personas con enfermedad



Figura 2. Acontecimientos relevantes de la historia de la insulina, se destacan en gris la aplicación (Elaboración propia).

renal crónica), así como la efectividad de la terapia a largo plazo (López-Simarro, Cols-Sagarra, Mediavilla Bravo, Cañís-Olivé, Hernández-Teixidó & González Mohino Loro, 2022).

Sin embargo, es interesante mencionar que la búsqueda de los términos “insulina”, “insulina vegetal”, “IGF” y “glucocinina” en PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov>) muestran un incremento en la última década (Figura 3). En el caso de las glucocininas y la insulina vegetal, los artículos están orientados a comprobar el efecto hipoglucémico de moléculas similares en estructura o secuencia, aunque en general, la investigación básica en el caso de las glucocininas, se refiere a la necesidad de esclarecer los mecanismos de señalización, la relevancia de

las distintas regiones de homología que existen entre ellas y el efecto de la sustitución en otras especies. Estos tres puntos de vista son muy importantes para la academia porque, además, permiten una aproximación a la comprensión de la regulación del metabolismo de los carbohidratos en diversos organismos.

INSULINA, GLUCOCININAS Y PÉPTIDOS SIMILARES A LA INSULINA

La insulina es uno de muchos péptidos con secuencia, características y organización estructural similares. Estos péptidos se pueden clasificar en dos grandes grupos: los péptidos y los factores de crecimiento, ambos similares a la insulina que se distinguen por sus funciones específicas.

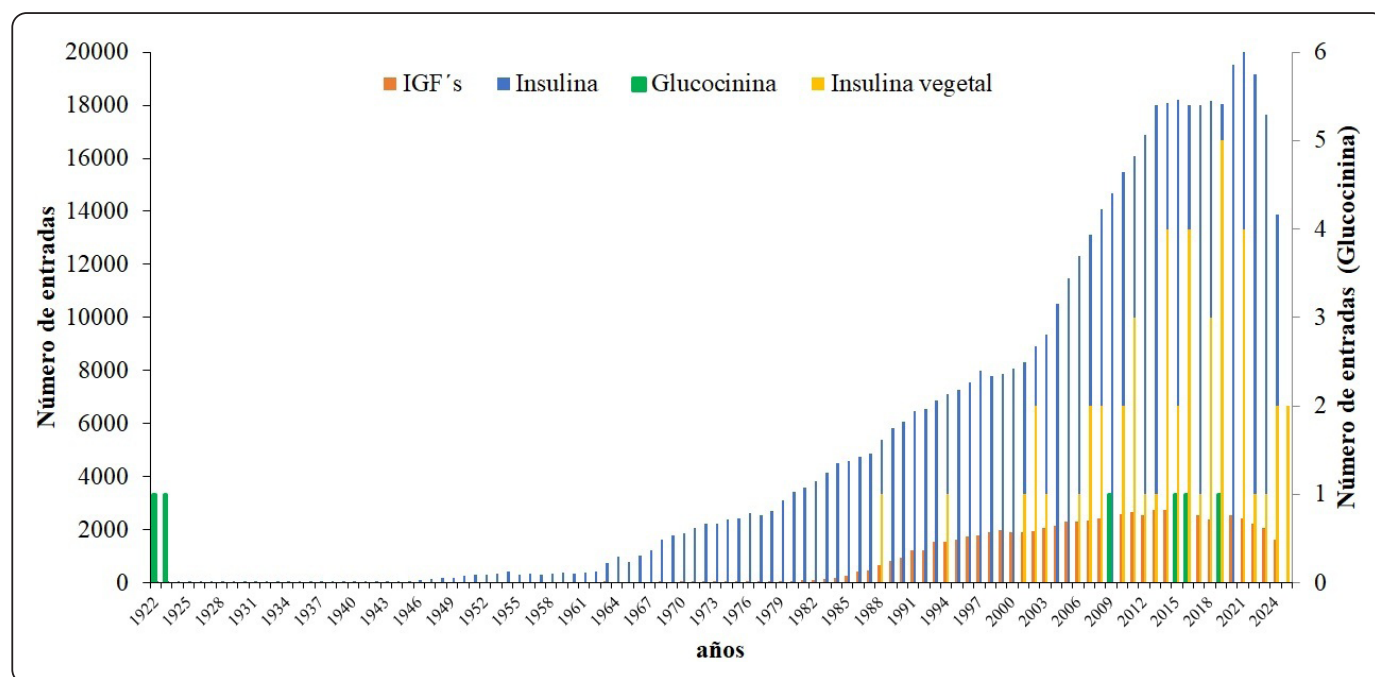


Figura 3. Cronología de la investigación sobre insulina. Número de artículos (consultas) por año (1922 a 2025) para las palabras “Insulina”, “insulina vegetal”, “IGF’s” y “Glucocinina” en PubMed (última consulta en febrero de 2025). (Elaboración propia).

Factores de crecimiento similares a la insulina (Insulin-like Growth Factors, IGF’s)

Durante la década de los años 60 se propusieron compuestos con actividades insulinomiméticas no atribuibles a la concentración de insulina en animales pancreatectomizados. Cuando se pudo contar con el método de radioinmunoensayo (RIA) específico para insulina, se notó que existían moléculas con actividad similar a la insulina (Insulin Like Activity, ILA) en el plasma sanguíneo de rata. Estas moléculas, en particular, no se vieron afectadas por el anticuerpo antiinsulina, lo que permitió distinguirlas de la insulina pancreática y se les nombró ILA no suprimibles (NSILA). Hay que recalcar que estas moléculas no provienen del páncreas. Adicionalmente, estos factores, a pesar de su semejanza a la insulina, mostraban una relación funcional con el factor de crecimiento somatotropina (GH), por lo que Daughaday y otros investigadores propusieron el nombre genérico “somatomedina” para todos estos factores (Miller, Rogol & Rosenfeld, 2022). El prefijo “somato” se relaciona con el prefijo *soma* (cuerpo) pero en realidad hace alusión a la actividad de la GH, que es la diana de este agente, “medina” se incluyó en el nombre, para indicar que es un intermediario de la acción de la GH. Con el tiempo, se perdió la contextualización del nombre genérico somatomedina y se priorizó el de factores de crecimiento similares a la insulina I y II (IGF-I e IGF-II), debido a su semejanza en la secuencia, más que a sus propiedades mitogénicas.

En 1978, Rinderknecht & Humbel, quienes habían identificado previamente a los polipéptidos NSILA del plasma humano

con actividades promotoras del crecimiento (NSILA I y II), determinaron que la secuencia completa de aminoácidos del IGF-I corresponde a un polipéptido de cadena simple de 70 residuos de aminoácidos entrecruzados por tres puentes disulfuro. El peso molecular es de 7,649 Da. El IGF-I muestra una homología obvia con la proinsulina: las posiciones 1 a 29 son homólogas a la cadena B de insulina y las posiciones 42 a 62 a la cadena A de insulina. Cuenta además con un péptido “conector” acortado con 12 residuos (posiciones 30 a 41), en comparación con 30 a 35 en las proinsulinas; no muestra homología con el péptido de la proinsulina C. Una secuencia octapeptídica en el extremo COOH-terminal es también una característica que no se encuentra en las proinsulinas.

La producción de estos IGF’s no se limita al páncreas; se producen en el hígado, el corazón, el bazo, el riñón, el pulmón y la placenta. El número de diferencias en las posiciones de aminoácidos entre el IGF-I y las insulinas sugiere que la duplicación del gen del ancestro común de la proinsulina y el IGF ocurrió antes de la aparición de los vertebrados. Basados en sus hallazgos de secuencia, ellos iniciaron la designación como factor de crecimiento similar a la insulina (IGF), sin considerar la recomendación de Daughaday, porque no se centraron en la actividad mitogénica de estos IGF’s, sino únicamente en la secuencia.

Adicionalmente, las similitudes estructurales del IGF-I y la proinsulina se tomaron como evidencia de que se habían originado a partir de un ancestro común (Miller *et al.*, 2022).

También Vitali *et al.* (2018) resumieron una serie de hallazgos que muestran la existencia de homologías en los no-metazoos (por ej. *Tetrahymena* y *Saccharomyces*) con los elementos de la ruta de señalización de la insulina. Entre ellos se enumeran: (i) la caracterización bioquímica mediante anticuerpos de péptidos relacionados con la vía de señalización de la insulina; (ii) su actividad biológica insulinomimética en organismos heterólogos; (iii) la existencia de supuestos receptores similares a los de la insulina que se fosforilan en las tirosinas en respuesta a la insulina; (iv) la estimulación de la insulina de nodos descendentes característicos de la red de señalización de péptidos similares, como las vías TOR/PI3K y AC/PKA; (v) las similitudes en la integración de señales ambientales, como la disponibilidad de nutrientes con la respuesta al estrés y las vías reguladoras de la longevidad. Finalmente, Vitali *et al.* (2018) indicaron que, en apariencia, existen efectos metabólicos específicos y estimulantes del crecimiento, desencadenados por la insulina en estos organismos.

Glucocininas

Históricamente, la hipótesis de Collip fue que si el factor hipoglucemiante (nombre dado a la insulina en un inicio) estaba relacionado con la síntesis de glucógeno, lo lógico para buscar una fuente sustituta era buscar entre los organismos que lo contenían; Collip propuso que las glucocininas son proteínas que participan en el metabolismo de los azúcares (Collip, 1923a; Paula *et al.*, 2017; Müller, 2019).

En consecuencia, Collip preparó extractos con actividad hipoglucemiante, similar a la insulina, a partir de fuentes alternativas, utilizó a *Saccharomyces* spp. y a *Mya arenaria* (Collip, 1923b). El efecto principal de administrar los primeros extractos a conejos normales fue un gran aumento inicial de la concentración de azúcar en la sangre seguido de una marcada hipoglucemia; debilidad extrema posterior a la inyección, probablemente, reacciones a la naturaleza tóxica de los extractos (Collip, 1923a). Posterior a este descubrimiento, Collip dirigió su interés de investigación hacia el aislamiento de las hormonas paratiroidea y adenocorticotrópica (Mc. Dougall, 2006; Bliss, 2005; Alison, 1992).

En 1924, Eyster y Ellis continuaron con el estudio de las glucocininas y expusieron a plántulas de maíz a los extractos de insulina, así como a glucocininas aisladas de cebolla y observaron un incremento en el crecimiento de las raíces. Sin embargo, los informes iniciales del involucramiento de las glucocininas en el metabolismo de los carbohidratos cayeron en el olvido; la última cita relacionada a las glucocininas se publicó en 1968, con relación a su uso para el tratamiento del acné.

La insulina con fines terapéuticos continuó su desarrollo hasta la exitosa obtención de insulinas recombinantes humanas y puso en pausa cualquier otra investigación más allá de sus efectos hipoglucemiantes, de tal manera que la producción

de insulina a partir de animales vertebrados se convirtió en un paradigma.

El trabajo inicial desarrollado por Collip en 1923 demostró la actividad hipoglucemiante de los extractos de almeja *Mya arenaria* y de *Saccharomyces* en conejos intactos y pancreatectomizados (Collip, 1923b). Además, se obtuvieron actividades similares a las de las proteínas denominadas “glucocininas” a partir de las hojas verdes de: cebolla, lechuga, frijol y remolacha. Si bien, los términos glucocinina y somatomedina han ido quedando en desuso, algunos artículos recientes todavía los utilizan para referirse a las moléculas animales y las no animales, con actividades similares a las de la insulina. Sin embargo, para esta designación, actualmente el término que se usa con mayor frecuencia es péptido similar a la insulina (Souza & López, 2004; Sangeetha & Vasanthi, 2009; Hashidume *et al.*, 2018; Costa, Medeiros, Piuvezam, Medeiros, Maciel & Morais, 2020).

El hecho de que se hayan descrito péptidos con actividades y secuencias similares a las de la insulina en organismos tan lejanos en la evolución como *E. coli*, *Tetrahymena pyriformis* y *Neurospora crassa* (Figura 1), señala un origen y un papel antiguos de la estructura principal de las glucocininas (Le Roith, Shiloach, Roth & Lesniak, 1980; Le Roith *et al.*, 1981). Además de las propiedades bioquímicas de las glucocininas en estos organismos, estas moléculas mostraron inmunorreactividad a los antiseros antiinsulina porcina y bovina (Souza & López, 2004; Sangeetha & Vasanthi, 2009). De hecho, antes de contar con el método de cuantificación por radioinmunoanálisis y el empleo del anticuerpo antiinsulina se utilizó el de suprimir la actividad residual después de la pancreatectomía (Miller *et al.*, 2022). Si bien la administración de las glucocininas se ha limitado por ser tóxicas, debido a sustancias contaminantes o por ser alergénicas *per se*, algunos estudios en animales que recibieron proteínas purificadas mostraron capacidad de reducir la glucosa en sangre de manera similar a la insulina (Costa *et al.*, 2020; Baldwa, Bhandari, Pangaria & Goyal, 1977). Otros datos experimentales han demostrado la homología de la secuencia o de la estructura de algunas de estas proteínas o péptidos con la insulina animal (Tabla I).

La falta de información sobre la vía de señalización que regula el potencial hipoglucémico de las glucocininas y el paradigma establecido de solo los animales vertebrados producen insulina, generaron controversia sobre las proteínas similares a la insulina reportadas de fuentes no animales. Sin embargo, la búsqueda de tratamientos alternativos o más efectivos para la diabetes aparece como tema de muchas publicaciones en los últimos años. Alrededor de 200 consultas al NCBI en 2017 y 258 en 2016 se refieren al uso de extractos de plantas. Algunas de ellas describen la presencia de compuestos fitoquímicos como inhibidores de la captación de glucosa en el tracto gastrointestinal, efectores sobre la secreción de insulina, o moduladores de la sensibilidad

Tabla I. Secuencia peptídica de glucocininas comparada con la insulina humana. Las variaciones en las posiciones A8, A9, A10 y B30 (negrita) son comunes en varias secuencias (Modificada de Filho *et al.*, 2009).

ORIGEN	CADENA A	CADENA B
Animal	Secuencia/Nº de aminoácidos	Secuencia/Nº de aminoácidos
Humano (<i>Homo sapiens</i>)	GIVEQCCT S ICSLYQLGNYCG/21	FVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFF Y TPKT/30
Cerdo (<i>Sus scrofa</i>)	GIVEQCCT S ICSLYQLGNYCG/21	FVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFF Y TPKA/30
Perro (<i>Canis spp.</i>)	GIVEQCCT S ICSLYQLGNYCG/21	FVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFF Y TPKA/30
Caballo (<i>Equus ferus caballus</i>)	GIVEQCCT G ICSLYQLGNYCG/21	FVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFF Y TPKA/30
Toro (<i>Bos taurus</i>)	GIVEQCC A SVCSLYQLGNYCG/21	FVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFF Y TPKA/30
Pato (<i>Anas platyrhynchos domesticus</i>)	GIVEQCC E NPCSLYQLGNYCG/21	AANQHLCGSHLVEALYLVCGERGFF Y TPKT/30
Cabra (<i>Ovis orientalis</i>)	GIVEQCC A SVCSLYQLGNYCG/21	FVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFF Y TPKA/30
Gallo (<i>Gallus gallus</i>)	GIVEQC C HNTCSLYQLGNYCG/21	AANQHLCGSHLVEALYLVCGERGFF Y TPKA/30
Plantas		
<i>C. ensiformis</i>	GIVEQCC A SVCSLYQLENYCN/21	FVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFF Y TPKA/30
<i>V. unguiculata</i>	GIVEQ XX ASVXSLYQLENYXN/21	FVNQHLCGSHLVEALYL VX GERGFF Y TPKA/30

del receptor de insulina. Otros sugieren que los efectos son ejercidos por péptidos o aminoácidos, pero carecen de una explicación apropiada sobre su mecanismo de acción o identidad (Müller, 2019).

En ese sentido, existen muchos reportes de extractos proteínicos de plantas que siguen la estrategia de Collip con modificaciones, en donde se ha logrado identificar la actividad insulinomimética en modelos animales. Otros autores han identificado la presencia de glucocininas semejantes a la insulina en cortes histológicos, macerados y extractos proteínicos de plantas mediante el uso de anticuerpos anti-insulina (Laguna-Hernández *et al.*, 2017). En otros trabajos de investigación se ha logrado incluso purificar a las glucocininas de plantas y se han obtenido sus pesos moleculares y secuencias (Sheng, Yao, Xu, Ling & He, 2004; Paula *et al.*, 2017; Oliveira, Machado, Gomes, Xavier-Neto, Pereira & Vieira, 1999; Venâncio, Oliveira, Silva, Machado, Fernandes & Xavier-Filho, 2003). En esta última estrategia se han identificado glucocininas en las espinacas y en el alga *Lemna gibba* (con un peso molecular de 6 KDa), con la capacidad de estimular el metabolismo de la glucosa en adipocitos de rata (Anwer, Khurshed & Fatma, 2012). Otros autores encontraron similitudes entre la estructura secundaria de los péptidos de *Momordica charantia*, *Vigna unguiculata* y *Macrotyloma uniflorum* y la insulina, pero sin reportar la secuencia primaria (Silva *et al.*, 2002; Venâncio *et al.*, 2003). En subsecuentes estudios se lograron aislar y secuenciar péptidos vegetales que presentaron alta homología a la insulina, a partir de *Canavalia ensiformis* y *Vigna unguiculata* (Oliveira *et al.*,

1999; Marella, Maddirela, Kumar, Tilak, Badri & Chippada, 2016), (Tabla I). También se han encontrado secuencias con baja homología, como la obtenida de *Bauhinia variegata* (Patel, Prasad, Kumar & Hemalatha, 2012). Estos estudios apoyan las observaciones pioneras realizadas por Collip, Best y Banting, pero aún falta establecer protocolos preclínicos para los péptidos referidos.

VÍAS DE SEÑALIZACIÓN DE LAS GLUCOCININAS, IGF'S E INSULINA COMO REGULADORAS DEL CRECIMIENTO

El estudio de las vías de señalización de la glucocinina se basa en lo que ya se conoce sobre la vía de la insulina en mamíferos, la cual ha sido investigada de forma exhaustiva. Las glucocininas, los IGF's y la insulina ejercen su efecto en animales, uniéndose a receptores transmembranales con actividad intrínseca de tirosina cinasa que, al activarse por autofosforilación, reclutan dianas con dominios de homología Src (SH2) y las fosforilan para iniciar las cascadas de señalización (Myers & White, 2002). La transducción de señales activada incluye las vías de la fosfatidil-inositol 3-cinasa (PI3K/Akt), las cinasas activadas por mitógenos (Ras/MAPK) y la proteína diana de rapamicina (TOR), (Figura 4). Estas vías de señalización desencadenan los principales efectos celulares asociados a las glucocininas: el metabolismo de carbohidratos, la síntesis de proteínas, el crecimiento celular y la mitosis (Taniguchi, Emanuelli & Kahn, 2006).

Con base en lo anterior y mediante el uso de inhibidores específicos de proteínas clave, se han identificado algunos

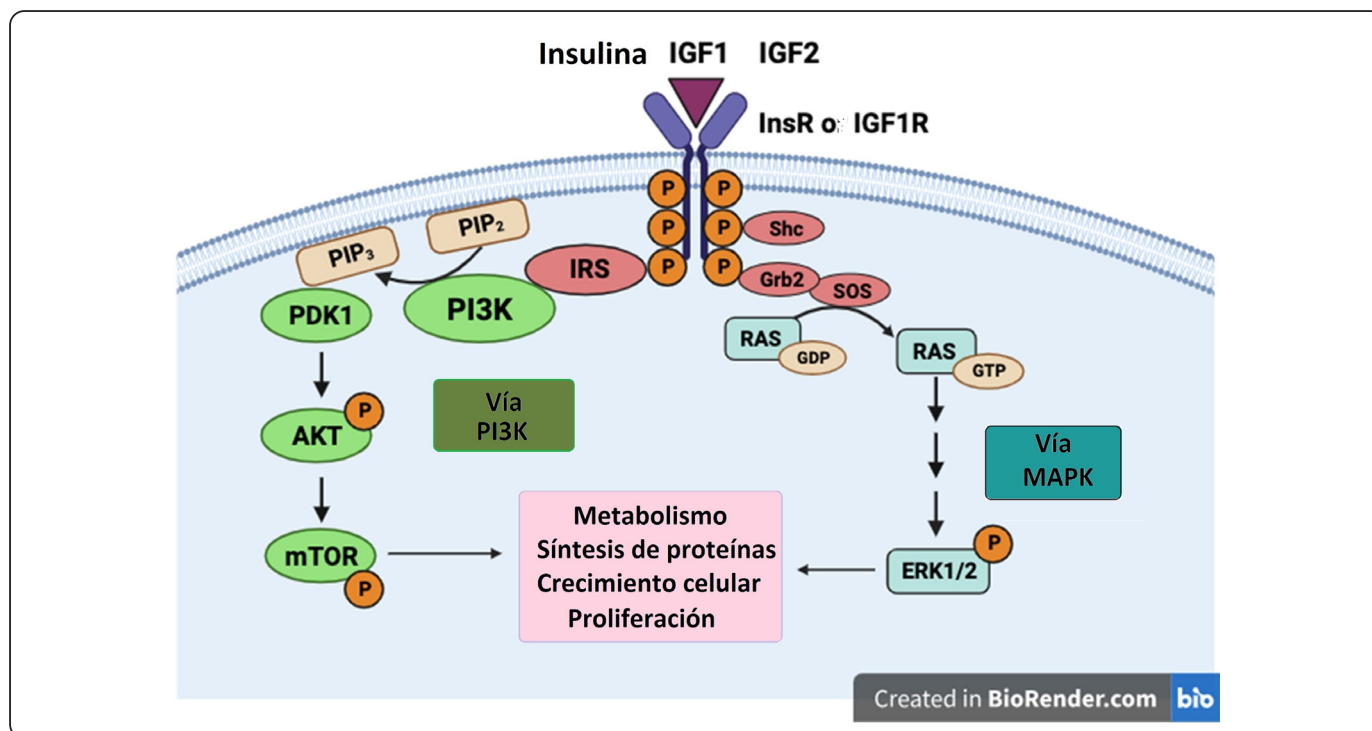


Figura 4. Un modelo simplificado de las vías de señalización de la insulina y el IGF. Tras la unión del ligando al receptor de insulina (InsR) o al receptor de IGF (IGFR), la porción intracelular de la proteína se autofosforila en los residuos de Tyr y recluta sustratos (IRS, Shc, Grb2/SOS) para activar dos vías de señalización principales: las vías PI3K y MAPK. Los objetivos posteriores de estas vías activan el metabolismo de los carbohidratos, la síntesis de proteínas, el crecimiento y la proliferación celular (Elaboración propia en BioRender.com).

componentes en otros modelos biológicos (Xiong & Sheen, 2012; Montané & Menand, 2019). Esto ha permitido determinar qué secuencia de eventos es común a los mamíferos o cuál es específica de las vías no mamíferas (Garrocho-Villegas & de Jiménez, 2012).

PAPEL DE LAS GLUCOCININAS EN LOS ORGANISMOS UNICELULARES

En la década de los años 80, Le Roith y sus colaboradores del Instituto Nacional de Salud, de Bethesda, Maryland, EE.UU., aislaron glucocininas a partir de los cultivos de *Tetrahymena pyriformis* (un protozoo de vida libre), *Neurospora crassa* (un hongo) y *Aspergillus fumigatus* (un hongo) en un medio simple definido (Khanna, Nag, Chandrappa & Mohan, 1976). La proteína no transgénica mostró funciones promotoras del crecimiento similares a la insulina y con el uso de las mismas herramientas metodológicas, se aisló una proteína no recombinante con una función similar a partir de *Escherichia coli* (Le Roith *et al.*, 1981). Con estos resultados, los autores demostraron que la insulina o proteínas con una función similar se sintetizan en organismos evolutivamente inferiores y con ello se desafía la creencia general de que las funciones similares a la insulina están restringidas a los eucariotas superiores. Por otro lado, González, González & Triana-Alonso (2011) investigaron el efecto que podía tener la insulina sobre la susceptibilidad a

infecciones en pacientes con diabetes mellitus, al determinar su influencia y la de otras hormonas de mamíferos, en el crecimiento de *E. coli*, la expresión de polipéptidos y el perfil de ARNr. Observaron que la insulina (0.14 U/mL) estimuló el crecimiento bacteriano en un 60%, a diferencia del cortisol (37 nM) que lo hizo en un 30%. Debido a que la insulina pudiera afectar el crecimiento bacteriano, en el caso de pacientes con trastornos hormonales como la diabetes mellitus, una concentración de insulina superior a la normal se convertiría en un inductor de infección (González *et al.*, 2011).

En el caso de los organismos unicelulares, es difícil esclarecer el mecanismo por el cual las glucocininas ejercen un efecto directo sobre su metabolismo. En el caso de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*, el tratamiento con insulina promueve la proliferación y en particular en *K. pneumoniae*, estimula la actividad del piruvato cinasa (González *et al.*, 2011; Triana, Triana-Alonso, González, Lozano, Reggio & Ferreras, 2011). El tratamiento con insulina también promueve el crecimiento en cultivo de *Saccharomyces cerevisiae* (Triana *et al.*, 2011; Madrid *et al.*, 2016). Por otro lado, se ha reportado que, *in vitro*, la insulina incrementa la producción de metano y la degradación de la materia seca en cultivos de protozoos del rumen animal, lo que sugiere que favorece la actividad fermentativa (Kisidayová & Váradová, 2005).

Además, en levaduras y hongos existe evidencia de la existencia de las vías MAPK, AKT y TOR y de su actividad durante la fisión de *Schizosaccharomyces pombe*, en particular cuando la célula se encuentra bajo estrés por ayuno de glucosa (Madrid *et al.*, 2016).

En un estudio muy interesante, realizado por Montandon & Jornayvaz (2017) se observó que la microbiota intestinal se modifica durante el tratamiento con agentes antidiabéticos y que la metformina interviene en la disminución de la glucosa e incrementa la sensibilidad a la insulina, al promover la síntesis de ácidos grasos de cadena corta y la degradación de la mucina bacteriana. En general, la evidencia muestra que la insulina y las vías relacionadas con su función, promueven la proliferación de levaduras, hongos y bacterias de manera similar a como promueven la proliferación de células animales. Lo que favorecería el manejo de cultivos con fines de producción de metabolitos o biomasa.

LAS GLUCOCININAS COMO INDUCTORAS DEL CRECIMIENTO VEGETAL

Desde 1924, Eyster y Ellis comenzaron el estudio inter-reino de los efectos de la glucocinina. En su trabajo pionero, “Growth of maize plantings as affected by glucoquinin and insulin”, trataron semillas de maíz con insulina o con glucocininas aisladas de puntas de raíces de cebolla y plántulas de maíz. Al observar un mayor consumo de endospermo y un crecimiento promovido de plántulas en muestras tratadas, dedujeron que un fenómeno similar era desencadenado por estas moléculas en las plantas (Eyster & Ellis, 1924). La relevancia de los descubrimientos de Eyster fue apoyada en años recientes, al demostrarse que el tratamiento con insulina estimula el crecimiento y la proliferación de las células de la raíz de semillas de maíz (Avila-Alejandre *et al.*, 2013). Se observó un efecto similar en *Arabidopsis thaliana*, desarrollo de la raíz primaria, el número de pelos radiculares en las raíces primarias o laterales y el desarrollo vegetativo y reproductivo (Pascual-Morales, Arteaga-Tinoco, García-Pineda, Mellado-Rojas & Beltrán Peña, 2012), así mismo, con el uso de inhibidores de PI3K (LY294002) y MAPK (UO126) sugirió la participación de la vía PI3K en la inducción mediada por insulina en la germinación y el desarrollo del sistema radicular de *Arabidopsis*.

Cabe mencionar, que se han identificado otros péptidos pequeños que también están involucrados en la señalización de las plantas y se han relacionado con el crecimiento, es el caso de los péptidos ricos en cisteína o CRPs (Marshall, Costa & Gutierrez-Marcos, 2011) y los péptidos relacionados con la región circundante de Clavata3/endospermo o CLEs (Whitewoods, 2021). Actúan en la comunicación célula a célula o con órganos distantes y ejercen su señalización río abajo a través del reconocimiento de proteínas cinasas similares a receptores (RLKs). Los CRPs están involucrados en la defensa, desarrollo y reproducción de las plantas, a diferencia de los

CLEs que han estado involucrados en el control de las tasas de división celular y en la orientación. Las vías de transducción de señales activadas por los CRPs o los CLEs son diferentes a las descritas para las glucocininas o los péptidos similares a la insulina de las plantas. Aunque, los péptidos CLEs se han relacionado con el metabolismo de los carbohidratos en condiciones de estrés (Ma, Endo, Betsuyaku, Shimotohno & Fukuda, 2020).

En un estudio muy interesante realizado por Oliveira, Ribeiro, da Cunha, Gomes, Fernandes & Xavier-Filho (2004) evaluaron los efectos de la insulina, el sulfato de vanadio como insulino-mimético, la tirfostina como inhibidor del receptor de la tirosina cinasa, el pinitol como análogo del inositol y la glucosa, sobre la germinación de *Canavalia ensiformis* (frijol canavalia) y se observó que la insulina, el sulfato de vanadio, el pinitol y la glucosa aumentaron la longitud de la raíz, la del epicótilo y la tirfostina los redujo. Además, se logró inmunolocalizar un sitio de unión a la insulina en el interior de la envoltura de la semilla de *C. ensiformis* (Oliveira *et al.*, 2004).

En México, durante varios años, el grupo de trabajo de la Dra. Estela Sánchez analizaron la cascada de señalización activada por la insulina o la glucocinina endógena durante la germinación del maíz. La glucocinina aislada del maíz aislada por el grupo de trabajo es, una proteína análoga funcional de la insulina de alrededor de 20 KDa (Rodríguez-López, Rodríguez-Romero, Aguilar & Sánchez de Jiménez, 2011) denominada factor de crecimiento similar a la insulina o ZmIGF (García- Flores, Aguilar, De la Cruz, Albores & de Jiménez, 2001; Sotelo, Garrocho-Villegas, Aguilar, Calderón & Sánchez de Jiménez, 2010; Dinkova *et al.*, 2007). Las semillas de maíz tratadas con insulina animal durante la germinación temprana aceleraron la proliferación, diferenciación y desarrollo, al regular procesos celulares importantes, como la lipólisis (Goodman & Davies, 1993), el transporte de aminoácidos (Peña-Urbe & Reyes de la Cruz, 2017) la velocidad de germinación y el crecimiento de plántulas; promoviendo la transición de la fase G1 a S en los ejes embrionarios del maíz, lo cual se correlaciona con el aumento de la expresión de genes relacionados con el ciclo celular: PCNA, Ciclina D1 y el factor de transcripción E2F, así como con el incremento de la síntesis *de novo* de proteína total (Avila-Alejandre *et al.*, 2013) y la síntesis *de novo* de proteína ribosomal (Villa-Hernández, Dinkova, Aguilar-Caballero, Rivera-Cabrera, Sánchez de Jiménez & Pérez-Flores, 2013).

De la misma manera, el ZmIGF promovió el crecimiento y el desarrollo en semillas de maíz y cultivos celulares *in vitro* (Sotelo *et al.*, 2010). Los efectos de la insulina y el ZmIGF son inhibidos por la wortmanina y rapamicina, lo que sugiere la participación de la vía PI3K/TOR de manera similar a los modelos animales (Garrocho-Villegas, Aguilar & Sánchez de Jiménez, 2013; Digirolamo, Miranda, Bouvier, Cámara, Cánepa & Pereira, 2012). Algunos de los componentes de

la vía compartidos entre plantas y animales se resumen en la Tabla. II.

En la actualidad, el estudio de la vía TOR en plantas, en particular en *Arabidopsis thaliana*, ha dejado clara su importancia en el desarrollo y morfogénesis (Domínguez, Fierros Romero, Mellado-Rojas, Reyes de la Cruz, García Pineda & Peña, 2013; Rexin, Oubohssaine & Hnini, 2015; Liu & Xiong, 2022). Además, numerosos estudios han determinado que los blancos río abajo de TOR en respuesta al crecimiento celular, las señales y la disponibilidad de nutrientes, se comparten entre plantas, levaduras y mamíferos (Rabeh, Oubohssaine & Hnini, 2024). Sin embargo, es evidente que los componentes que se encuentran río arriba de TOR están mucho menos conservados. Una advertencia importante es que las plantas carecen de PI3K de clase I, que está involucrada en la percepción temprana de la señal de insulina/IGF en mamíferos. En cambio, presentan PI3K de clase III (Aparicio-Fabre, Guillén, Estrada, Olivares-Grajales, Gurrola & Sánchez, 2006), que está involucrada en la activación de TOR que depende de los aminoácidos en levaduras y mamíferos (Nobukuni *et al.*, 2005). Tampoco se han descrito proteínas vegetales homólogas para AKT. Asimismo, está pendiente determinar si los receptores a insulina/glucocinina de plantas descritos en el frijol *Canavalia* y el maíz utilizan la PI3K de clase III para promover su crecimiento río abajo.

CONCLUSIONES

Como postuló Collip poco después del descubrimiento de la insulina animal, se han encontrado péptidos con estructuras, secuencias y funciones similares a las de la insulina en representantes de cada uno de los reinos mencionados en esta revisión. Existe evidencia de que la insulina, los IGF de

origen animal y los IGF's de origen vegetal presentan grandes homologías en la composición de aminoácidos y cierto grado de superposición en sus vías de señalización y acciones.

Por lo tanto, existen múltiples fuentes alternativas de actividad hipoglucemiante y de promoción de vías de señalización comunes a las de la insulina humana. Su estudio ha cobrado mayor importancia durante los últimos años, debido al gran aumento del uso de productos de medicina herbal. Aunque es complicado obtener un sustituto de la insulina humana con baja capacidad alergénica, esta posibilidad aún no se puede descartar. Por otro lado, la investigación de la actividad inductora del crecimiento en diversos organismos es más prometedora, con la posibilidad de su uso en la inducción del metabolismo de los carbohidratos y en la fermentación o la germinación de plantas. Finalmente, la nueva evidencia aportaría elementos para reevaluar el enfoque evolutivo de los mecanismos de regulación metabólica.

SIN CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses, financiero o personal, en la información, presentación de datos y resultados de este artículo.

AGRADECIMIENTOS

Tzvetanka D. Dinkova es beneficiaria del Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica Grant PAPIIT IN212024.

CONTRIBUCIONES DEL AUTOR

Alejandro Hernández-López (<https://orcid.org/0000-0003-1802-5241>), Conceptualización, escritura y diseño de Tablas; Tzvetanka D. Dinkova (<https://orcid.org/0000-0001-7971->

Tabla II. Componentes de la vía de señalización de PI3K identificados en plantas.

Componente	Especies de Plantas *	Referencias
IGF/insulin-like receptor	<i>Canavalia ensiformis</i> <i>Zea mays</i>	Oliveira <i>et al.</i> , 2004 Garrocho-Villegas <i>et al.</i> , 2013
PI3K (fosfatidilinositol-3- cinasa Clase III – Vps34)	<i>Glycine max</i> <i>Phaseolous vulgaris</i>	Aparicio-Fabre <i>et al.</i> , 2006
PDK1 (Cinasa dependiente de Fosfoinositidos 1)	<i>Arabidopsis thaliana</i> <i>Oryza sativa</i>	Deak, Casamayor, Currie, Downes & Alessi, 1999
TOR (Target of Rapamycin)	<i>Arabidopsis thaliana</i> <i>Zea mays</i>	Menand <i>et al.</i> , 2002; Agredano-Moreno, Reyes de la Cruz, Martínez-Castilla & Sánchez de Jiménez, 2007
S6K (cinasa de la proteína ribosomal S6)	<i>Arabidopsis thaliana</i> <i>Zea mays</i>	Turck, Kozma, Thomas & Nagy, 1998; Reyes de la Cruz, Aguilar & Sánchez de Jiménez, 2004

* Sólo se incluyen especies de plantas de informes previos.

525X), Escritura, revisión crítica y creación de imágenes; Alma Xóchil Ávila-Alejandre (<https://orcid.org/0000-0002-2619-6043>), Escritura, revisión crítica y creación de imágenes.

REFERENCIAS

- Agredano-Moreno, L. T., Reyes de la Cruz, H., Martínez-Castilla, L. P. & Sánchez de Jiménez, E. (2007). Distinctive expression and functional regulation of the maize (*Zea mays* L.) TOR kinase ortholog. *Molecular bioSystems*, **3**, 794–802. <https://doi.org/10.1039/b705803a>
- Anwer, R., Khurshed, S. & Fatma, T. (2012). Detection of immunoactive insulin in *Spirulina*. *Journal of Applied Phycology*, **24**, 583–591. <https://doi.org/10.1007/s10811-011-9757-1>
- Aparicio-Fabre, R., Guillén, G., Estrada, G., Olivares-Grajales, J., Gurrola, G. & Sánchez, F. (2006). Profilin tyrosine phosphorylation in poly-L-proline-binding regions inhibits binding to phosphoinositide 3-kinase in *Phaseolus vulgaris*. *The Plant Journal: for Cell and Molecular Biology*, **47**, 491–500. <https://doi.org/10.1111/j.1365-313X.2006.02787.x>
- Avila-Alejandre, A. X., Espejel, F., Paz-Lemus, E., Cortés-Barberena, E., Díaz de León-Sánchez, F., Dinkova, T. D., Sánchez de Jiménez, E. & Pérez-Flores, L. J. (2013). Effect of insulin on the cell cycle of germinating maize seeds (*Zea mays* L.). *Seed Sciences Research*, **1**, 3–14. <https://doi.org/10.1017/S0960258512000281>
- Baldwa, V. S., Bhandari, C. M., Pangaria, A. & Goyal, R. K. (1977). Clinical trial in patients with diabetes mellitus of an insulin-like compound obtained from plant source. *Upsala Journal of Medical Sciences*, **82**, 39–41.
- Banting, F. G., Best, C. H., Collip, J. B., Campbell, W. R. & Fletcher, A. A. (1922). Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus. *Journal of Canadian Medic Association*, **12**, 141–146. PMC1524425.
- Bliss, M. (2005). Resurrections in Toronto: The Emergence of Insulin. *Hormone Research*, **62**, 98–102. <https://doi.org/10.1159/000087765>
- Collip, J. B. (1923a). Glucokinin. A new hormone present in plant tissue. Preliminary paper. *Journal Biological Chemistry*, **56**, 513–543. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)85588-0](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)85588-0)
- Collip, J. B. (1923b). Glucokinin. Second paper. *Journal Biological Chemistry*, **56**, 513–543. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)85526-0](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)85526-0)
- Costa, I. S., Medeiros, A. F., Piuvezam, G., Medeiros, G., Maciel, B. & Morais, A. (2020). Insulin-Like Proteins in Plant Sources: A Systematic Review. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, **13**, 3421–3431. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S256883>
- Deak, M., Casamayor, A., Currie, R. A., Downes, C. P. & Alessi, D. R. (1999). Characterization of a plant 3-phosphoinositide-dependent protein kinase-1 homologue which contains a pleckstrin homology domain. *FEBS Letters*, **451**, 220–226. <https://doi.org/10.1042/0264-6021:3510019>
- Digirolamo, F. A., Miranda, M. R., Bouvier, L. A., Cámara, M. M., Cánepa, G. E. & Pereira, C. A. (2012). La vía de transducción de señales TOR de mamíferos está presente en *Trypanosoma cruzi*. Reconstrucción *in silico* y posibles funciones. *MEDICINA*, **72**, 221–226. <https://docplayer.es/23622652>
- Dinkova, T. D., Reyes de la Cruz, H., García-Flores, C., Aguilar, R., Jiménez-García, L. F. & Sánchez de Jiménez, E. (2007). Dissecting the TOR-S6K signal transduction pathway in maize seedlings: relevance on cell growth regulation. *Physiologia Plantarum*, **130**, 1–10. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3054.2007.00862.x>
- Domínguez, A. J., Fierros Romero, G., Mellado-Rojas, M. A., Reyes de la Cruz, H., García Pineda, E. & Peña, E. M. (2013). Rutas de señalización de la insulina en plantas. *Ciencia Nicolaita*, **54**, 26–40.
- Eyster, W. H. & Ellis, M. M. (1924). Growth of maize seedlings as affected by glucokinin and insulin. *The Journal of General Physiology*, **6**, 653–670. <https://doi.org/10.1085/jgp.6.6.653>
- Fralick, M. & Zinman, B. (2021). The discovery of insulin in Toronto: beginning a 100 years journey of research and clinical achievement. *Diabetologia*, **64**, 947–953. <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05371-6>
- García-Flores, C., Aguilar, R., De la Cruz, H. R., Albores, M. & de Jiménez, E. S. (2001). A maize insulin-like growth factor signals to a transduction pathway that regulates protein synthesis in maize. *The Biochemical Journal*, **358**, 95–100. <https://doi.org/10.1042/0264-6021:3580095>
- Garrocho-Villegas, V. & de Jiménez, E. S. (2012). TOR pathway activation in *Zea mays* L. tissues: conserved function between animal and plant kingdoms. *Plant Signaling & Behavior*, **7**(6), 675–677. <https://doi.org/10.4161/psb.19993>
- Garrocho-Villegas, V., Aguilar, C. R. & Sánchez de Jiménez, E. (2013). Insights into the TOR-S6K Signaling Pathway in Maize (*Zea mays* L.). Pathway Activation by Effector-Receptor Interaction. *Biochemistry*, **52**, 9129–9140. <https://doi.org/10.1021/bi401474x>
- González, F., González, R. & Triana-Alonso, F. (2011). Influencia de las hormonas tiroxina, insulina, glucagón y cortisol en el crecimiento y expresión genética de *Escherichia coli* en medio de cultivo líquido. *Avances en Ciencias de la Salud*, **1**, 30–37. <http://servicio.bc.uc.edu.ve/fcs/avances/vol1n1/art5.pdf>
- Goodman, D. B. P. & Davis, W. L. (1993). Insulin accelerates the postgerminative development of several fat-storing seeds. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **190**, 440–446. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1993.1067>
- Hashidume, T., Sakano, T., Mochizuki, A., Ito, K., Ito, S., Kawarasaki, Y. & Miyoshi, N. (2018) Identification of soybean peptide leginsulin variants in different cultivars and their insulin-like activities. *Scientific Reports*, **8**, 16847 <https://doi.org/10.1038/s41598-018-35331-5>
- Hernández-López, A. & Avila-Alejandre, A. X. (2025). Insulina: más allá de la diabetes. Alternativas Biotecnológicas de

- fuentes, usos e investigación. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, **2**, 1-20.
- Hernández-López, A. & Avila-Alejandre, A. X. (2025). Las glucocininas favorecen el desarrollo temprano de *Capsicum chinense* (Jacq.). *REMEXCA*, **16**, 1-17
- Karamanou, M., Protogerou, A., Tsoucalas, G., Androutsos, G. & Poulakou-Rebelakou, E. (2016). Milestones in the history of diabetes mellitus: The main contributors. *World Journal of Diabetes*, **7**, 1-7. <https://doi.org/10.4239/wjd.v7.i1.1>
- Khanna, P., Nag, T. N., Chandrajia, S. & Mohan, S. V. (1976). Process for isolation of insulin from plant source. *United States Patent*, **3**, 945-988. <https://www.freepatentsonline.com/3945988.html> (accessed april 23, 2024).
- Kisidayová, S. & Váradyová, Z. (2005). Effect of insulin on *in vitro* fermentation activity of microorganism community of rumen ciliate *Entodinium caudatum* culture. *Cell biology international*, **29**, 147-152. <https://doi.org/10.1016/j.cellbi.2004.10.002>
- Laguna-Hernández, G., Río-Zamorano, C. A., Meneses-Ochoa, I. G. & Brechú-Franco, A. E. (2017). Histochemistry and immunolocalization of glucokinase in antidiabetic plants used in traditional Mexican medicine. *European Journal of Histochemistry*, **61**, 2782. <https://doi.org/10.4081/ejh.2017.2782>
- Le Roith, D., Shiloach, J., Roth, J. & Lesniak, M. A. (1980). Evolutionary origins of vertebrate hormones: Substances similar to mammalian insulins are native to unicellular eukaryotes (*Tetrahymena/Neurospora*). *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **10**, 6184-6188. <https://doi.org/10.1073/pnas.77.10.6184>
- Le Roith, D., Shiloach, J., Roth, J. & Lesniak, M. A. (1981). Insulin or a Closely Related Molecule Is Native to *Escherichia coli*. *Journal of Biochemistry Chemistry*, **13**, 6533-6536. [https://www.jbc.org/article/S0021-9258\(19\)69020-4/pdf](https://www.jbc.org/article/S0021-9258(19)69020-4/pdf)
- Li, A. (1992) J. B. Collip, A.M. Hanson and the Isolation of the Parathyroid Hormone, or Endocrines and Enterprise. *Journal of the History of Medicine and Allied Sciences*, **47**, 405-438, <https://doi.org/10.1093/jhmas/47.4.405>
- Liu, Y. & Xiong, Y. (2022). Plant target of rapamycin signaling network: Complexes, conservations and specificities. *Journal of Integrative Plant Biology*, **64**, 342-370. <https://doi.org/10.1111/jipb.13212>
- López-Simarro, F., Cols-Sagarra, C., Mediavilla Bravo, J. J., Cañis-Olivé, J., Hernández-Teixidó, C. & González Mohino Loro, M. B. (2022). Actualización en el uso de insulinas para el médico de familia, *Semergen*, **48**, 54-62. <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2021.04.011>
- Ma, D., Endo, S., Betsuyaku, S., Shimotohno, A. & Fukuda, H. (2020). CLE2 regulates light-dependent carbohydrate metabolism in *Arabidopsis* shoots. *Plant Molecular Biology*, **104**, 561-574. <https://doi.org/10.1007/s11103-020-01059-y>
- Madrid, M., Vázquez-Marín, B., Franco, A., Soto, T., Vicente-Soler, J., Gacto, M. & Cansado, J. (2016). Multiple crosstalk between TOR and the cell integrity MAPK signaling pathway in fission yeast. *Scientific Reports*, **6**, 37515. <http://doi.org/10.1038/srep37515>
- Marella, S., Maddirela, D. R., Kumar, E. G., Tilak, T. K., Badri, K. R. & Chippada, A. (2016). Mcy protein, a potential antidiabetic agent: evaluation of carbohydrate metabolic enzymes and antioxidant status. *International Journal of Biological Macromolecules*, **86**, 481-488. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2016.01.062>
- Marshall, E., Costa, L. M. & Gutierrez-Marcos, J. (2011). Cysteine-Rich Peptides (CRPs) mediate diverse aspects of cell-cell communication in plant reproduction and development. *Journal Experimental Botany*, **62**, 1677-1686. <https://doi.org/10.1093/jxb/err002>
- MacDougall, H. (2006). Review of J. B. Collip and the Development of Medical Research in Canada: Extracts and Enterprise. McGill-Queen's Associated Medical Services (Hannah Institute) Studies in the History of Medicine, no. 18, by A. Li. *Bulletin of the History of Medicine*, **80**, 599-601. <http://www.jstor.org/stable/44448456>
- 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. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **99**, 6422-6427. <https://doi.org/10.1073/pnas.092141899>
- Miller, B. S., Rogol, A. D. & Rosenfeld, R. G. (2022). The History of the Insulin-Like Growth Factor System. *Hormone Research in Paediatrics*, **95**, 619-630. <https://doi.org/10.1159/000527123>
- Montandon, S. & Jorayvaz, F. R. (2017). Effects of Antidiabetic Drugs on Gut Microbiota. *Composition Genes*, **8**, 250. <http://doi.org/10.3390/genes8100250>
- Montané, M. H. & Menand, B. (2019). TOR inhibitors: from mammalian outcomes to pharmacogenetics in plants and algae. *Journal of Experimental Botany*, **70**, 2297-2312. <https://doi.org/10.1093/jxb/erz053>
- Müller, G. A. (2019). Insulin-like and mimetic molecules from non-mammalian organisms: potential relevance for drug discovery. *Archives of Physiology and Biochemistry*, **126**, 420-429. <https://doi.org/10.1080/13813455.2018.1551906>
- Myers, M. G. & White, M. F. (2002). The Molecular Basis of Insulin Action. In: Gruenberg G, Zick Y. eds. *Insulin Signaling: From cultured cells to animal models*. Taylor and Francis, New York, Pp 55-87. eBook ISBN: 9780429101007. <https://doi.org/10.1201/b12794>
- Navarro, S. (2014). Breve historia de la anatomía y fisiología de una recóndita y enigmática glándula llamada páncreas. *Gastroenterología y Hepatología*, **37(9)**, 527-534. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2014.06.007>
- Nobukuni, T., Joaquin, M., Roccio, M., Dann, S. G., Kim, S. Y., Gulati, P., Byfield, M. P., Backer, J. M., Natt, F. & Bos, J. L. (2005). Amino acids mediate mTOR/raptor signaling

- p>through activation of class 3 phosphatidylinositol 3OH-kinase.
- Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*
- ,
- 102**
- , 14238–14243.
- <https://doi.org/10.1073/pnas.0506925102>
- Oliveira, A. E. A., Machado, O. L. T., Gomes, V. M., Xavier-Neto, J., Pereira, A. C. & Vieira, J. G. H. (1999). Jack bean seed coat contains a protein with complete sequence homology to bovine insulin. *Protein Peptides Letters*, **6**, 15-21. <https://doi.org/10.2174/092986650601221107153832>
- Oliveira, E. A., Ribeiro, E. S., da Cunha, M., Gomes, V., Fernandes, K. & Xavier-Filho, J. (2004) Insulin accelerates seedling growth of *Canavalia ensiformis* (Jack bean). *Plant Growth Regulation*, **43**, 57–62. <https://doi.org/10.1023/B:GROW.0000038259.34384.0c>
- Pascual-Morales, E., Arteaga-Tinoco, I., García-Pineda, E., Mellado-Rojas, M. E. & Beltrán Peña, E. (2012). La insulina promueve el crecimiento de los pelos radicales de *Arabidopsis thaliana*. *Biológicas*, **14**, 1-6. <https://www.biologicas.umich.mx/index.php?journal=biologicas&page=article&op=view&path%5B%5D=129>
- Patel, D. K., Prasad, S. K., Kumar, R. & Hemalatha, S. (2012). An overview on antidiabetic medicinal plants having insulin mimetic property. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, **2**, 320–330. [https://doi.org/10.1016/S2221-1691\(12\)60032-X](https://doi.org/10.1016/S2221-1691(12)60032-X)
- Paula, P. C., Sousa, D. O., Oliveira, J. T., Carvalho, A. F., Alves, B. G., Pereira, M. L., Farias, D. F., Viana, M. P., Santos, F. A., Morais, T. C. & Vasconcelos, I. M. (2017). A Protein Isolate from *Moringa oleifera* Leaves Has Hypoglycemic and Antioxidant Effects in Alloxan-Induced Diabetic Mice. *Molecules*, **22**, 271-291. <https://doi.org/10.3390/molecules22020271>
- Peña-Urbe, C. A. & Reyes de la Cruz, H. (2017). Insulin – induced changes in metabolism-related proteins during maize germination. *Plant Cell Tissue Organ Culture*, **128**, 77-84. <https://doi.org/10.1007/s11240-016-1084-4>
- Rabeh, K., Oubohssaine, M. & Hnini, M. (2024). TOR in plants: Multidimensional regulators of plant growth and signaling pathways. *Journal of Plant Physiology*, **294**, 154186. <https://doi.org/10.1016/j.jplph.2024.154186>
- Reyes de la Cruz, H., Aguilar, R. & Sánchez de Jiménez, E. (2004). Functional characterization of maize ribosomal S6 protein kinase (ZmS6K), a plants ortholog of methazoan p70 (S6K) *Biochemistry*, **43**, 533–539. <https://doi.org/10.1021/bi035222z>
- Rexin, D., Meyer, C., Robaglia, C. & Veit, B. (2015). TOR signalling in plants. *Biochemical Journal*, **470**, 1–14. <https://doi.org/10.1042/BJ20150505>
- Rinderknecht, E. & Humbel, R. E. (1978). The amino acid sequence of human insulin-like growth factor I and its structural homology with proinsulin. *Journal of Biological Chemistry*, **253**, 2769–2776. [https://www.jbc.org/article/S0021-9258\(17\)40889-1/pdf](https://www.jbc.org/article/S0021-9258(17)40889-1/pdf)
- Rodríguez-López, C. D., Rodríguez-Romero, A., Aguilar, R. & Sánchez de Jiménez, E. (2011). Biochemical characterization of a new Maize (*Zea mays* L.). Peptide growth factor. *Protein Peptides Letters*, **18**, 1-8. <https://doi.org/10.2174/092986611794328636>
- Sangeetha, M. K. & Vasanthi, R. H. (2009). Plant kingdom claims for insulin!!! Sri Ramachandra. *Journal of Medicine*, **1**, 25-31. https://www.sriramachandra.edu.in/university/pdf/research/journals/aug_2008/book_6.pdf
- Shamran, D. J. & Al-Jumaili, E. F. (2020). Phytochemical Screening by HPLC and FTIR Spectroscopy of Glucokinin Isolated from Methanol Extract of *Bauhinia variegata*. *Medico-Legal Update*, **20**, 759-763. <https://doi.org/10.37506/mlu.v20i2.1206>
- Sheng, Q., Yao, H., Xu, H., Ling, X. & He, T. (2004). Isolation of plant insulin from *Momordica charantia* seeds by gel filtration and RP-HPLC. *Journal of Chinese Medicinal Materials*, **27**(6), 414–416.
- Silva, L. B., Santos, S. S. S., Azevedo, C. R., Cruz, M. A. L., Venâncio, T. M., Cavalcante, C. P., Uchoa, A. F., Astolfi, S., Oliveira, A. E. A., Fernandes, K. V. S. & Xavier-Filho, J. (2002). The leaves of green plants as well as a cyanobacterium, a red alga, and fungi contain insulin-like antigens. *Brazilian Journal Medical Biology Research*, **35**, 297-303. <https://doi.org/10.1590/s0100-879x2002000300004>
- Sotelo, R., Garrocho-Villegas, V., Aguilar, C. R., Calderón, M. E. & Sánchez de Jiménez, E. (2010). Coordination of cell growth and cell division in maize (*Zea mays* L.) relevance of the conserved TOR signal transduction pathway. *In Vitro Cellular & Developmental Biology Plant*, **46**, 578–86. <https://www.jstor.org/stable/40981348>
- Souza, A. & López, J. A. (2004). Insulin or insulin-like studies on unicellular organisms: A review. *Brazilian Archives of Biology and Technology*, **47**, 973-981. <https://www.scielo.br/j/babt/a/dbK6VRHwStd7jfrWkJR6gvt/?format=pdf>
- Taniguchi, C. M., Emanuelli, B. & Kahn, C. R. (2006). Critical nodes in signalling pathways: insights into insulin action. *Nature Reviews. Molecular Cell Biology*, **7**, 85-96. <https://doi.org/10.1038/nrm1837>
- Torres, F., Paz, G., Zapata, M. (2013). Las plantas pueden ser fuente de compuestos antidiabéticos que aún no han sido científicamente validados. *Ciencia & Salud*, **1**, 11-18.
- Triana, J. L., Triana-Alonso, F., González, G., Lozano, G., Reggio, R. & Ferreras, A. C. (2011). Efecto de la insulina en *Saccharomyces cerevisiae*: estimulación de la actividad enzimática de piruvato quinasa, expresión de proteínas citoplasmáticas y proliferación celular. *Revista de la Sociedad Venezolana de Microbiología*, **31**, 48-56. http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1315-25562011000100010&lng=es&tln=es
- Turck, F., Kozma, S. C., Thomas, G. & Nagy, F. (1998). A heat-sensitive *Arabidopsis thaliana* kinase substitutes for human p70s6k function in vivo. *Molecular Cell Biology*, **18**, 2038–2044. <https://doi.org/10.1128/MCB.18.4.2038>

- Venâncio, T. M., Oliveira, A. E., Silva, L. B., Machado, O. L., Fernandes, K.V. & Xavier-Filho, J. (2003). A protein with amino acid sequence homology to bovine insulin is present in the legume *Vigna unguiculata* (cowpea). *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, **36**, 1167-1173. <https://doi.org/10.1590/S0100-879X2003000900004>
- Villa-Hernández, J. M., Dinkova, T. D., Aguilar-Caballero, R., Rivera-Cabrera, F., Sánchez de Jiménez, E. & Pérez-Flores, L. J. (2013). Regulation of ribosome biogenesis in maize embryonic axes during germination. *Biochimie*, **95**, 1871–1879. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2013.06.011>
- Vitali, V., Horn, F. & Catania, F. (2018). Insulin-like signaling within and beyond metazoans. *Biological Chemistry*, **399**, 851–857. <https://doi.org/10.1515/hsz-2018-0135>
- Xavier-Filho, J., Oliveira, A. E. A., Silva, L. B. da, Azevedo, C. R., Venâncio, T. M., Machado, O. L. T., Oliva, M. L., Fernandes, K. V. S. & Xavier-Neto, J. (2003). Plant insulin or glucokinin: a conflicting issue. *Brazilian Journal of Plant Physiology*, **15**, 67–78. <https://doi.org/10.1590/S1677-04202003000200002>
- Xiong, Y. & Sheen, J. (2012). Rapamycin and glucose-target of rapamycin (TOR) protein signaling in plants. *The Journal of Biological Chemistry*, **287**, 2836–2842. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.300749>
- Whitewoods, C. D. (2021). Evolution of CLE peptide signaling. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, **109**, 12–19. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2020.04.022>