

# **Regulación de la célula alfa pancreática y la secreción de glucagón: papel de la glucosa.**

Antonia Ruiz<sup>a</sup>, Cristina Quesada<sup>a</sup>, Eva Bru-Tarí<sup>a</sup>, Ivan Quesada\*

*CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Instituto de Bioingeniería, Universidad Miguel Hernández, 03202 Elche, Spain.*

<sup>a</sup>Estos autores contribuyeron igualmente.

\*Autor para remitir correspondencia: I. Quesada. Email: [ivanq@umh.es](mailto:ivanq@umh.es)

1           La homeostasis de la glucosa en sangre depende de una adecuada regulación de la  
2 secreción de glucagón por parte de las células alfa pancreáticas y de la liberación de  
3 insulina por parte de las células beta. Si bien la disfunción de las células beta es clave en  
4 la patofisiología de la diabetes, varias alteraciones en la función de la célula alfa agravan  
5 la hiperglucemia y generan complicaciones adicionales en esta patología. A pesar de la  
6 importancia de este tipo celular, todavía no se conocen exactamente los mecanismos que  
7 regulan la secreción de glucagón en condiciones de hipoglucemia y su inhibición con el  
8 aumento de los niveles plasmáticos de glucosa. En esta breve revisión describiremos  
9 investigaciones recientes que han permitido proponer algunos de los modelos de  
10 funcionamiento de la célula alfa pancreática y su regulación por glucosa. Estos modelos  
11 proponen una acción directa de este nutriente sobre la célula alfa que, a través de su  
12 metabolismo, modularía la actividad eléctrica, las señales intracelulares de calcio y la  
13 excitación. Además de esta acción directa de la glucosa, también describiremos los  
14 principales mecanismos paracrinos que tienen un efecto inhibitorio sobre la función de la  
15 célula alfa a altas concentraciones de glucosa.

16

17

## 1 **Introducción.**

2 El control de la homeostasis de la glucosa en sangre depende principalmente de la  
3 función del páncreas endocrino, el cual está formado por diferentes tipos celulares que se  
4 agrupan en los islotes de Langerhans. Cada islote presenta un tamaño de 100 a 400  
5 micras y alrededor de 1000-3000 células. En los islotes de modelos animales habituales  
6 en el laboratorio como el ratón, las células beta secretoras de insulina suponen entre el 65  
7 y 80% de la población total, mientras que alrededor del 15-20% son células alfa  
8 secretoras de glucagón (Quesada y col. 2008). En una porción minoritaria coexisten otros  
9 tipos celulares como las células delta secretoras de somatostatina, las células PP  
10 secretoras del polipéptido pancreático y las células épsilon secretoras de grelina. En el  
11 ratón, las células beta se agrupan fundamentalmente en el centro del islote, mientras que  
12 el resto de tipos celulares se encuentran formando un manto superficial alrededor de las  
13 beta. En la última década, se han intensificado los estudios con islotes humanos (Brissova  
14 M y col. 2005, Cabrera O y col. 2006). En este caso, las células beta constituyen el 48-  
15 59%, mientras que las alfa suponen el 33-46% del total de células del islote (Cabrera O y  
16 col. 2006). En humanos, tanto las células beta como alfa presentan una disposición  
17 espacial aleatoria en parches o *clusters*, que favorece un mayor contacto entre los dos  
18 tipos celulares.

19 El mantenimiento de los niveles sanguíneos de glucosa en rangos fisiológicos  
20 depende de la adecuada función de estos dos tipos celulares. La secreción de insulina por  
21 parte de las células beta se estimula a altas concentraciones de glucosa. La insulina actúa  
22 principalmente en tejidos periféricos como el músculo o el tejido adiposo favoreciendo la  
23 incorporación y almacenamiento de la glucosa, lo que permite disminuir los niveles

1 glucémicos. Por el contrario, mientras las condiciones hiperglucémicas generan un efecto  
2 inhibidor sobre la secreción de glucagón, la función de las células alfa se estimula en  
3 condiciones de hipoglucemia. La liberación de glucagón genera la producción y  
4 liberación de glucosa hepática al activar la gluconeogénesis y la glucogenolisis, con lo  
5 que aumentan los niveles de glucosa en sangre (Gromada J y col. 2007). Alteraciones de  
6 la función de la célula beta pancreática, pero también de la población alfa, pueden llevar a  
7 situaciones de hiperglucemia crónica y al desarrollo de la sintomatología de la diabetes  
8 (Dunning BE y Gerich JE 2007).

9 A pesar de la importancia de las células alfa pancreáticas y la secreción de  
10 glucagón en la regulación de la glucemia, los estudios a nivel celular y molecular sobre  
11 su función son relativamente recientes. En parte, esto es debido a que el estudio de la  
12 célula beta ha centrado la mayor parte de investigaciones, pues su disfunción es un eje  
13 principal en la patofisiología de la diabetes. Pero además otros factores han contribuido a  
14 que el conocimiento sobre la célula alfa estuviera más limitado (Marroqui y col. 2014).  
15 Por un lado, la escasez de este tipo celular en el islote de ratón y la dificultad para  
16 separarlas en muestras purificadas ha dificultado los estudios bioquímicos. La falta de  
17 patrones fisiológicos de identificación así como las limitaciones de las técnicas  
18 convencionales también han complicado los estudios fisiológicos. Sin embargo, en los  
19 últimos años se han superado muchas de estas limitaciones y el estudio de la célula alfa  
20 ha experimentado un avance importante. A continuación vamos a describir los principales  
21 mecanismos que controlan la secreción de glucagón mediada por glucosa en las células  
22 alfa.

23

## 1 **Control de la función de la célula alfa pancreática por glucosa.**

2 El acoplamiento estímulo-secreción en la célula alfa y su regulación por glucosa  
3 se puede dividir en cuatro fases: captación y metabolismo de la glucosa, actividad  
4 eléctrica y generación de potenciales de acción, señales intracelulares de calcio y,  
5 finalmente, exocitosis y liberación de la hormona. En cuanto al metabolismo, se sabe que  
6 la glucosa se incorpora al citosol de la célula alfa mediante transportadores de membrana  
7 GLUT-1, y que al igual que la célula beta, posee glucokinasa. Sin embargo, a diferencia  
8 de las células beta, las cuales presentan un metabolismo fundamentalmente aeróbico y  
9 una alta eficiencia mitocondrial, las células alfa utilizan preferentemente la ruta  
10 glicolítica anaeróbica. Este hecho se sustenta en base a varias características bioquímicas  
11 encontradas en este tipo celular como una alta expresión y actividad de transportadores de  
12 lactato, baja expresión de piruvato carboxilasa y baja actividad de la glicerol fosfato  
13 deshidrogenasa mitocondrial (Schuit F y col. 1997; Sekine S y col. 1994; Zhao C y col.,  
14 2001). El metabolismo de la glucosa en la célula alfa pancreática lleva a pequeños  
15 aumentos en la concentración citosólica de ATP, aunque éstos son clave en la regulación  
16 de la actividad eléctrica y de las fases posteriores, como veremos más adelante en los  
17 modelos de acoplamiento estímulo-secreción propuestos (Gylfe E 2016; Briant L y col.  
18 2016).

19 A bajas concentraciones de glucosa, la célula alfa pancreática genera potenciales  
20 de acción por apertura de canales de sodio y calcio, dando lugar a la formación de señales  
21 intracelulares de calcio que activan la exocitosis (Gopel y col. 2000; Nadal A y col. 1999;  
22 Quesada I y col. 1999). La célula alfa posee canales de calcio de tipo N, T, L y P/Q,  
23 aunque estudios recientes parecen indicar que la actividad eléctrica y los potenciales de

1 acción modulados por glucosa estarían generados fundamentalmente por la activación de  
2 los T, L y P/Q (Gylfe E 2016; Briant L y col. 2016). La actividad eléctrica y,  
3 consecuentemente, las fases posteriores se inhiben con el incremento de los niveles de  
4 glucosa. De hecho, la mayor secreción de glucagón ocurre en ausencia de glucosa,  
5 mientras que la inhibición máxima tiene lugar entre 6-8 mM de este nutriente (Vieira E y  
6 col. 2007).

7

### 8 **Modelos de acoplamiento estímulo-secreción en célula alfa pancreática: regulación** 9 **directa por glucosa.**

10 Uno de los modelos más citados para explicar la regulación de la función de la  
11 célula alfa se basa en un papel clave de los canales de potasio dependientes de ATP  
12 ( $K_{ATP}$ ) (Ashcroft y Rorsman, 2013). Según este modelo (Figura 1), a bajos niveles de  
13 glucosa, el metabolismo de la célula alfa generaría unas concentraciones de ATP  
14 suficientes como para generar el cierre de la mayor parte de canales  $K_{ATP}$  de este tipo  
15 celular, llevando el potencial de membrana a un nivel (alrededor de -60 mV) en el que se  
16 generarían los potenciales de acción. Estos potenciales serían el resultado de la activación  
17 de canales de calcio tipo T que despolarizarían la membrana hasta llegar al umbral de  
18 activación de canales de sodio (-30 mV), aumentando el efecto despolarizante, lo cual  
19 llevaría a la apertura de canales tipo L, y a potenciales menos negativos, a la apertura de  
20 canales tipo P/Q (Ashcroft y Rorsman, 2013). Parece que, aunque los canales P/Q median  
21 sólo una fracción de la corriente total de entrada de calcio, éstos serían fundamentales  
22 para la exocitosis de los gránulos de glucagón, pues se localizan muy cerca de las  
23 vesículas secretoras, a diferencia de los canales L (Ashcroft y Rorsman, 2013). La

1 repolarización del potencial de acción tendría lugar a partir de la apertura de canales de  
2 potasio dependientes de voltaje. Según este modelo, en altas concentraciones de glucosa,  
3 el metabolismo celular produciría mayores niveles de ATP citosólico, lo cual llevaría al  
4 cierre total de los canales  $K_{ATP}$ . Esto generaría una despolarización de la membrana a un  
5 nivel en el que se inactivarían los canales de calcio tipo T y los canales de sodio. En estas  
6 condiciones, la amplitud que alcanzaría el potencial de acción sería insuficiente para  
7 activar los canales de calcio tipo P/Q, reduciendo así la exocitosis y secreción de  
8 glucagón (Ashcroft y Rorsman, 2013). Sin embargo, este modelo no está totalmente  
9 aceptado, pues algunas investigaciones con ratones carentes de  $K_{ATP}$ , indican que este  
10 canal no tendría un papel importante en la secreción de glucagón (Gylfe E 2016).  
11 Además, en varios estudios se ha observado que la glucosa, en vez de despolarizar el  
12 potencial de membrana como apunta este modelo, generaría una hiperpolarización (Liu  
13 YJ y col. 2004).

14 En base al efecto hiperpolarizante de la glucosa en la célula alfa pancreática se ha  
15 propuesto otro modelo en el que el retículo endoplásmico tiene un papel clave (Liu YJ y  
16 col. 2004; Vieira E y col. 2007; Tian G y col. 2012). Según este modelo (Figura 2), en  
17 condiciones de hipoglucemia, los bajos niveles citosólicos de ATP serían insuficientes  
18 para mediar la entrada de calcio al retículo endoplásmico a través de las bombas SERCA  
19 (del inglés *sarco/endoplasmic reticulum calcium ATPase*). Esto generaría la depleción de  
20 calcio en esta organela, lo cual llevaría a la activación de la entrada de calcio al citosol a  
21 través de canales SOC (del inglés *store-operated channels*) en la membrana plasmática  
22 de la célula alfa. Esta corriente de entrada despolarizaría la membrana hasta un rango en  
23 el que se activarían los canales de calcio dependientes de voltaje que forman los

1 potenciales de acción en la célula alfa, estimulando la formación de señales intracelulares  
2 de calcio y la secreción de glucagón. En cambio, en condiciones de normo e  
3 hiperglucemia, los niveles de ATP citosólico producidos por el metabolismo de la  
4 glucosa favorecerían la actividad de las bombas SERCA, permitiendo la acumulación de  
5 calcio en el retículo endoplásmico. En estas circunstancias, se inhibiría la entrada de  
6 calcio a través de los canales SOC, la despolarización de la membrana generada por  
7 estos, y la entrada de calcio a través de canales de calcio dependientes de voltaje,  
8 disminuyendo así la secreción (Liu YJ y col. 2004; Vieira E y col. 2007; Tian G y col.  
9 2012). Al margen de este modelo, otras investigaciones apoyan también un efecto  
10 hiperpolarizante de la glucosa. Por ejemplo, recientemente se ha descrito que las células  
11 alfa expresan canales TASK-1 (del inglés *TWIK-related acid-sensitive potassium channel*  
12 *I*), cuya activación a altas concentraciones de glucosa generaría una salida de potasio,  
13 que disminuiría la excitabilidad eléctrica de la célula, la entrada de calcio y la exocitosis  
14 (Dadi PK y col. 2015).

15       Se ha propuesto también otro modelo, aunque menos consensuado que los  
16 anteriores, en el que la glucosa regularía de manera directa la secreción de glucagón de la  
17 célula alfa, pero independientemente de la participación del canal  $K_{ATP}$  o de las señales  
18 intracelulares de calcio (Leclerc I y col. 2011; Sun G y col. 2015). En este caso, la  
19 proteína AMPK (del inglés *AMP-activated protein kinase*) constituiría un elemento clave.  
20 Según este modelo, las condiciones de hipoglucemia aumentarían los niveles de AMP,  
21 activando la AMPK. Aunque falta conocer los mecanismos específicos implicados, se ha  
22 sugerido que esta proteína estaría regulando d manera directa la translocación y/o  
23 exocitosis de los gránulos de secreción (Leclerc I y col. 2011). Los mismos



1 investigadores también han descrito que la proteína regulada por nutrientes PASK (del  
2 inglés *Per-arnt-sim (PAS) domain-containing protein kinase*) también controlaría la  
3 secreción de glucagón en célula alfa a través de la modulación de la expresión de AMPK  
4 (da Silva Xavier G y col. 2011). No obstante, todavía se necesita profundizar en los  
5 mecanismos que subyacen a la regulación de la célula alfa pancreática por glucosa, pues  
6 ninguno de estos modelos logra explicar completamente este proceso o sólo explica  
7 algunos de los pasos que llevan a la secreción.

8

### 9 **Efectos indirectos de la glucosa sobre la célula alfa pancreática: mecanismos** 10 **paracrinos.**

11 Independientemente del efecto directo de la glucosa sobre la célula alfa, se sabe  
12 que las señales extracelulares paracrinas tienen una función importante en la inhibición  
13 de la secreción de glucagón principalmente en condiciones de hiperglucemia (Walker y  
14 col. 2011). Las células alfa están sujetas a una gran influencia por parte de diferentes  
15 moléculas con carácter inhibitorio liberadas desde las células beta y delta vecinas, las  
16 cuales estimulan su secreción con el incremento de los niveles plasmáticos de glucosa.  
17 Entre estas señales extracelulares paracrinas se encuentra la insulina, la somatostatina, la  
18 amilina o polipéptido amiloide del islote, el zinc y el GABA (ácido gamma-  
19 aminobutírico) (Quesada y col. 2008). Se han descrito varios mecanismos para explicar el  
20 efecto inhibitorio de la insulina. Al unirse a su receptor en la membrana plasmática de la  
21 célula alfa, genera la apertura de canales  $K_{ATP}$ , produciendo una corriente  
22 hiperpolarizante (Franklin I y col. 2005). Igualmente, a través de la ruta PI3K (del inglés  
23 *Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase*), la insulina favorece la translocación a la

1 membrana y posterior activación de receptores de GABA acoplados a la entrada de cloro  
2 (Xu E 2006). El GABA también es un factor paracrino liberado desde la célula beta  
3 pancreática. El zinc cosecretado con la insulina también activa canales  $K_{ATP}$  (Franklin I y  
4 col. 2005 Diabetes), aunque algunos estudios indican que no tendría un papel relevante en  
5 la supresión de la secreción de glucagón (Ravier MA y Rutter GA 2005). La  
6 somatostatina liberada por las células delta genera la apertura de canales de potasio  
7 acoplados a proteína G en la célula alfa (Yoshimoto Y y col. 1999), pero también inhibe  
8 la acción de la adenilato ciclasa, reduciendo los niveles citosólicos de AMPc y genera  
9 efectos directos inhibitorios sobre la dinámica de las vesículas de secreción (Gromada J y  
10 col. 2001). Todos estas señales extracelulares paracrinas tienen un importante efecto  
11 inhibidor de la secreción de glucagón a altas concentraciones de glucosa, incluso en  
12 presencia de nutrientes estimuladores como aminoácidos y ácidos grasos (Walker y col.  
13 2011).

14

### 15 **Glucagón y diabetes.**

16 Aunque la disfunción de la célula beta pancreática tiene un carácter central en la  
17 fisiopatología de la diabetes, las alteraciones en la secreción de la célula alfa también  
18 están presentes en esta enfermedad, contribuyendo a las complicaciones de la misma  
19 (Gromada J y col. 2007; Dunning BE y Gerich JE 2007). En diabetes tipo 1 y diabetes  
20 tipo 2 de larga duración, los niveles plasmáticos de glucagón suelen estar aumentados de  
21 forma absoluta o relativa respecto a los de insulina, favoreciendo la liberación hepática de  
22 glucosa y contribuyendo a la hiperglucemia. En diabetes también ocurren dos  
23 alteraciones importantes en la función de las células alfa. Por un lado, la supresión de la

1 secreción de glucagón no tiene lugar de forma apropiada ante altos niveles de glucosa, lo  
2 cual favorece la hiperglucemia postprandial. Por otro lado, la activación de la liberación  
3 de glucagón ante bajos niveles de glucosa tampoco funciona adecuadamente, lo cual  
4 conlleva un mayor riesgo de hipoglucemia sobretodo en pacientes tratados con insulina.  
5 Por tanto, conocer el funcionamiento de la célula alfa pancreática tanto en condiciones  
6 fisiológicas como patológicas es importante para poder establecer nuevas líneas  
7 terapéuticas. En este sentido, diversas estrategias experimentales y clínicas para reducir la  
8 hiperglucemia en diabetes conllevan la disminución de la secreción de glucagón o la  
9 limitación de la acción de esta hormona sobre su receptor (Quesada y col. 2008). El  
10 conocimiento de la biología de la célula alfa también resulta importante ante hallazgos  
11 recientes en que se ha observado que en determinadas condiciones de estrés o de pérdida  
12 masiva de células beta, las células alfa pueden transdiferenciarse a beta, lo cual podría  
13 suponer un avance en la terapia celular de la diabetes (Stanojevic V y Habener JF, 2015).

14

## 15 **Conclusión.**

16 Aunque en los últimos años se ha generado un avance importante en el  
17 conocimiento de la célula alfa pancreática y la secreción de glucagón, y se han propuesto  
18 diversos modelos de acoplamiento estímulo-secreción, todavía no existe un consenso  
19 completo respecto a los mecanismos que regulan la liberación de esta hormona ante  
20 cambios en la glucosa plasmática. Varios de estos modelos ofrecen explicación a  
21 determinadas fases de la secreción de la célula alfa pero todavía presentan discrepancias  
22 con algunos resultados experimentales obtenidos o no ofrecen una visión completa global

1 del proceso. Por tanto, todavía es necesario profundizar en los mecanismos que subyacen  
2 a la función de este tipo celular del islote de Langerhans.

3

4 **Agradecimientos.** Este trabajo ha sido financiado con ayudas del Ministerio de  
5 Economía y Competitividad (BFU2013-42789-P). CIBERDEM es una iniciativa del  
6 Instituto de Salud Carlos III.

7

8

1 **Referencias.**

- 2 Ashcroft FM and Rorsman P (2013). K(ATP) channels and islet hormone secretion: New  
3 insights and controversies. *Nat Rev Endocrinol* 9(11):660-9.
- 4 Briant L, Salehi A, Vergari E, Zhang Q, Rorsman P (2016). Glucagon secretion from  
5 pancreatic alpha-cells. *Ups J Med Sci* 121(2):113-9.
- 6 Brissova M, Fowler MJ, Nicholson WE, Chu A, Hirshberg B, Harlan DM, Powers AC  
7 (2005). Assessment of human pancreatic islet architecture and composition by laser  
8 scanning confocal microscopy. *J Histochem Cytochem* 53(9):1087-97.
- 9 Cabrera O, Berman DM, Kenyon NS, Ricordi C, Berggren PO, Caicedo A (2006). The  
10 unique cytoarchitecture of human pancreatic islets has implications for islet cell  
11 function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103(7):2334-9.
- 12 da Silva Xavier G, Farhan H, Kim H, Caxaria S, Johnson P, Hughes S, Bugliani M,  
13 Marselli L, Marchetti P, Birzele F, et al. (2011). Per-arnt-sim (PAS) domain-  
14 containing protein kinase is downregulated in human islets in type 2 diabetes and  
15 regulates glucagon secretion. *Diabetologia* 54(4):819-27.
- 16 Dadi PK, Luo B, Vierra NC, Jacobson DA (2015). TASK-1 potassium channels limit  
17 pancreatic alpha-cell calcium influx and glucagon secretion. *Mol Endocrinol*  
18 29(5):777-87.
- 19 Dunning BE and Gerich JE (2007). The role of alpha-cell dysregulation in fasting and  
20 postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes and therapeutic implications. *Endocr*  
21 *Rev* 28(3):253-83.
- 22 Franklin I, Gromada J, Gjinovci A, Theander S, Wollheim CB (2005). Beta-cell secretory  
23 products activate alpha-cell ATP-dependent potassium channels to inhibit glucagon  
24 release. *Diabetes* 54(6):1808-15.
- 25 Gopel SO, Kanno T, Barg S, Weng XG, Gromada J, Rorsman P (2000). Regulation of  
26 glucagon release in mouse  $\alpha$ -cells by KATP channels and inactivation of TTX-  
27 sensitive  $Na^+$  channels. *J Physiol* 528(Pt 3):509-20.
- 28 Gromada J, Høy M, Buschard K, Salehi A, Rorsman P (2001). Somatostatin inhibits  
29 exocytosis in rat pancreatic alpha-cells by G(i2)-dependent activation of calcinerin  
30 and depriving of secretory granules. *J Physiol* 535(Pt2):519-32.
- 31 Gromada J, Franklin I, Wollheim CB (2007). Alpha-cells of the endocrine pancreas: 35  
32 years of research but the enigma remains. *Endocr Rev* 28(1):84-116.

- 1 Gylfe E (2016). Glucose control of glucagon secretion-'there's a brand-new gimmick  
2 every year'. *Ups J Med Sci* 121(2):120-32.
- 3 Leclerc I, Sun G, Morris C, Fernandez-Millan E, Nyirenda M, Rutter GA (2011). AMP-  
4 activated protein kinase regulates glucagon secretion from mouse pancreatic alpha  
5 cells. *Diabetologia* 54(1):125-34.
- 6 Liu YJ, Vieira E, Gylfe E (2004). A store-operated mechanism determines the activity of  
7 the electrically excitable glucagon-secreting pancreatic alpha-cell. *Cell Calcium*  
8 35(4):357-65.
- 9 Marroqui L, Alonso-Magdalena P, Merino B, Fuentes E, Nadal A, Quesada I (2014).  
10 Nutrient regulation of glucagon secretion: Involvement in metabolism and diabetes.  
11 *Nutr Res Rev* 27(1):48-62.
- 12 Nadal A, Quesada I, Soria B (1999). Homologous and heterologous asynchronicity  
13 between identified alpha-, beta- and delta-cells within intact islets of langerhans in  
14 the mouse. *J Physiol* 517 ( Pt 1)(Pt 1):85-93.
- 15 Quesada I, Nadal A, Soria B (1999). Different effects of tolbutamide and diazoxide in  
16 alpha, beta-, and delta-cells within intact islets of langerhans. *Diabetes* 48(12):2390-  
17 7.
- 18 Quesada I, Tuduri E, Ripoll C, Nadal A (2008). Physiology of the pancreatic alpha-cell  
19 and glucagon secretion: Role in glucose homeostasis and diabetes. *J Endocrinol*  
20 199(1):5-19.
- 21 Ravier M and Rutter G (2005). Glucose or insulin, but not zinc ions, inhibit glucagon  
22 secretion from mouse pancreatic alpha-cells. *Diabetes* 54(6):1789-97.
- 23 Schuit F, De Vos A, Farfari S, Moens K, Pipeleers D, Brun T, Prentki M (1997).  
24 Metabolic fate of glucose in purified islet cells. glucose-regulated anaplerosis in beta  
25 cells. *J Biol Chem* 272(30):18572-9.
- 26 Sekine N, Cirulli V, Regazzi R, Brown LJ, Gine E, Tamarit-Rodriguez J, Girotti M,  
27 Marie S, MacDonald MJ, Wollheim CB (1994). Low lactate dehydrogenase and high  
28 mitochondrial glycerol phosphate dehydrogenase in pancreatic beta-cells. potential  
29 role in nutrient sensing. *J Biol Chem* 269(7):4895-902.
- 30 Stanojevic V and Habener JF (2015). Evolving function and potential of pancreatic alpha  
31 cells. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 29(6):859-71.
- 32 Sun G, da Silva Xavier G, Gorman T, Priest C, Solomou A, Hodson DJ, Foretz M,  
33 Viollet B, Herrera PL, Parker H, et al. (2015). LKB1 and AMPK $\alpha$ 1 are required  
34 in pancreatic alpha cells for the normal regulation of glucagon secretion and  
35 responses to hypoglycemia. *Mol Metab* 4(4):277-86.

- 1 Tian G, Tepikin AV, Tengholm A, Gylfe E (2012). cAMP induces stromal interaction  
2 molecule 1 (STIM1) puncta but neither Orail protein clustering nor store-operated  
3 Ca<sup>2+</sup> entry (SOCE) in islet cells. *J Biol Chem* 287(13):9862-72.
- 4 Vieira E, Salehi A, Gylfe E (2007). Glucose inhibits glucagon secretion by a direct effect  
5 on mouse pancreatic alpha cells. *Diabetologia* 50(2):370-9.
- 6 Walker JN, Ramracheya R, Zhang Q, Johnson PR, Braun M, Rorsman P (2011).  
7 Regulation of glucagon secretion by glucose: Paracrine, intrinsic or both? *Diabetes*  
8 *Obes Metab* 13 Suppl 1:95-105.
- 9 Xu E, Kumar M, Zhang Y, Ju W, Obata T, Zhang N, Liu S, Wendt A, Deng S, Ebina Y,  
10 et al (2006). Intra-islet insulin suppresses glucagon release via GABA-GABAA  
11 receptor system. *Cell Metab* 3(1):47-58.
- 12 Yoshimoto Y, Fukuyama Y, Horio Y, Inanobe A, Gotoh M, Kurachi Y (1999).  
13 Somatostatin induces hyperpolarization in pancreatic islet alpha cells by activating a  
14 G protein-gated K<sup>+</sup> channel. *FEBS Lett* 444(2-3):265-9.
- 15 Zhao C, Wilson MC, Schuit F, Halestrap AP, Rutter GA (2001). Expression and  
16 distribution of lactate/monocarboxylate transporter isoforms in pancreatic islets and  
17 the exocrine pancreas. *Diabetes* 50(2):361-6.
- 18

1 FIGURE LEGENDS

2 **Figura 1. Modelo de regulación de la secreción de glucagón por glucosa: papel del**  
3 **canal  $K_{ATP}$ .** En condiciones de hipoglucemia, el nivel de ATP producido por el  
4 metabolismo de la glucosa es suficiente para bloquear parte de los canales  $K_{ATP}$ , lo cual  
5 genera una pequeña despolarización ( $\psi\downarrow$ ) que sitúa el potencial de membrana a un nivel  
6 en el que se activan canales de calcio tipo T y canales de sodio. La despolarización  
7 resultante de la apertura de estos canales, activa a su vez canales de calcio tipo L y tipo  
8 P/Q. Estos diferentes canales sustentan la actividad eléctrica, los potenciales de acción y  
9 las señales de calcio citosólicas que llevan a la exocitosis y la secreción de glucagón en  
10 bajas concentraciones de glucosa. Ante altos niveles plasmáticos de glucosa, el  
11 metabolismo mitocondrial generaría mayores niveles de ATP en el citosol que  
12 bloquearían por completo todos los canales  $K_{ATP}$ , llevando a una despolarización de gran  
13 amplitud. Esta despolarización situaría el potencial de membrana en un nivel fuera del  
14 rango óptimo de activación de estos canales, disminuyendo así la actividad eléctrica, las  
15 señales de calcio y la liberación de la hormona.

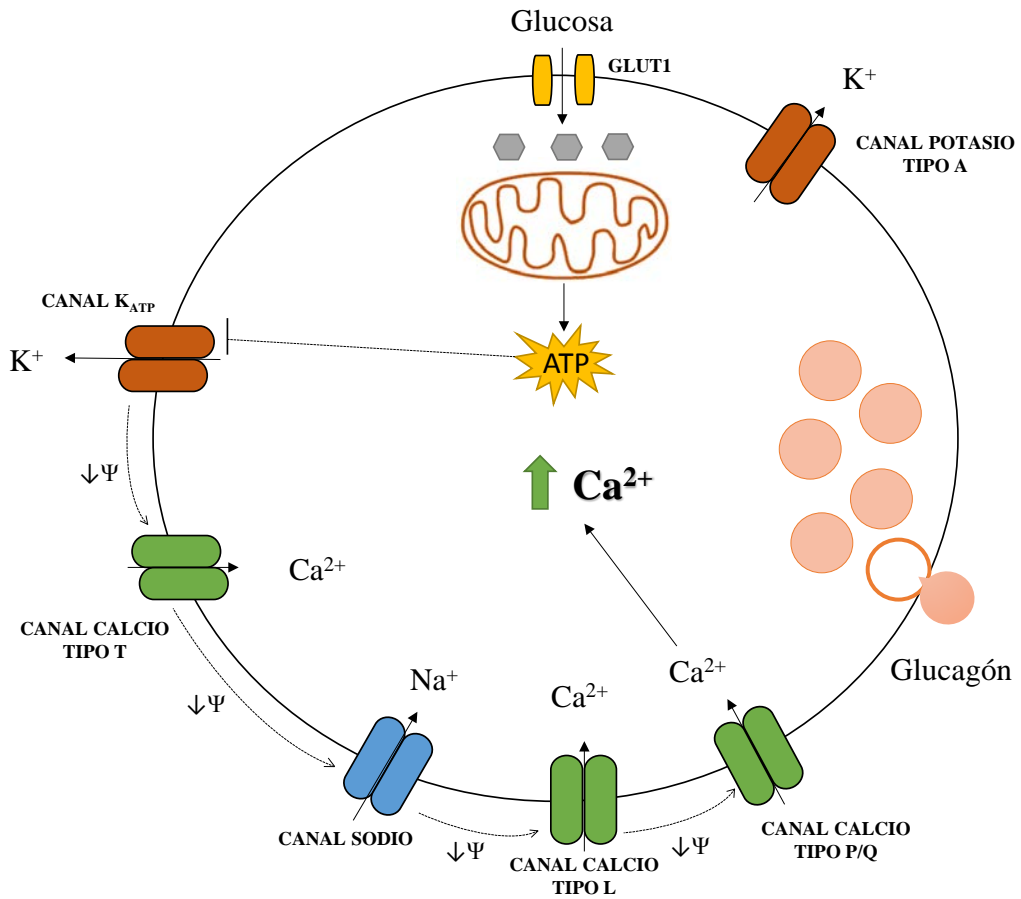
16

17 **Figura 2. Modelo de regulación de la secreción de glucagón por glucosa: papel del**  
18 **retículo endoplásmico.** En condiciones de hipoglucemia (izquierda), el metabolismo de  
19 la glucosa rinde bajas concentraciones de ATP por lo que la entrada de  $Ca^{2+}$  al retículo  
20 endoplásmico (RE) a través de las bombas SERCA se encuentra poco activada, y la  
21 organela presenta bajas concentraciones de  $Ca^{2+}$ . Esta situación activa los canales SOC  
22 (*Store-Operated Channels*). El influjo resultante de cationes despolariza ( $\psi\downarrow$ ) la  
23 membrana de la célula alfa, lo que activa los canales de calcio dependientes de voltaje



1 (VDCC). La consecuente entrada de calcio a través de VDCC ocasiona el aumento de la  
2 concentración intracelular del catión, que desencadena la secreción de glucagón. En  
3 estado de hiperglucemia (derecha), las altas concentraciones de ATP activan las bombas  
4 SERCA, por lo que se acumula  $\text{Ca}^{2+}$  en el RE, desactivando los canales SOC,  
5 inhibiéndose la señal despolarizante que activa VDCC. Es estas circunstancias el influjo  
6 de calcio a través de los VDCC y la secreción de glucagón se inhiben.

Figura 1



**Figura 2**

