

## SECREÇÃO DE INSULINA: INTERAÇÕES CATIÔNICAS, AMP CÍCLICO E SISTEMA EFETOR NA CÉLULA BETA

EDSON DELATTRE\*

### RESUMO

*A revisão trata, inicialmente, dos rearranjos catiônicos na célula beta, como parte do processo de secreção de insulina. Considera, a seguir, a participação moduladora do AMP cíclico. Finalmente, focaliza microtúbulos - microfilamentos - membrana plasmática, no papel de efetores da secreção.*

#### PALAVRAS-CHAVE:

*Secreção de insulina, Cátions. AMP cíclico, Sistema efetor.*

### 1. INTRODUÇÃO

O processo de secreção de insulina, eliciado em condições naturais (também *in vitro*, na dependência do estímulo), envolve uma seqüência ordenada de eventos citofisiológicos de natureza metabólica, iônica e motora. Considerando-se a glicose — o principal secretagogo em humanos —, sabe-se que o processo é desencadeado através do seu reconhecimento (metabolismo, provavelmente) pelas células beta. Esta etapa, por meio de alterações no estado redox da célula (relação NAD(P)H/NAD(P)<sup>+</sup> e prótons), está acoplada a rearranjos nos fluxos catiônicos através das membranas celulares, culminando com um aumento da concentração (atividade) citosólica do Ca<sup>2+</sup>. Este aumento, por seu turno, é que promove a ativação do sistema efetor (microtúbulos, microfilamentos e membrana plasmática associada), levando à migração das vesículas armazenadoras de insulina, em direção à membrana plasmática, e subsequente extrusão granular para o líquido intersticial, por exocitose. Em síntese, ocorrem: 1) reconhecimento do secretagogo; 2) rearranjos iônicos; 3) elevação da atividade de Ca<sup>2+</sup>; 4) ativação do sistema microtubular-microfilamentar e exocitose.

As etapas 1 e 3 já foram consideradas em outras oportunidades (DELATTRE<sup>10, 9</sup>), respectivamente. Assim, o presente trabalho visa enfatizar a dinâmica do cálcio e suas interações com outros cátions (etapa 2), bem como tratar da fase terminal do processo da secreção de insulina (etapa 4).

### 2. DINÂMICA DO CÁLCIO

Uma técnica que permite a avaliação da quantidade de Ca<sup>2+</sup>, incorporado por ilhotas de Langerhans isoladas,

foi desenvolvida por MALAISSE-LAGAE & MALAISSE<sup>5, 8</sup>. Por sua vez, HELLMAN; SEHLIN; TÄLJEDAL<sup>2, 1</sup> adaptaram essa técnica, para permitir a distinção de diferentes reservatórios de Ca<sup>2+</sup> na ilhota, por meio de lavagens com solução de La<sup>3+</sup>. Esses pesquisadores, bem como outros, têm em várias ocasiões verificado que a glicose estimula a captação de Ca<sup>2+</sup> por ilhotas isoladas (MALAISSE et alii<sup>5, 5</sup>; HELLMAN; SEHLIN; TÄLJEDAL<sup>2, 1, 2, 2</sup>); BLOOM et alii<sup>3</sup>; NABER; McDANIEL; LACY<sup>6, 4</sup>; HELLMAN et alii<sup>2, 4</sup>; FRANKEL et alii<sup>1, 3</sup>; HELLMAN et alii<sup>2, 5</sup>; HELLMAN & GYLFE<sup>2, 0</sup>). Outrossim, HELLMAN; SEHLIN; TÄLJEDAL<sup>2, 2</sup> constataram a existência de dois reservatórios de Ca<sup>2+</sup> sensíveis à glicose. Um, que é deslocável pelo La<sup>3+</sup> (situado na membrana plasmática), e outro, internalizado, resistente a esse cátion. HELLMAN et alii<sup>2, 4</sup> verificaram que a captação de Ca<sup>2+</sup> pelo reservatório não-deslocável pelo La<sup>3+</sup> é dose-dependente, na faixa de 0 a 20mM de glicose. Uma relação de dependência também foi observada entre a captação de Ca<sup>2+</sup> e a sua concentração externa, na faixa de 16µM a 2,56 mM desse cátion.

Foram obtidas evidências de que o reservatório de Ca<sup>2+</sup> deslocável pelo La<sup>3+</sup> é o que apresenta as propriedades necessárias para atuar no processo de acoplamento estímulo-secreção (HELLMAN; SEHLIN; TÄLJEDAL<sup>2, 2</sup>). Contudo, resultados sugestivos de que o reservatório de Ca<sup>2+</sup> não deslocável pelo La<sup>3+</sup> pode desempenhar um papel na regulação rápida dos fluxos desse íon foram obtidos por HERCHUELZ & MALAISSE<sup>2, 9</sup>. Resultados de MALAISSE-LAGAE & MALAISSE<sup>5, 8</sup> sugerem que a captação de Ca<sup>2+</sup> depende do metabolismo intracelular de glicose, uma vez que a mesma foi reduzida por mannoeptulose e 2-deoxiglicose, reconhecidos inibidores desse metabolismo. Entretanto, apesar dos esforços dispendidos, considera-se que a

\* Departamento de Ciências Fisiológicas, CCB — UEL

localização precisa do(s) reservatório(s) de  $\text{Ca}^{2+}$  que controla(m) a secreção de insulina, bem como o mecanismo pelo qual a glicose provoca o acúmulo intracelular de  $\text{Ca}^{2+}$ , permanecem ainda parcialmente incógnitos (HERCHUELZ; LEBRUN; MALAISSE<sup>34</sup>).

MALAISSE; BRISSON; BAIRD<sup>53</sup> observaram que ilhotas previamente marcadas com  $^{45}\text{Ca}$ , quando perfundidas com solução contendo 16,7mM de glicose, apresentam uma alteração bifásica do efluxo desse cátion radioativo. Inicialmente, o efluxo cai (dentro de 60 s), seguindo-se um acentuado aumento. Suas observações foram, posteriormente, confirmadas por diversos pesquisadores (HERCHUELZ & MALAISSE<sup>29</sup>; GYLFE & HELLMAN<sup>17</sup>; GYLFE et alii<sup>18</sup>; HERCHUELZ & MALAISSE<sup>30</sup>; KIKUCHI et alii<sup>38</sup>; HERCHUELZ & MALAISSE<sup>31</sup>; HERCHUELZ; COUTURIER; MALAISSE<sup>33</sup>). Tem-se proposto que a glicose, inibindo a saída do  $\text{Ca}^{2+}$  através da membrana da célula beta, conduziria a um acúmulo de  $\text{Ca}^{2+}$  no citosol, desencadeando, assim, a secreção de insulina (MALAISSE<sup>45</sup>; MALAISSE<sup>46</sup>; MALAISSE; BRISSON; BAIRD<sup>53</sup>). De acordo com HERCHUELZ & MALAISSE<sup>29</sup>, a glicose exerceria uma ação dual sobre o reservatório de  $\text{Ca}^{2+}$  não-deslocável pelo  $\text{La}^{3+}$  ( $\text{Ca}^{2+}$  internalizado). Inicialmente, ela aumentaria a afinidade, por  $\text{Ca}^{2+}$ , de algum componente da célula beta, provocando, mais tarde, um aumento do efluxo, que dependeria da disponibilidade de  $\text{Ca}^{2+}$  extracelular, o qual entraria na célula por um processo do tipo troca  $\text{Ca}^{2+} \times \text{Ca}^{2+}$ . Assim, o aumento secundário do efluxo de  $^{45}\text{Ca}$  seria reflexo da taxa de entrada de  $^{40}\text{Ca}$  nas células insulares, através de canais de  $\text{Ca}^{2+}$  abertos (HERCHUELZ; COUTURIER; MALAISSE<sup>33</sup>).

### 3. INTERAÇÕES DO CÁLCIO COM OUTROS ÍONS

O papel do  $\text{Ca}^{2+}$  na secreção de insulina está estreitamente interligado ao de outros íons, que também podem participar no desencadeamento desse processo. Assim sendo, MILNER & HALES<sup>63</sup> constataram que uma concentração extracelular de  $\text{K}^{+}$  de 60mM somente estimula a secreção quando o  $\text{Ca}^{2+}$  está presente no meio. Hoje, aceita-se que esse efeito se deve à despolarização provocada pela alta concentração extracelular do  $\text{K}^{+}$  (MILNER & HALES<sup>62</sup>; GOMES & CURRY<sup>14</sup>; ATWATER; RIBALET; ROJAS<sup>1</sup>), que ocasiona um aumento da incorporação de  $\text{Na}^{+}$  (MILNER & HALES<sup>62</sup>) e/ou  $\text{Ca}^{2+}$  HELLMAN; SEHLIN; TÄLJEDAL<sup>23</sup>; HERCHUELZ et alii<sup>35</sup>), neste caso, por meio da abertura de canais de  $\text{Ca}^{2+}$  *voltagem-dependentes*. Em sentido oposto, a remoção do  $\text{K}^{+}$  extracelular provocaria a liberação de  $\text{Ca}^{2+}$  dos estoques intracelulares, em decorrência de acúmulo de  $\text{Na}^{+}$  nas células insulares, levando a um aumento do estímulo secretório pela glicose (HERCHUELZ & MALAISSE<sup>32</sup>). A supressão do  $\text{K}^{+}$  extracelular ocasiona, também, despolarização da membrana da célula beta (MEISSNER<sup>60</sup>), com a conseqüente abertura dos canais de  $\text{Ca}^{2+}$  *voltagem-dependentes* e entrada desse cátion (HERCHUELZ et alii<sup>35</sup>).

Com relação ao  $\text{Na}^{+}$ , GRIFFEY, CONAWAY; WHIT-

NEY<sup>15</sup> verificaram uma secreção intensa e monofásica de insulina, quando suprimiram esse íon do meio perfusor de pâncreas isolado, atribuindo o efeito a uma captação aumentada de  $\text{Ca}^{2+}$  e/ou a um bloqueio do seu efluxo. Atualmente, pode-se explicar esse efeito pela existência, na célula beta de um contratransporte de  $\text{Na}^{+}$  e  $\text{Ca}^{2+}$  (DONATSCH et alii<sup>12</sup>).

Um aumento da concentração intracelular de  $\text{Na}^{+}$  seria o mediador do estímulo da secreção constatado em meio desprovido de  $\text{K}^{+}$  (MILNER & HALES<sup>61</sup>). Por sua vez, LOWE et alii<sup>44</sup> sugerem que o aumento da concentração citosólica de  $\text{Na}^{+}$  promove a liberação de  $\text{Ca}^{2+}$  dos compartimentos intracelulares. Essa suposição é compartilhada por HERCHUELZ & MALAISSE<sup>32</sup>, para explicar o estímulo da secreção provocado por veratridina (ionóforo de  $\text{Na}^{+}$ ) ou pela remoção do  $\text{K}^{+}$  extracelular.

DONATSCH et alii<sup>12</sup> consideram que tanto o  $\text{Na}^{+}$ , quanto o  $\text{Ca}^{2+}$ , parecem entrar na célula beta através de canais de  $\text{Na}^{+}$  abertos pela veratridina, muito embora se desconheça um significado fisiológico para esse efeito. Resultados experimentais sugerem que a abertura dos canais de  $\text{Ca}^{2+}$  *voltagem-dependentes*, mediando a entrada de  $\text{Ca}^{2+}$  na célula beta, bem como a inibição do seu efluxo por contratransporte  $\text{Na}^{+} \times \text{Ca}^{2+}$ , representam o mecanismo pelo qual a glicose provoca o acúmulo desse cátion divalente na célula beta e a conseqüente secreção (HERCHUELZ; LEBRUN; MALAISSE<sup>34</sup>).

SEHLIN & TÄLJEDAL<sup>68</sup> sugerem que a ação despolarizante da glicose sobre as células beta seria mediada, ao menos em parte, por um decréscimo na permeabilidade da membrana ao  $\text{K}^{+}$ . Resultados concordantes com essa sugestão foram obtidos por BOSCHERO et alii<sup>4</sup> e HENQUIN<sup>26,27</sup>. Outrossim, MALAISSE et alii<sup>57</sup> consideram que o maior efeito da glicose sobre o manuseio do  $\text{K}^{+}$ , pelas ilhotas pancreáticas, consiste em reduzir o efluxo, sem afetar o influxo desse íon. A glicose facilita a entrada de  $\text{Ca}^{2+}$  nas células, pelo menos parcialmente, através de seu efeito inibidor da permeabilidade membranar ao  $\text{K}^{+}$  e conseqüente despolarização, resultando na abertura dos canais de  $\text{Ca}^{2+}$  (HERCHUELZ et alii<sup>35,36</sup>). Finalmente, HENQUIN<sup>28</sup> apresenta evidências de que o  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular aumenta a permeabilidade membranar ao  $\text{K}^{+}$ , em células insulares, e que o influxo de  $\text{Ca}^{2+}$ , estimulado por glicose, pode representar um controle em *feedback* do decréscimo da permeabilidade ao  $\text{K}^{+}$ , mediado por glicose.

Um esquema da interação de cátions, interpondo-se entre as fases proximais e distais do processo de secreção, é apresentado na figura 1.

### 4. AMP CÍCLICO

O papel do AMPc, no processo de secreção de insulina, tem merecido grande atenção dos pesquisadores nos últimos anos, sem que, no entanto, se tenha alcançado uma conclusão satisfatória a esse respeito. CHARLES et alii<sup>7</sup>, perfundindo ilhotas pancreáticas, mostraram uma elevação

Autores: KLEMENSAS R. JURAITIS;  
JOÃO BAPTISTA DOMICIANO

**TÍTULO:** Construção de um calorímetro de múltiplos propósitos funcionando na faixa de 55 a 300<sup>o</sup> K.

**RESUMO:** Planejamento e construção de um calorímetro, que permita fazer pesquisa em materiais, analisando-se o calor específico de amostras líquidas, cristalinas sinterizadas e amorfas até a temperatura de - 218<sup>o</sup>C. Além disso, este calorímetro pode ser empregado para o

estudo de constante dielétrica, resistividade, susceptibilidade elétrica e magnética e absorção de radiação infravermelha de qualquer material, também até -218<sup>o</sup>C, com pequenas adaptações.

**FONTES DE FINANCIAMENTO:** Fundação Universidade Estadual de Londrina - Coordenadoria de Pesquisa e Pós-Graduação.

Autor: CLEMÊNCIO TEODORO DOTTO

**TÍTULO:** Secador Solar, para frutas e cereais.

**RESUMO:** Proposta de construção de um secador solar, para frutas e cereais, com tecnologia simples e fácil montagem. Desta forma, isto permitirá ao homem do campo a utilização de um instrumento simples na secagem de produtos agrícolas. Como o projeto é de Física Aplicada,

poderá servir para o desenvolvimento de sistemas mais aprimorados com possibilidades de utilização a nível industrial.

**FONTES DE FINANCIAMENTO:** Fundação Universidade Estadual de Londrina - Coordenadoria de Pesquisa e Pós-Graduação.

Autor: ANTONIO FERNANDO PRADO DE ANDRADE

**TÍTULO:** Processos estocásticos de partículas que interagem indiretamente.

**RESUMO:** Neste trabalho analisamos processos estocásticos que descrevem partículas em movimentos estocásticos, mas que interagem indiretamente via efeitos de memória. Demos uma classificação de tais processos e tentamos obter uma equação do tipo FOKKER-PLANCK, pelo

menos em certos casos particulares. Cremos que com os resultados a serem obtidos, os mesmos venham contribuir na solução de certos problemas conceituais da Interpretação Estocástica da Mecânica Quântica.

**FONTES DE FINANCIAMENTO:** Fundação Universidade Estadual de Londrina - Coordenadoria de Pesquisa e Pós-Graduação.

Autor: ISAAC DE QUEIROZ JUNIOR

**TÍTULO:** Desenvolvimento de tecnologia de fabricação de trilhos de ar.

**RESUMO:** Desenvolver tecnologia nacional de fabricação de trilhos de ar e marcadores de tempo por centelhação. Dar origem ao Laboratório de Desenvolvimento de Tecnologias no Departamento de Física. Aplicar essa tecnologia ao treinamento didático no Curso de Instrumentação para o Ensino de Física. Além do domínio da técnica de

sustentação e eliminação do atrito por colchões de ar, obter-se como resultado prático e imediato seis conjuntos experimentais que equiparão, a custo extremamente baixo o laboratório de Mecânica que atende a cerca de 400 alunos por semestre.

**FONTES DE FINANCIAMENTO:** Fundação Universidade Estadual de Londrina - Coordenadoria de Pesquisa e Pós-Graduação.

Autor: JAIR SCARMÍNIO

**TÍTULO:** Construção de um forno resistivo para crescimento de cristais iônicos e o estudo da dependência de defeitos cristalinos com tratamentos térmicos.

**RESUMO:** Implementar a infra-estrutura do laboratório de Cristalografia do Departamento de Física. - Introduzir alunos de graduação em projetos de Iniciação Científica. - Montagem de um forno resistivo aberto para cres-

cimento de cristais pelo método de Kirooulos - Crescimento de cristais iônicos, de NaCl, KCl, e outros. - Tratamento térmico controlado dos cristais acima mencionados, após o crescimento. - Análise, por métodos óticos.

**FONTES DE FINANCIAMENTO:** Fundação Universidade Estadual de Londrina - Coordenadoria de Pesquisa e Pós-Graduação.

ram a ocorrência de movimentos granulares após a estimulação com glicose. Esses movimentos foram inibidos na ausência de  $Ca^{2+}$ .

Quanto à rede microfilamentar, localizada próxima à membrana da célula beta, ela atuaria como uma barreira, prevenindo a fusão incontrolada das membranas vesicular e celular (MALAISSE; HAGER; ORCI<sup>5,2</sup>; ORCI; GABBAY; MALAISSE<sup>6,5</sup>; MALAISSE<sup>4,5</sup>).

OSTLUND<sup>6,6</sup> destaca as similaridades entre a secreção de insulina pela célula beta e a contração muscular. Em ambos os processos há necessidade de energia (ATP); ocorre uma concomitante despolarização da membrana celular e se requer cálcio extracelular. Tais verificações conduziram ao conceito do "acoplamento estímulo-secreção" do hormônio, análogo ao "acoplamento excitação-contração" no músculo. Neste caso, despolarização da membrana celular (excitação) provoca entrada de cálcio no sarcoplasma, resultando em hidrólise do ATP e contração da actomiosina. Em sistemas secretórios, despolarização da membrana celular permite a entrada resultante de cálcio, a partir do líquido extracelular — de concentração 1mM — para o citosol, onde sua concentração é menor que 1  $\mu$ M. Com isso, tem lugar a extrusão granular, iniciada através de processo contrátil.

Recentemente, MALAISSE & ORCI<sup>5,1</sup> e SOMERS *et alii*<sup>7,0</sup> reuniram evidências favoráveis à participação de um processo quimiosmótico na exocitose dos grânulos de insulina. Segundo os autores, esse processo explicaria, em termos bioquímicos, a fissão das membranas no sítio exocitótico, bem como o fenômeno da secreção em cadeia, em que dois ou mais grânulos são descarregados, em fileira, num mesmo local da membrana.

A hipótese quimiosmótica foi originalmente proposta por BROWN *et alii*, apud, COOPERSTEIN & WATKINS<sup>8</sup>,

para explicar a fissão das membranas no local da exocitose dos grânulos de adrenalina, serotonina e paratormônio. Segundo a mesma, quando os grânulos secretórios formam um complexo de fusão com a membrana plasmática, um sítio de transporte de ânions, presumivelmente derivado da membrana vesicular, permeia a membrana que separa o espaço intravesicular e o meio extracelular, de tal maneira que o transporte de  $Cl^-$  e  $OH^-$  a favor do gradiente conduz eventualmente à fissão da membrana por lise osmótica.

Para estender essa hipótese à secreção de insulina, MALAISSE & ORCI<sup>5,1</sup> e SOMERS *et alii*<sup>7,0</sup> se basearam na verificação de que diferentes artifícios, que reduzem ou impedem a movimentação de  $Cl^-$ ,  $OH^-$  e água, inibem aquela secreção. A hipótese quimiosmótica também implica em que, quando vesículas secretórias se movem em estreita vizinhança mútua no citoplasma, fissão membranar só ocorre quando uma delas contactua com a membrana plasmática.

A participação do sistema efetor no processo de secreção de insulina foi revisada por LACY & MALAISSE<sup>3,9</sup>, OSTLUND<sup>6,6</sup> e MALAISSE & ORCI<sup>5,0</sup>.

## 6. CONCLUSÕES

A secreção de insulina depende de rearranjos dos fluxos catiônicos, tanto intracelular quanto transcelularmente. Esses rearranjos podem ocorrer por alterações nas velocidades de influxo ou efluxo através das membranas da célula beta e culminam em um aumento da atividade citosólica de  $Ca^{2+}$ . Este aumento ativa o aparato secretor, determinando a migração das vesículas e extrusão dos grânulos para o líquido intersticial. O AMPc atuaria como modulador secretório, aumentando a atividade citosólica de  $Ca^{2+}$  e sensibilizando o aparelho secretor à ação desse cátion.

## ABSTRACT

*The review initially deals with cationic rearrangements in the beta cell, as part of the insulin secretion process. It considers the modulator participation of the cyclic AMP. Finally, it focuses microtubules - microfilaments - plasmatic membrane as secretory effectors.*

### KEY - WORDS:

*Insulin secretion, Cations, Cyclic AMP, Effector system*

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ATWATER, I.; RIBALET, B.; ROJAS, E. Cyclic changes in potencial and resistance of the B-cell membrane induced by glucose in islets of Langerhans mouse. *J. Physiol.*, 278:117-39, 1978.
2. ———; DAWSON, C.M.; RIBALET, B.; ROJAS, E. Potassium permeability activated by intracellular calcium ion concentration in the pancreatic Beta-cell. *J. Physiol.*, 288: 575-88, 1979.
3. BLOOM, G.D.; HELLMAN, B.; SEHLIN, J.; TALJEDAL, I. B. Glucose-stimulated and  $La^{3+}$ -nondisplaceable  $Ca^{++}$  pool in pancreatic islets. *Amer. J. Physiol.*, 232: E114-E118, 1977.
4. BOSCHERO, A.C.; KAWAZU, S.; DUNCAN, G.; MALAISSE, W.J. Effect of glucose on  $K^+$  handling by pancreatic islets. *FEBS Letters*, 83:151-4, 1977.
5. BRISSON, G.R.; MALAISSE-LAGAE, F.; MALAISSE, W.J.; The stimulus-secretion coupling of glucose-induced insulin release VII. A proposed site of action for adenosine-3', 5'-cyclic monophosphate. *J. clin. Invest.*, 51:232-41, 1972.
6. CHARLES, M.A.; LAWECKI, J.; PICTET, R.; GRODSKY,

ram a ocorrência de movimentos granulares após a estimulação com glicose. Esses movimentos foram inibidos na ausência de  $Ca^{2+}$ .

Quanto à rede microfilamentar, localizada próxima à membrana da célula beta, ela atuaria como uma barreira, prevenindo a fusão incontrolada das membranas vesicular e celular (MALAISSE; HAGER; ORCI<sup>52</sup>; ORCI; GABBAY; MALAISSE<sup>65</sup>; MALAISSE<sup>45</sup>).

OSTLUND<sup>66</sup> destaca as similaridades entre a secreção de insulina pela célula beta e a contração muscular. Em ambos os processos há necessidade de energia (ATP); ocorre uma concomitante despolarização da membrana celular e se requer cálcio extracelular. Tais verificações conduziram ao conceito do "acoplamento estímulo-secreção" do hormônio, análogo ao "acoplamento excitação-contração" no músculo. Neste caso, despolarização da membrana celular (excitação) provoca entrada de cálcio no sarcoplasma, resultando em hidrólise do ATP e contração da actomiosina. Em sistemas secretórios, despolarização da membrana celular permite a entrada resultante de cálcio, a partir do líquido extracelular — de concentração 1mM — para o citosol, onde sua concentração é menor que 1  $\mu$  M. Com isso, tem lugar a extrusão granular, iniciada através de processo contrátil.

Recentemente, MALAISSE & ORCI<sup>51</sup> e SOMERS *et alii*<sup>70</sup> reuniram evidências favoráveis à participação de um processo quimiosmótico na exocitose dos grânulos de insulina. Segundo os autores, esse processo explicaria, em termos bioquímicos, a fissão das membranas no sítio exocitótico, bem como o fenômeno da secreção em cadeia, em que dois ou mais grânulos são descarregados, em fileira, num mesmo local da membrana.

A hipótese quimiosmótica foi originalmente proposta por BROWN *et alii*, apud, COOPERSTEIN & WATKINS<sup>8</sup>,

para explicar a fissão das membranas no local da exocitose dos grânulos de adrenalina, serotonina e paratormônio. Segundo a mesma, quando os grânulos secretórios formam um complexo de fusão com a membrana plasmática, um sítio de transporte de ânions, presumivelmente derivado da membrana vesicular, permeia a membrana que separa o espaço intravesicular e o meio extracelular, de tal maneira que o transporte de  $Cl^-$  e  $OH^-$  a favor do gradiente conduz eventualmente à fissão da membrana por lise osmótica.

Para estender essa hipótese à secreção de insulina, MALAISSE & ORCI<sup>51</sup> e SOMERS *et alii*<sup>70</sup> se basearam na verificação de que diferentes artifícios, que reduzem ou impedem a movimentação de  $Cl^-$ ,  $OH^-$  e água, inibem aquela secreção. A hipótese quimiosmótica também implica em que, quando vesículas secretórias se movem em estreita vizinhança mútua no citoplasma, fissão membranar só ocorre quando uma delas contactua com a membrana plasmática.

A participação do sistema efetor no processo de secreção de insulina foi revisada por LACY & MALAISSE<sup>39</sup>, OSTLUND<sup>66</sup> e MALAISSE & ORCI<sup>50</sup>.

## 6. CONCLUSÕES

A secreção de insulina depende de rearranjos dos fluxos catiônicos, tanto intracelular quanto transcelularmente. Esses rearranjos podem ocorrer por alterações nas velocidades de influxo ou efluxo através das membranas da célula beta e culminam em um aumento da atividade citosólica de  $Ca^{2+}$ . Este aumento ativa o aparato secretor, determinando a migração das vesículas e extrusão dos grânulos para o líquido intersticial. O AMPc atuaria como modulador secretório, aumentando a atividade citosólica de  $Ca^{2+}$  e sensibilizando o aparelho secretor à ação desse cátion.

## ABSTRACT

*The review initially deals with cationic rearrangements in the beta cell, as part of the insulin secretion process. It considers the modulator participation of the cyclic AMP. Finally, it focuses microtubules - microfilaments - plasmatic membrane as secretory effectors.*

### KEY - WORDS:

*Insulin secretion, Cations, Cyclic AMP, Effector system*

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ATWATER, I.; RIBALET, B.; ROJAS, E. Cyclic changes in potential and resistance of the B-cell membrane induced by glucose in islets of Langerhans mouse. *J. Physiol.*, 278:117-39, 1978.
2. ———; DAWSON, C.M.; RIBALET, B.; ROJAS, E. Potassium permeability activated by intracellular calcium ion concentration in the pancreatic Beta-cell. *J. Physiol.*, 288: 575-88, 1979.
3. BLOOM, G.D.; HELLMAN, B.; SEHLIN, J.; TALJEDAL, I. B. Glucose-stimulated and  $La^{3+}$ -nonreplaceable  $Ca^{++}$  pool in pancreatic islets. *Amer. J. Physiol.*, 232: E114-E118, 1977.
4. BOSCHERO, A.C.; KAWAZU, S.; DUNCAN, G.; MALAISSE, W.J. Effect of glucose on  $K^+$  handling by pancreatic islets. *FEBS Letters*, 83:151-4, 1977.
5. BRISSON, G.R.; MALAISSE-LAGAE, F.; MALAISSE, W.J.; The stimulus-secretion coupling of glucose-induced insulin release VII. A proposed site of action for adenosine-3', 5'-cyclic monophosphate. *J. clin. Invest.*, 51:232-41, 1972.
6. CHARLES, M.A.; LAWECKI, J.; PICTET, R.; GRODSKY,

- G.M. Insulin secretion – Interrelationships of glucose, cyclic adenosine 3':5' – monophosphate, and calcium. *J. Biol. Chem.*, 250:6134-40, 1975.
7. ---; FANSA, R.; SCHMID, F.G.; FORSHAM, P.H.; GRODSKY, G.M. Adenosine 3', 5' – monophosphate in pancreatic islets: glucose-induced insulin release. *Science*, 179:569-71, 1973.
  8. COOPERSTEIN, S.J. & WATKINS, D. *The islets of Langerhans: biochemistry, physiology, and pathology*. New York, Academic Press, 1981. p. 166.
  9. DELATTRE, E. Secreção de insulina: envolvimento e importância do cálcio. *Semina*, 4:339-43, 1983.
  10. DELATTRE, E. Secreção de insulina: estímulo e cinética. *Semina*, 4:395-9, 1983.
  11. DEVIS, G.; VAN OBERGHEEN, E.; SOMERS, G.; MALAISSE-LAGAE, F.; ORCI, L.; MALAISSE, W.J. Dynamics of insulin release and microtubular-microfilamentous system II. Effect of vincristine. *Diabetologia*, 10:53-9, 1974.
  12. DONATSCH, P.; LOWE, D.A.; RICHARDSON, B.P.; TAYLOR, P. The functional significance of sodium channels in pancreatic beta-cell membranes. *J. Physiol.*, 267:357-76, 1977.
  13. FRANKEL, B.J.; KROMHOUT, J.A.; IMAGAWA, W.; LANDAHL, H.D.; GRODSKY, G.M. Glucose-stimulated  $^{45}\text{Ca}$  uptake in isolated rat islets. *Diabetes*, 27: 365-9 1978.
  14. GOMEZ, M. & CURRY, D.L. Potassium stimulation of insulin release by the perfused rat pancreas. *Endocrinology*, 92:1126-34, 1973.
  15. GRIFFEY, M.A.; CONAWAY, H.H.; WHITNEY, J.E. Insulin secretion induced by  $\text{Na}^+$  deprivation. *Endocrinology*, 95: 1469-72, 1974.
  16. GRILL, V. & CERASI, E. Stimulation by D-glucose of cyclic adenosine 3':5'-monophosphate accumulation and insulin release in isolated pancreatic islets of the rat. *J. Biol. Chem.*, 249:4196-201, 1974.
  17. GYLFE, E. & HELLMAN, B. Calcium and pancreatic beta-cell function-2. Mobilisation of glucose-sensitive  $^{45}\text{Ca}$  from perfused islets rich in beta-cells. *Biochim. biophys. Acta*, 538:249-57, 1978.
  18. ---; BUITRAGO, A.; BERGGREN, P.-O.; HAMMARSTRÖM, K.; HELLMAN, B. Glucose inhibition of  $^{45}\text{Ca}$  efflux from pancreatic islets. *Amer. J. Physiol.*, 235: E191-E196, 1978.
  19. HEDESKOV, C.J. Mechanism of glucose-induced insulin secretion. *Physiol. Rev.*, 60:442-509, 1980.
  20. HELLMAN, B. & GYLFE, E. Calcium and pancreatic beta-cell function: glucose stimulation of uptake of lanthanum-displaceable  $^{45}\text{Ca}$  from low or normal calcium-containing media. *Horm. metabol. Res.*, 10:29-31, 1978.
  21. ---; SEHLIN, J.; TALJEDAL, I-B. Effects glucose on  $^{45}\text{Ca}^{2+}$  uptake by pancreatic islets as studied with the lanthanum method. *J. Physiol.*, 254:639-56, 1976.
  22. ---; ---; ---. Calcium and secretion: distinction between two pools of glucose-sensitive calcium in pancreatic islets. *Science*, 194:1421-3, 1976.
  23. ---; ---; ---. Effects of  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ , and  $\text{Mg}^{2+}$  on  $^{45}\text{Ca}^{2+}$  uptake by pancreatic islets. *Pflug. Arch.*, 378: 93-7, 1978.
  24. ---; LENZEN, S.; SEHLIN, J.; TALJEDAL, I.B. Effects of various modifiers of insulin release on the lanthanum nondisplaceable  $^{45}\text{Ca}^{2+}$  uptake by isolated pancreatic islets. *Diabetologia*, 13:49-53, 1977.
  25. ---; IDAHL, L. – A; LENZEN, S.; SEHLIN, J.; TALJEDAL, I-B. Further studies on the relationship between insulin release and lanthanum-nondisplaceable  $^{45}\text{Ca}^{2+}$  uptake by pancreatic islets: effects of fructose and starvation. *Endocrinology*, 102:1856-63, 1978.
  26. HENQUIN, J.C. D-Glucose inhibits potassium efflux from pancreatic islet cells. *Nature*, 271:271-3, 1978.
  27. ---. The stimulus secretion coupling of glucose-induced insulin release. XXVII. Effect of glucose on  $\text{K}^+$  fluxes in isolated islets. *Pflug. Arch.*, 373:237-42, 1978.
  28. ---. Opposite effects of intracellular  $\text{Ca}^{2+}$  and glucose on  $\text{K}^+$  permeability of pancreatic islet cells. *Nature*, 280:66-8, 1979.
  29. HERCHUELZ, A. & MALAISSE, W.J. The dual action of glucose on calcium movements in the beta-cell: cause or consequence of insulin release? *Diabetologia*, 13:401, 1977 (Abstract).
  30. ---; & ---. Regulation of calcium fluxes in pancreatic islets: dissociation between calcium and insulin release. *J. Physiol.*, 283:409-24, 1978.
  31. ---. & ---. Regulation of calcium fluxes in pancreatic islets: two calcium movements' dissociated response to glucose. *Amer. J. Physiol.*, 238:E87-E95, 1980.
  32. ---. & ---. Regulation of calcium fluxes in rat pancreatic islets: dissimilar effects of glucose and of sodium ion accumulation. *J. Physiol.*, 302:263-80, 1980.
  33. ---; COUTURIER, E.; MALAISSE, W.J. Regulation of calcium fluxes in pancreatic islets: glucose-induced calcium-calcium exchange. *Amer. J. Physiol.*, 238:E96-E103, 1980.
  34. ---; LEBRUN, P.; MALAISSE, W.J. Calcium fluxes in the process of glucose-induced insulin release. *Arch. int. Pharmacodyn.*, 246:173-4, 1980.
  35. ---; THONNART, N.; SENER, A.; MALAISSE, W.J. Regulation of calcium fluxes in pancreatic islets: The role of membrane depolarization. *Endocrinology*, 107:491-7, 1980.
  36. ---; ---; CARPINELLI, A.; SENER, A.; MALAISSE, W.J. Regulation of calcium fluxes in rat pancreatic islets: The role of  $\text{K}^+$  conductance. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 215:213-20, 1980.
  37. HOWELL, S.L. & TYHURST, M. Barium accumulation in rat pancreatic B-cells. *J. cell. Sci.*, 22:455-65, 1976.
  38. KIKUCHI, M.; WOLLHEIM, C.B.; CUENDET, G.S.; RENOLD, A.E.; SHARP, G.W.G. Studies on the dual effects of glucose on  $^{45}\text{Ca}^{++}$  efflux from isolated rat islets. *Endocrinology* 102:1339-49, 1978.
  39. LACY, P.E. & MALAISSE, W.J. Microtubules and beta cell secretion. *Recent Prog. Hormone Res.* 29:199-228, 1973.
  40. ---; WALKER, M.M.; FINK, C.J. Perfusion of isolated rat islets *in vitro* – Participation of the microtubular system in the biphasic release of insulin. *Diabetes*, 21:987-98, 1972.
  41. ---; FINKE, E.H.; CODILLA, R.C. Cinemicrographic studies on beta granule movement in monolayer culture of islet cells. *Lab. Invest.*, 33:570-6, 1975.
  42. ---; HOWELL, S.L.; YOUNG, D.A.; FINK, C.J. New

- hypothesis of insulin secretion. *Nature*, 219:1177-9, 1968.
43. LEVINE, R. Mechanisms of insulin secretion. *New Engl. J. Med.*, 283:522-6, 1970.
  44. LOWE, D.A.; RICHARDSON, N.P.; TAYLOR, P.; DONATSCH, P. Increasing intracellular sodium triggers calcium release from bound pools. *Nature*, 260:337-8, 1976.
  45. MALAISSE, W.J. Role of calcium in insulin secretion. *Israel j. med. Sci.*, 8: 244-51, 1972.
  46. -----; Insulin secretion: multifactorial regulation for a single process of release. *Diabetologia*, 9:167-73, 1973.
  47. -----; Effects of cyclic AMP on B-cell function. In: DUMONT, J.E. & BROWN, B.L. eds. *Eukaryotic cell function and growth*. New York, Plenum, 1976. p. 633-8.
  48. -----; Role of microtubules in hormone biosynthesis. In: INTERNATIONAL CONGRESS OF ENDOCRINOLOGY. 5., Hamburg, 1976. *Proceedings*. Amsterdam, Excerpta Medica, 1976. v. 2, p. 61-3. (Series 403 - Endocrinology).
  49. ----- & MALAISSE-LAGAE, F. A possible role for calcium in the stimulus-secretion coupling for glucose-induced insulin secretion. *Acta diabet. lat.*, 7 (Suppl. 1): 264-75 1970.
  50. ----- & ORCI, L. The role of the cytoskeleton in pancreatic B-cell function. *Meth. Ach. exp. Pathol.*, 9:112-36, 1979.
  51. -----; ORCI, L. Single and chain release of insulin secretory granules is related to anionic transport at exocytotic sites. *Diabetes*, 29:943-4, 1980.
  52. -----; HAGER, D.L.; ORCI, L. The stimulus-secretion coupling of glucose-induced insulin release IX. The participation of the beta cell web. *Diabetes*, 21: (Suppl. 2): 594-604, 1972.
  53. -----; BRISSON, G.R.; BAIRD, L.E. Stimulus-secretion coupling of glucose-induced insulin release. X. Effect of glucose on  $^{45}\text{Ca}$  efflux from perfused islets. *Amer. J. Physiol.*, 224:389-94, 1973.
  54. -----; MALAISSE-LAGAE, F.; WALKER, M.O.; LACY, P.E. The stimulus-secretion coupling of glucose-induced insulin release V. The participation of a microtubular-microfilamentous system. *Diabetes*, 20:257-65, 1971.
  55. -----; MAHY, M.; BRISSON, G.R.; MALAISSE-LAGAE, F. The stimulus-secretion coupling of glucose-induced insulin release VIII. Combined effects of glucose and sulfonylureas. *Europ. J. clin. Invest.*, 2: 85-90, 1972.
  56. -----; SENER, A.; HERCHUELZ, A.; HUTTON, J.C. Insulin release: The fuel hypothesis. *Metabolism*, 28:373-86, 1979.
  57. -----; HERCHUELZ, A.; DEVIS, G.; SOMERS G.; BOSCHERO, A.C.; HUTTON, J.C.; SENER, A.; ATWATER, I.J.; DUNCAN, G.; RIBALET, B.; ROJAS, E. Regulation of calcium fluxes and their regulatory roles in pancreatic islets. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 307: 562 - 82, 1978.
  58. MALAISSE-LAGAE, F. & MALAISSE, W.J. Stimulus-secretion coupling of glucose-induced insulin release III. Uptake of  $^{45}\text{Ca}$  by isolated islets of Langerhans. *Endocrinology*, 88: 72 - 80, 1971.
  59. -----; GREIDER, M.H.; MALAISSE, W.J.; LACY, P. E. The stimulus-secretion coupling of glucose-induced insulin release IV. The effect of vincristine and deuterium oxide on the microtubular system of the pancreatic beta cell. *J. cell. Biol.*, 49: 530-5, 1971.
  60. MEISSNER, H.P. Electrical characteristics of the beta cells in pancreatic islets. *J. Physiol., Paris*, 72:757-67, 1976.
  61. MILNER, R.D.G. & HALES, C.N. The sodium-pump and insulin secretion. *Biochim. biophys. Acta.*, 135: 375-7, 1967.
  62. -----, & -----; The stimulation by potassium of insulin secretion from rabbit pancreas *in vitro*. *Biochem. J.*, 105: 28 p, 1967.
  63. -----, & -----; Cations and the secretion of insulin. *Biochim. biophys. Acta*, 150: 165-7, 1968.
  64. NABER, S.P.; McDANIEL, M. L.; LACY, P. E. The effect of glucose on the acute uptake and efflux of calcium  $^{45}$  in isolated rat islets. *Endocrinology*, 101: 686-93, 1977.
  65. ORCI, L.; GABBAY, K. H.; MALAISSE, W. J. Pancreatic beta cell web: Its possible role in insulin secretion. *Science*, 175:1128-30, 1972.
  66. OSTLUND, R. E. Contractile proteins and pancreatic beta cell secretion. *Diabetes*, 26: 245-52, 1977.
  67. SANDO, H.; BORG, J.; STEINER, D. F. Studies on the secretion of newly synthesized proinsulin and insulin from isolated rat islets of Langerhans. *J. clin. Invest.*, 51: 1476-85, 1972.
  68. SEHLIN, J. & TALJEDAL, I. -B. Glucose-induced decrease in  $\text{Rb}^{+}$  permeability in pancreatic beta cells. *Nature*, 253: 653-6, 1975.
  69. SIEGEL, E.G.; WOLLHEIM, C.B.; SHARP, G.W.G.; HERBERG, L.; RENOLD, A. E. Defective calcium handling and insulin release in islets from diabetic chinese hamsters. *Biochem. J.*, 180: 233-6, 1979.
  70. SOMERS, G.; SENER, A.; DEVIS, G. & MALAISSE; W. J. The stimulus-secretion coupling of glucose-induced insulin release XLV. The anion-osmotic hypothesis for exocytosis. *Pflug. Arch.*, 388: 249-53, 1980.
  71. VAN OBERGHEN, E.; SOMERS, G.; DEVIS, G.; RAVAZZOLA, M.; MALAISSE-LAGAE, F.; ORCI, L.; MALAISSE, W. J. Dynamics of insulin release and microtubular-microfilamentous system. VII. Do microfilaments provide the motive force for the translocation and extrusion of beta granules? *Diabetes*, 24: 892-901, 1975.