

Movilización de ácido araquidónico inducida por ácido fosfatídico en macrófagos peritoneales de ratón

Belén Fernández, et al.

Centro de Investigación del Hospital Universitario "Doce de Octubre," Carretera de Andalucía s/n,
E-28041 Madrid, Spain

August 19, 1994

El ácido fosfatídico (PA) es sintetizado por una variedad de células en respuesta a agonistas fisiológicos. La adición de vesículas de PA a cultivos de macrófagos marcados con ácido [³H]araquidónico (AA) indujo la liberación de marca radiactiva la medio de incubación de radiofármaco de manera dependiente de la dosis y el tiempo. Este efecto correlacionó con la captación de PA por los macrófagos y fue atribuible al propio PA y no a un metabolito de PA. En paralelo con la liberación de AA, el PA indujo un aumento rápido de lisofosfatidilcolina en células marcadas previamente con [¹⁴C]glicerol. La desaparición de la proteína quinasa C por exposición prolongada de las células al acetato de miristato de forbol o el tratamiento celular con el inhibidor de la proteína quinasa C estaurosporina no afectó la respuesta de PA. Además, la eliminación del calcio externo o el tratamiento celular con el antagonista de la calmodulina trifluoperazina tampoco afectó la liberación de AA inducida por PA, mientras que sí inhibió las respuestas al zimósán, 12-miristato de forbol 13-acetato y el ionóforo A23187. La liberación de AA inducida por PA no se vio afectada por la depleción de calcio intracelular por tratamiento con quin-2 en presencia de EGTA. Cuando se analizó in vitro la actividad fosfolipasa A₂ frente a un fosfolípido conteniendo AA como sustrato, el PA fue capaz de incrementar dicha actividad en homogeneizados celulares en ausencia de calcio. La dependencia de la dosis y la magnitud del efecto del PA se correlacionaron con las observadas para la liberación de AA inducida por PA en células intactas. La inclusión de ATP en dicha mezcla no afectó a la actividad de la fosfolipasa estimulada por PA. Estos hallazgos sugieren un papel del PA en la cascada de eventos que conducen a la liberación de AA en macrófagos a través de la estimulación independiente de Ca²⁺ de una fosfolipasa.

Financiación: Fondo de Investigaciones Sanitarias de la Seguridad Social (FIS89/0202)

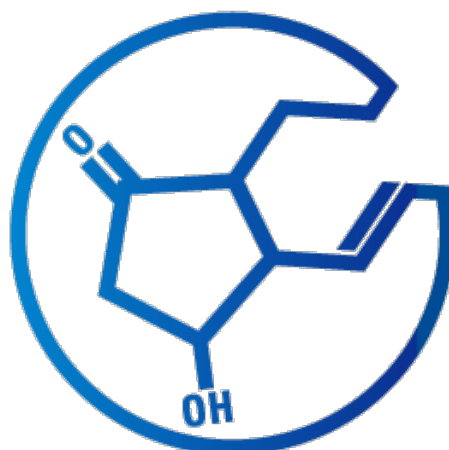
REFERENCES

1. Scott, W. A., Zrike, J. M., Hammill, A. L., Kempe, J., and Cohn, Z. A. (1980) *J. Exp. Med.* 152:324-335
2. Balsinde, J., Fernandez, B., Solis-Herruzo, J. A., and Diez, E. (1992) *Biochim. Biophys. Acta* 1136: 76-82
3. Emilsson, A., and Sundler, R. (1986) *Biochim. Biophys. Acta* 876: 533-542
4. Balsinde, J., Fernandez, B., and Diez, E. (1990) *J. Immunol.* 144: 4298-4304
5. Brooks, R. C., McCarthy, K. D., Lapetina, E. G., and Morell, P. (1989) *J. Biol. Chem.* 264: 20147-20153
6. Schatz-Munding, M., Hatzelmann, A., and Ullrich V. (1991) *Eur. J. Biochem.* 197: 487-493
7. Insel, P. A., Weiss, B. A., Slivka, S. R., Howard, M. J., Waite, J. J., and Godson, C. A. (1991) *Biochem. Soc. Trans.* 19: 329-333
9. Fernández, B., and Balsinde, J. (1991) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 180, 1036-1040
8. Fernández, B., and Balsinde, J. (1990) *FEBS Lett.* 268: 107-109
10. Fernández, B., and Balsinde, J. (1993) *Biochim. Biophys. Acta* 1176: 169-174
11. Schatz-Munding, M., and Ullrich, V. (1992) *Eur. J. Biochem.* 204: 705-712

12. Buckley, B.J., Barchowsky, A., Dolor, R.J., and Whorton A.R.(1991) *Biochem. J.* 280: 281-287
13. Duyster, J., Schulze-Specking, A., Fitzke, E., and Dieter, P. (1992) *J. Cell. Biochem.* 48: 288-295
14. Hoffman, T., Brando, C., Lizzio, E. F., Lee, Y. L., Hansen, M., Tripathi, A. K., Taplits, M., Pun, J., Bonvini, E., Abrahamsen, T. G., Carter, C. S., Reid, G.K., and Evans, J. (1991) *J. Immunol.* 146: 692-700
15. Halenda, S. P., Banga, H. S., Zavoico, G. B., Lau, L. F., and Feinstein, M. B. (1989) *Biochemistry* 28, 7356-7363
16. Wijkander, J., and Sundler, R (1989) *Biochim. Biophys. Acta* 1010, 78-87
17. Pfannkuche, H. J., Kaefer, V., Gemsa, D., and Resch, K. (1989) *Biochem. J.* 260: 471-478
18. Weiss, B. A., and Insel, P. A. (1991) *J. Biol. Chem.* 266, 2126-2133
19. Chao, W., Liu, H., Hanahan, D. J., and Olson, M. S. (1992) *J. Biol. Chem.* 267: 6725-6735
20. Svensson, U., Holst, E., and Sundler, R. (1991) *Eur. J. Biochem.* 200: 699-705
21. Berridge, M. J. (1987) *Annu. Rev. Biochem.* 66: 159-193
22. Billah, M. M. (1992) *Curr. Opin. Immunol.* 6: 114-123
24. Xing, M., and Mattera, R. (1992) *J. Biol. Chem.* 267: 25966-25975
23. Liscovitch, M. (1992) *Trends Biochem. Sci.* 17: 393-399
25. Tau, J. S., Jeter, J. R., Dola, C. P., and Venkatesh, S. (1991) *Biochem. J.* 280, 625-629
26. Kester, M. (1993) *J. Cell. Physiol.* 156: 317-325
27. Kroll, M. H., Zavoico, G. B., and Schaffer, A. I. (1989) *J. Cell. Physiol.* 139: 558-564
28. Sato, T., Hashizume, T., and Fujii, T. (1992) *J. Biochem.* (Tokyo) 112, 756-761
29. Bursten, S. L., Harris, W. E., Bomsztyk, K, and Lovett, D. (1991) *J. Biol. Chem.* 266, 20732-20743
30. Cockcroft, S. (1984) *Biochim. Biophys. Acta* 795, 37-46
31. Kanaho, Y., Kanoh, H., Saitoh, K., and Nozawa, Y. (1991) *J. Immunol.* 146, 3536-3541
32. Balsinde, J., Diez, E. & Mollinedo, F. (1988) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 154: 502-508
33. Balsinde, J., Diez, E., Fernández, B. & Mollinedo, F. (1989) *Eur. J. Biochem.* 186: 717-724
34. Agwu, D. E., McPhail, L. C., Sozzani, S., Bass, D. A., and McCall, C. E. (1991) *J. Clin. Invest.* 88, 531-539
35. Tamura, M., Ogata, K., and Takeshita, M. (1993) *Arch. Biochem. Biophys.* 305, 477-482
36. Yu, C. L., Tsai, M. H., and Stacey, D. W. (1988) *Cell* 52, 63-71
37. Knauss, T. C., Jaffer, F. E., and Abboud, H. E. (1990) *J. Biol. Chem.* 265, 14457-14463
38. Moolenaar, W. H., Kruijer, W., Tilly, B. C., Verlaan, I., Bierman, A. J., and de Laat, S. W. (1986) *Nature* 323, 171-173
39. Murayama, T., and Ui, M. (1987) *J. Biol. Chem.* 262, 5522-5529
40. Stewart, S. J., Cunningham, G. R., Strupp, J. A., House, F. S., Kelley, L. L., Henderson, G. S., Exton, J. H., and Bocckino, S. B. (1991) *Cell Regul.* 2, 841-850
41. Bocckino, S. B., Wilson, P., and Exton, J. H. (1991) *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 88, 6210-6213
42. Balsinde, J., and Mollinedo, F. (1991) *J. Biol. Chem.* 266, 18726-18730
43. Balsinde, J., Diez, E., Schuller, A., and Mollinedo, F. (1988) *J. Biol. Chem.* 263, 1929-1936
44. Balsinde, J., E. Diez, and F. Mollinedo (1991) *J. Biol. Chem.* 266: 15638-15643
45. Mahoney, E. M., Scott, W. A., Landsberger, F. R., Hammill, A. L., and Cohn, Z.A. (1980) *J. Biol. Chem.* 255, 4910-4917
46. Diez, E., J. Balsinde, M. Aracil, and A. Schüller (1987) *Biochim. Biophys. Acta* 921: 82-89
47. Fernandez, B., Solís-Herruzo, J. A., and Balsinde, J. (1992) *Eicosanoids* 5, 115-120
48. Raaflaub, J. (1960) *Methods Biochem. Anal.* 3, 301-325
49. Bocckino, S. B., Blackmore, P. F., Wilson, P. B., and Exton, J. H. (1987) *J. Biol. Chem.* 262, 15309-15315
50. Balsinde, J., B. Fernández, and J. A. Solís-Herruzo (1994) *Biochim. Biophys. Acta* 1210: 195-201
51. Balsinde, J., Fernandez, B., and Solis-Herruzo, J. A. (1994) *Eur. J. Biochem.* 221, 1013-1018
52. Dieter, P., Schulze-Specking, A., and Decker, K. (1988) *Eur. J. Biochem.* 177, 61-67
53. Weber, C., Aepfelbacher, M., Haag, H., Ziegler-Heitbrock, H. W. L., and Weber, P. C. (1993) *Eur. J. Immunol.* 23, 852-859
54. Krause, H., Dieter, P., Schulze-Specking, A., Ballhorn, A., Ferber, E., and Decker, K. (1991) *Biochem.*

Biophys. Res. Commun. 175, 532-536

55. Di Virgilio, F., Lew, P. D., and Pozzan, T. (1984) *Nature* 310, 691-693
56. Wijkander, J., and Sundler, R. (1992) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 184, 118-124
57. Ghomashchi, F., Schutte!, S., Jain, M. K., and Gelb, M. H. (1992) *Biochemistry* 31, 3814-3824
58. Reynolds, L. J., Hughes, L. L., Louis, A. I., Kramer, R. M., and Dennis, E. A. (1993) *Biochim. Biophys. Acta* 1167, 272-280
59. van Corven, E. J., Groenink, A., Jalink, K., Eichholtz, T., and Moolenaar, W. H. (1989) *Cell* 59, 45-54
60. Jalink K., van Corven, E. J., and Moolenaar, W. H. (1990) *J. Biol. Chem.* 265, 12232-12239
61. Balsinde, J. (1993) *Biochim. Biophys. Acta* 1169: 54-58
62. Liscovitch, M., and Amsterdam, A. (1989) *J. Biol. Chem.* 264, 11762-11767
63. English, D., Taylor, G., and Garcia, J. G. N. (1991) *Blood* 77, 2746-2756
64. Wijkander, J., and Sundler, R. (1992) *FEBS Lett.* 311, 299-301
65. Svensson, U., Houweling, M., Holst, E., and Sundler, R. (1993) *Eur. J. Biochem.* 213, 81-86
66. Qiu, Z. H., de Carvalho, M. S., and Leslie, C. C. (1993) *J. Biol. Chem.* 268, 24506-24513
67. Qiu, Z. H., and Leslie, C. C. (1994) *J. Biol. Chem.* 269, 19480-19487
68. Leslie, C. C., and Channon, J. Y. (1990) *Biochim. Biophys. Acta* 1045, 261-270
69. Qian, Z., and Drewes, L. R. (1991) *FASEB J.* 5, 315-319
70. Moritz, A., De Graan, P. N. E., Gispén, W. H., and Wirtz, K. W.A. (1992) *J. Biol. Chem.* 267, 7207-7210
71. Jones, G. A., and Carpenter, G. (1993) *J. Biol. Chem.* 268, 20845-20850
72. Balsinde, J., S. E. Barbour, I. D. Bianco, and E. A. Dennis (1994) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91: 11060-11064.



**THE EICOSANOID
RESEARCH DIVISION**
VALLADOLID