

Rutas de movilización del ácido araquidónico en macrófagos peritoneales de ratón estimulados con zimosán

Belén Fernández, et al.

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

January 22, 1992

Los macrófagos peritoneales residentes liberan ácido araquidónico cuando se los estimulan con zimosán, una partícula fagocitable. El presente estudio fue diseñado para investigar las vías de movilización del ácido araquidónico en macrófagos estimulados con zimosán. Se realizaron experimentos con macrófagos marcados con ácido araquidónico radiactivo para establecer la contribución relativa de las aciltransferasas, la fosfolipasa A₂ y la diacilglicerol lipasa a la liberación general de ácido araquidónico. Tras la estimulación con zimosan, la incorporación de ácido araquidónico en los fosfolípidos aumentó significativamente. La activación inducida por el estímulo de la incorporación de ácido araquidónico no se observó inmediatamente, pero se pudo observar 5 minutos después de la estimulación celular. Por otra parte, los resultados indicaron una rápida acumulación de ácido [³H]araquidónico libre intracelular en paralelo tanto con la aparición tanto de lisofosfatidilcolina marcada con [³H]glicerol como de lisofosfatidilinositol marcado con [³H]glicerol, los subproductos de la acción de la fosfolipasa A₂ sobre fosfatidilcolina y fosfatidilinositol, respectivamente. También se observó una acumulación transitoria de diacilglicerol con [³H]araquidonato. Sin embargo, no se encontraron alteraciones apreciables en los niveles de [³H]monoacilglicerol. El inhibidor de la fosfolipasa A₂, ácido nordihidroguaiarético, impidió sustancialmente la liberación de ácido araquidónico inducida por zimosán. Por el contrario, el RHC 80260, un inhibidor de la diacilglicerol lipasa, aunque previene la degradación del diacilglicerol, no tuvo ningún efecto sobre la liberación de ácido [³H]araquidónico. A partir de estos resultados, se concluye que: (i) la vía de la fosfolipasa A₂ controla la liberación de ácido araquidónico tras la estimulación con zimosán; (ii) la vía de la diacilglicerol lipasa no parece estar involucrada en la liberación de ácido araquidónico por las células estimuladas; (iii) las aciltransferasas desempeñan un papel notable en el control de los niveles de ácido araquidónico libre, pero no participan en el aumento de los niveles de ácidos grasos libres observados tras la estimulación celular.

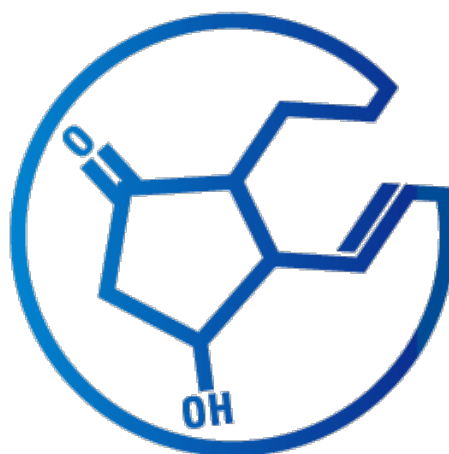
Financiación: Fondo de Investigaciones Sanitarias de la Seguridad Social (FIS89/0202)

REFERENCES

1. Davies, P., Bailey, P. J., Goldenberg, M. M. and Ford-Hutchinson, A. W. (1984) *Annu. Rev. Immunol.* 2, 335-357.
2. Irvine, R. F. (1982) *Biochem. J.* 204, 3-16.
3. Van den Bosch, H. (1974) *Annu. Rev. Biochem.* 43, 243-277.
4. Kröner, E. E., Peskar, B. A., Fischer, H. and Ferber, E. (1981) *J. Biol. Chem.* 256, 3690-3697.
5. Pfannkuche, H. J., Kaever, V., Gerns, D. and Resch, K. (1989) *Biochem. J.* 260, 471-478.
6. Fuse, I., Iwanaga, T. and Tai, H. H. (1989) *J. Biol. Chem.* 264, 3890-3895.
7. Burgoyne, R. D. and Morgan, A. (1990) *Trends Biochem. Sci.* 15, 365-366.

8. Majerus, P. W., Wilson, D. B., Connolly, T. M., Bross, T. E. and Neufeld, E. J. (1985) *Trends Biochem. Sci.* 10, 168-171.
9. Balsinde, J., Diez, E. and Mollinedo, F. (1991) *J. Biol. Chem.* 266, 15638-15643.
10. Walsh, C. E., DeChatelet, L. R., Chilton, F. H., Wykle, R. L. and Waite, M. (1983) *Biochim. Biophys. Acta* 750, 32-40.
11. Nakashima, S., Suganuma, A., Sato, M., Tohmatsu, T. and Nozawa, Y. (1989) *J. Immunol.* 143, 1295-1302.
12. Prescott, S. M. and Majerus, P. W. (1983) *J. Biol. Chem.* 258, 764-769.
13. Chau, L. H. and Tai, H. H. (1981) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 113, 241-247.
14. Mahadevappa, V. G. and Holub, B. J. (1986) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 134, 1327-1334.
15. Rittenhouse-Simmons, S. (1981) *J. Biol. Chem.* 256, 4153-4155.
16. Rittenhouse, S. E. (1984) *Biochem. J.* 222, 103-110.
17. Rittenhouse, S. E. and Horne, W. C. (1984) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 130, 717-723.
18. Yamada, K., Okano, Y., Miura, K. and Nozawa, Y. (1987) *Biochem. J.* 247, 95-99.
19. Balsinde, J., and Mollinedo, F. (1991) *J. Biol. Chem.* 266, 18726-18730
20. Lin, P., Wilson, G. A. and Gilfillan, A. M. (1991) *J. Immunol.* 146, 1609-1616.
21. Weiss, B. A. and Insel, P. A. (1991) *J. Biol. Chem.* 266, 2126-2133.
22. Emilsson, A. and Sundler, R. (1985) *Biochim. Biophys. Acta* 816, 265-274.
23. Emilsson, A. and Sundler, R. (1986) *Biochim. Biophys. Acta* 876, 533-542.
24. Balsinde, J., Fernández, B. and Diez, E. (1990) *J. Immunol.* 144, 4298-4304.
25. Fernández, B. and Balsinde, J. (1990) *FEBS Lett.* 268, 107-109.
26. Fernández, B. and Balsinde, J. (1991) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 180, 1036-1040.
27. Slivka, S. R. and Insel, P. A. (1988) *J. Biol. Chem.* 263, 14640-14647.
28. Halenda, S. P., Banga, H. S., Zavoico, G. B., Lau, L.-F. and Feinstein, M. B. (1989) *Biochemistry* 28, 7356-7363.
29. Brooks, R. C., McCarthy, K. D., Lapetina, E. G. and Morell, P. (1989) *J. Biol. Chem.* 264, 20147-20153.
30. Nielson, C. P., Stutchfield, J. and Cockcroft, S. (1991) *Biochim. Biophys. Acta* 1095, 83-89.
31. Diez, E., Balsinde, J., Aracil, M. and Schüller, A. (1987) *Biochim. Biophys. Acta* 921, 82-89.
32. Balsinde, J., Schüller, A. and Diez, E. (1988) *Biochim. Biophys. Acta* 970, 83-89.
33. Bonney, R. J., Wightman, P. D., Davies, P., Sadowski, S. J., Kuehl, F. A., Jr. and Humes, J. L. (1978) *Biochem. J.* 176, 433-442.
34. Bligh, E. G. and Dyer, W. J. (1959) *Can. J. Biochem. Physiol.* 37, 911-917.
35. Balsinde, J. and Mollinedo, F. (1990) *FEBS Lett.* 259, 237-240.
36. Balsinde, J., Diez, E., Schüller, A. and Mollinedo, F. (1988) *J. Biol. Chem.* 263, 1929-1936.
37. Lister, M. D., Glaser, K. D., Ulevitch, R. J. and Dennis, E. A. (1989) *J. Biol. Chem.* 264, 8520-8528.
38. Scott, W. A., Pawlowski, N. A., Andreach, M. and Cohn, Z. A. (1982) *J. Exp. Med.* 155, 535-547.
39. Diez, E., Fernández, B., Martín, C., Zamorano, P. and Schüller, A. (1989) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 161, 461-467.
40. Exton, J.H. (1990) *J. Biol. Chem.* 265, 1-4.
41. Chang, J., Musser, J. H. and McGregor, H. (1987) *Biochem. Pharmacol.* 36, 2429-2436.
42. Foster, K. A., Buckle, D. B., Crescenzi, K. L., Fenwick, A. E. and Taylor, J. E. (1987) *Biochem. Soc. Trans.* 15, 418-419.
43. Wijkander, J. and Sundler, R. (1989) *FEBS Lett.* 244, 51-56.
44. Sutherland, C. A. and Amin, D. (1982) *J. Biol. Chem.* 257, 14006-14010.
45. Berridge, M. J. (1987) *Annu. Rev. Biochem.* 56, 159-193.
46. Dennis, E. A., Rhee, S. G., Billah, M. M. and Hannun, Y. A. (1991) *FASEB J.* 5, 2068-2077.
47. Rossi, F., Grzeskowiak, M., Della Bianca, V. and Sbarbati, A. (1991) *J. Biol. Chem.* 266, 8034-8038.
48. Tou, J.-S. (1985) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 127, 1045-1051.
49. Tou, J.-S. (1987) *Lipids* 22, 333-337.
50. Tou, J.-S. (1989) *Lipids* 24, 812-817.

51. Tou, J.-S. and Heasley, S. (1991) *Lipids* 26, 327-330.
52. Goppelt-Strübe, M., Körner, C. F., Hausmann, G. and Resch, K. (1986) *Prostaglandins* 32, 373-385.
53. Kaever, V., Goppelt-Strübe, M. and Resch, K. (1988) *Prostaglandins* 35, 885-902.
54. Kaever, V., Firla, U. and Resch, K. (1988) *Eicosanoids* 1, 49-57.
55. Banga, H. S., Halenda, S. P. and Feinstein, M. B. (1991) *Biochim. Biophys. Acta* 1091, 115-119.
56. Halenda, S. P., Zavoico, G. B. and Feinstein, M. B. (1985) *J. Biol. Chem.* 260, 12484-12491.
57. Galbraith, G. M. P. (1988) *Am. J. Pathol.* 133, 347-354.
58. Wijkander, J. and Sundler, R. (1989) *Biochim. Biophys. Acta* 1010, 78-87.
59. Aderem, A. A., Scott, W. A. and Cohn, Z. A. (1986) *J. Exp. Med.* 163, 139-154.
60. Balsinde, J., Diez, E. & Mollinedo, F. (1988) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 154: 502-508.
61. DuBourdieu, D. J. and Morgan, D. W. (1990) *Biochim. Biophys. Acta* 1054, 326-332.
62. Hoffman, T., Lizzio, E. F., Suissa, J., Rotrosen, D., Sullivan, J. A., Mandell, G. L. and Bonvini, E. (1988) *J. Immunol.* 140, 3912-3918.
63. Svensson, U., Holst, E. and Sundler, R. (1991) *Eur. J. Biochem.* 200, 699-705.
64. Ulevitch, R. J., Watanabe, Y., Sato, M., Lister, M. D., Deems, R. A. and Dennis, E. A. (1988) *J. Biol. Chem.* 263, 3079-3085.
65. Lister, M. D., Deems, R. A., Watanabe, Y., Ulevitch, R. J. and Dennis, E. A. (1988) *J. Biol. Chem.* 263, 7506-7513.
66. Leslie, C. C., Voelker, D. R., Channon, J. Y., Wall, M. M. and Zelarney, P. T. (1988) *Biochim. Biophys. Acta* 963, 476-492.
67. Balsinde, J., Diez, E., Fernández, B. & Mollinedo, F. (1989) *Eur. J. Biochem.* 186: 717-724.
68. Clark, J. D., Lin, L. L., Kriz, R. W., Ramesha, C. S., Sultzman, L. A., Lin, A. Y., Milona, N. and Knopf, J. L. (1991) *Cell* 65, 1043-1051.



**THE EICOSANOID
RESEARCH DIVISION**
VALLADOLID