

Activación dependiente de calcio y proteína G de la liberación de ácido araquidónico por macrófagos de ratón estimulados con concanavalina A

Belén Fernández, et al.

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

June 22, 1992

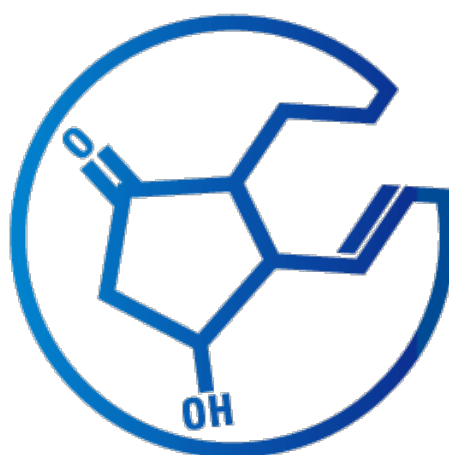
En este trabajo se investigaron los mecanismos de señalización puestos en funcionamiento por la concanavalina A en macrófagos y su relación con la liberación de ácido araquidónico. Después de un período de retraso de aproximadamente 3 min, la concanavalina A indujo la liberación de ácido araquidónico de los macrófagos de una manera dependiente del tiempo y la dosis. La eliminación de calcio del medio extracelular condujo a una fuerte inhibición de la respuesta. Sin embargo, la regulación negativa de la proteína quinasa C por el tratamiento prolongado de macrófagos con acetato de miristato de forbol no afectó la liberación de ácido araquidónico inducida por la concanavalina A, lo que sugiere que la proteína quinasa C no media la respuesta a la concanavalina A. También se investigó el papel de las proteínas G en la mediación de la respuesta a la concanavalina A. La liberación de ácido araquidónico estimulada por la concanavalina A fue inhibida por el tratamiento con toxina de pertussis, pero fue potenciada por la preincubación con toxina del cólera. Un aumento de cAMP no pareció mediar el efecto estimulante de la toxina del cólera, ya que los derivados no hidrolizables de cAMP o los agentes que aumentan los niveles de cAMP, como la prostaglandina E₂ y la forskolina, no tuvieron efecto sobre la liberación de araquidonato estimulada. El activador directo de la proteína G, fluoroaluminato, fue capaz de estimular la liberación de ácido araquidónico de una manera dependiente de Ca²⁺. El tratamiento combinado con fluoroaluminato y concanavalina A resultó en un efecto mayor que aditivo sobre la liberación de ácido araquidónico. En conjunto, estos resultados sugieren que la liberación de ácido araquidónico inducida por concanavalina A en los macrófagos está regulada de manera coordinada por Ca²⁺ y las proteínas G, pero no por la proteína quinasa C.

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. Emilsson, A. and Sundler, R. (1985) *Biochim. Biophys. Acta* 816, 265-274.
4. Emilsson, A. and Sundler, R. (1986) *Biochim. Biophys. Acta* 876, 533-542.
5. Emilsson, A., Wijkander, J. and Sundler, R. (1986) *Biochem. J.* 239, 685-690.
6. Balsinde, J., Fernandez, B., Solís-Herruzo, J.A. and Diez, E. (1992) *Biochim. Biophys. Acta* 1136, 75-82.
7. Kroner, E.E., Peskar, B.A., Fischer, H. and Ferber, E. (1981) *J. Biol. Chem.* 256, 3690-3697.
8. Goppelt-Striibe, M., Korner, C.F., Hausmann, G., Gerns, D. and Resch, K. (1986) *Prostaglandins* 32, 373-385.
9. Fernández, B., Solís-Herruzo, J.A. and Balsinde, J. (1992) *Eicosanoids* 5, 115-120.
10. Kaeffer, V., Goppelt-Striibe, M. and Resch, K. (1988) *Prostaglandins* 35, 885-902.

11. Kaever, V., Firla, U. and Resch, K. (1988) *Eicosanoids* 1, 49-57.
12. Tripp, C.S., Mahoney, M. and Needleman, P. (1985) *J. Biol. Chem.* 260, 5895-5898.
13. Lokesh, B.R. and Kinsella, J.E. (1985) *Biochim. Biophys. Acta* 845, 101-108.
14. Aderem, A.A., Scott, W.A. and Cohn, Z.A. (1986) *J. Exp. Med.* 163, 139-154.
15. Dieter, P., Schulze-Specking, A. and Decker, K. (1988) *Eur. J. Biochem.* 177, 61-67.
16. Balsinde, J., Fernández, B. and Diez, E. (1990) *J. Immunol.* 144, 4298-4304.
17. Fernández, B. and Balsinde, J. (1990) *FEBS Lett.* 268, 107-109.
18. Fernández, B. and Balsinde, J. (1991) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 180, 1036-1040.
19. Hoffman, T., Brando, C., Lizzio, E.F., Lee, Y.L., Hansen, M., Tripathi, A.K., Taplits, M., Puri, J., Bonvini, E., Abrahamsen, T.G. Carter, C.S., Reid, G.K. and Evans, J. (1991) *J. Immunol.* 146, 692-700.
20. Balsinde, J., Diez, E. & Mollinedo, F. (1988) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 154: 502-508.
21. Pfannkuche, H.J., Kaever, V., Gerns, D. and Resch, K. (1989) *Biochem. J.* 260, 471-478.
22. Hoffman, T., Lizzio, E.F., Suissa, J., Rotrosen, D., Sullivan, J.A., Mandell, G.L. and Bonvini, E. (1988) *J. Immunol.* 140, 3912-3918.
23. Wijkander, J. and Sundler, R. (1989) *FEBS Lett.* 244, 51-56.
24. Channon, J.Y. and Leslie, C.C. (1990) *J. Biol. Chem.* 265, 5409- 5413.
25. Diez, E. and Mong, S. (1990) *J. Biol. Chem.* 265, 14654-14661.
26. Krause, H., Dieter, P., Schulze-Specking, A. and Decker, K. (1991) *Eur. J. Biochem.* 199, 355-359.
27. Krause, H., Dieter, P., Schulze-Specking, A., Ballhorn, A., Ferber, E. and Decker, K. (1991) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 175, 532-536.
28. 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.
29. Axelrod, J., Burch, R.M. and Jelsema, C.L. (1988) *Trends Neurosci.* 11, 117-123.
30. Axelrod, J. (1990) *Biochem. Soc. Trans.* 18, 503-507.
31. Burgoyne, R.D., Cheek, T.R. and O'Sullivan, A.J. (1987) *Trends Biochem. Sci.* 12, 332-333.
32. Sharon, N. (1987) *FEBS Lett.* 217, 145-157.
33. Svensson, U., Holst, E. and Sundler, R. (1991) *Eur. J. Biochem.* 200, 699-705.
34. Dieter, P., Krause, H. and Schulze-Specking, A. (1991) *Eicosanoids* 3, 41-51.
35. Bradford, M.M. (1976) *Anal. Biochem.* 72, 248-254.
36. Freissmuth, M., Casey, P.J. and Gilman, A.G. (1989) *FASEB J.* 3, 2125-2131.
37. Burch, R.M., Jelsema, C. and Axelrod, J. (1988) *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 244, 755-773.
38. DuBourdieu, D.J. and Morgan, D.W. (1990) *Biochim. Biophys. Acta* 1054, 326-332.
39. Bokoch, G.M. and Gilman, A.G. (1984) *Cell* 39, 301-308.
40. Balsinde, J., Diez, E., Fernández, B. & Mollinedo, F. (1989) *Eur. J. Biochem.* 186: 717-724.
41. Gilman, A.G. (1984) *Cell* 36, 577-579.
42. Bigay, J., Deterre, P., Pfister, C. and Chabre, M. (1987) *EMBO J.* 6, 2907-2913.
43. Balsinde, J. and Mollinedo, F. (1990) *Biochim. Biophys. Acta* 1052, 90-95.
44. Rossi, F. (1986) *Biochim. Biophys. Acta* 853, 65-89.
45. Schatz-Munding, M., Hatzelmann, A. and Ullrich, V. (1991) *Eur. J. Biochem.* 197, 487-493.
46. Brooks, R.C., McCarthy, K.D., Lapetina, E.G. and Morell, P. (1989) *J. Biol. Chem.* 264, 20147-20153.
47. Buckley, B.J., Barchowsky, A., Dolor, R.J. and Whorton, R. (1991) *Biochem. J.* 280, 281-287.
48. Nielson, C.P., Stutchfield, J. and Cockcroft, S. (1991) *Biochim. Biophys. Acta* 1095, 83-89.
49. Ulevitch, R.J., Watanabe, Y., Sato, M., Lister, M.D., Deems, R.A. and Dennis, E.A. (1988) *J. Biol. Chem.* 263, 3079-3085.
50. Lister, M.D., Deems, R.A., Watanabe, Y., Ulevitch, R.J. and Dennis, E.A. (1988) *J. Biol. Chem.* 263, 7506-7513.
51. Wijkander, J. and Sundler, R. (1991) *Eur. J. Biochem.* 202, 873-880.

52. Mattera, R., Graziano, M.P., Yatani, A., Graf, R., Codina, J., Gilman, A.G., Birnbaumer, L. and Brown, A.M. (1989) Science 243, 804-807.
53. Hescheler, J., Rosenthal, W., Trautwein, W. and Schultz, G. (1987) Nature 325, 445-447.
54. Ewald, D.A., Sternweiss, P.C. and Miller, R.J. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85, 3633-3637.
55. Narasimhan, V., Holowka, D. and Baird, B. (1990) J. Biol. Chem. 264, 1459-1464.
56. Gupta, S.K., Diez, E., Heasley, L., Osawa, S. and Johnson, G.L. (1990) Science 249, 662-666.



**THE EICOSANOID
RESEARCH DIVISION**
VALLADOLID