

El bloqueo de la incorporación de ácido araquidónico en fosfolípidos induce apoptosis en la línea celular promonocítica U937

Jesús Balsinde, et al.

*Instituto de Biología y Genética Molecular, Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC),
Universidad de Valladolid, 47003 Valladolid, Spain*

December 1, 2005

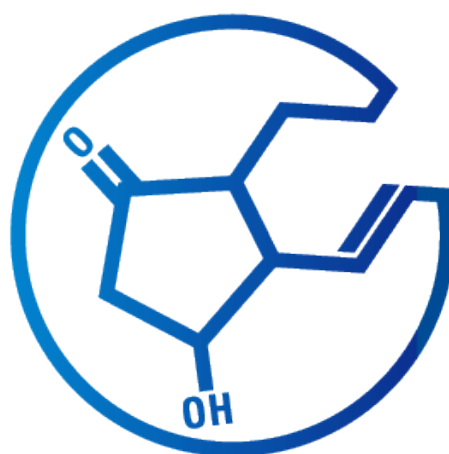
El ácido araquidónico (AA) participa en un ciclo de reacilación/desacilación de fosfolípidos de membrana llamado ciclo de Lands. Los niveles de este ácido graso libre en las células son muy bajos. Para modificar los niveles intracelulares de AA en células U937 se han utilizado varias estrategias farmacológicas para interferir con el ciclo de Lands. Se utilizaron inhibidores de la reacilación de AA, es decir, timerosal y triacsina C, que bloquean la conversión de AA en araquidonoil-CoA y un inhibidor de transacilasa independiente de CoA que bloquea el tránsito de AA entre fosfolípidos. Además, se utilizaron células sobreexpresando fosfolipasa A₂ de grupo VIA, una enzima con roles clave en el control basal de reacciones de desacilación de ácido grasos. Todas estas estrategias resultaron no solo en el esperado aumento de AA libre celular sino también en la inducción de muerte celular por apoptosis. Por otra parte, cuando se usó AA en combinación con cualquiera de los inhibidores antes mencionados, se produjo apoptosis a dosis tan bajas como 10 µM. La inhibición de ciclooxygenasa o lipoxigenasa no afectó a la inducción de apoptosis por AA. Estos resultados indican que los niveles de AA libres dentro de las células pueden proporcionar una señal celular importante para la aparición de apoptosis y que las perturbaciones en los mecanismos de control de la disponibilidad de AA pueden afectar decisivamente la supervivencia celular.

Financiación: Ministerio de Educación y Ciencia (BFU2004-01886, SAF2004-04676)

REFERENCES

1. Balsinde, J., and E. A. Dennis. 1997. Function and inhibition of intracellular calcium-independent phospholipase A₂. *J. Biol. Chem.* 272: 16069–16072.
2. Winstead, M. V., J. Balsinde, and E. A. Dennis. 2000. Calcium-independent phospholipase A₂: structure and function. *Biochim. Biophys. Acta* 1488: 28–39.
3. Balsinde, J., and M. A. Balboa. 2005. Cellular regulation and proposed biological functions of group VIA calcium-independent phospholipase A₂ in activated cells. *Cell. Signal.* 17: 1052–1062.
4. Balsinde, J., S. E. Barbour, I. D. Bianco, and E. A. Dennis. 1994. Arachidonic acid mobilization in P388D₁ macrophages is controlled by two distinct Ca²⁺-dependent phospholipase A₂ enzymes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91: 11060–11064.
5. Balsinde, J., M. A. Balboa, and E. A. Dennis. 1997. Antisense inhibition of group VI Ca²⁺-independent phospholipase A₂ blocks phospholipid fatty acid remodeling in murine P388D₁ macrophages. *J. Biol. Chem.* 272: 29317–29321.
6. Pérez, R., R. Melero, M. A. Balboa, and J. Balsinde. 2004. Role of group VIA calcium-independent phospholipase A₂ in arachidonic acid release, phospholipid fatty acid incorporation, and apoptosis in U937 cells responding to hydrogen peroxide. *J. Biol. Chem.* 279: 40385–40391.

7. Balsinde, J. 2002. Roles of various phospholipases A_2 in providing lysophospholipid acceptors for fatty acid phospholipid incorporation and remodelling. *Biochem. J.* 364: 695–702.
8. Balboa, M. A., and J. Balsinde. 2002. Involvement of calcium-independent phospholipase A_2 in hydrogen peroxide-induced accumulation of free fatty acids in human U937 cells. *J. Biol. Chem.* 277: 40384–40389.
9. Balsinde, J., B. Fernández, J. A. Solís-Herruzo, and E. Diez. 1992. Pathways for arachidonic acid mobilization in zymosan-stimulated mouse peritoneal macrophages. *Biochim. Biophys. Acta* 1136: 75–82.
10. Balsinde, J., B. Fernández, and J. A. Solís-Herruzo. 1994. Increased incorporation of arachidonic acid into phospholipids in zymosan-stimulated mouse peritoneal macrophages. *Eur. J. Biochem.* 221: 1013–1018.
11. Balsinde, J., and E. A. Dennis. 1996. The incorporation of arachidonic acid into triacylglycerol in P388D₁ macrophage-like cells. *Eur. J. Biochem.* 235: 480–485.
12. Balsinde, J., and E. A. Dennis. 1996. Distinct roles in signal transduction for each of the phospholipase A_2 enzymes present in P388D₁ macrophages. *J. Biol. Chem.* 271: 6758–6765.
13. Balsinde, J., I. D. Bianco, E. J. Ackermann, K. Conde-Frieboes, and E. A. Dennis. 1995. Inhibition of calcium-independent phospholipase A_2 prevents arachidonic acid incorporation and phospholipid remodeling in P388D₁ macrophages. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 92: 8527–8531.



**THE EICOSANOID
RESEARCH DIVISION**
VALLADOLID