

# **Roles de diferentes fosfolipasas A<sub>2</sub> en la producción de lisofosfolípidos aceptores para la incorporación y remodelación de ácidos grasos en fosfolípidos**

Jesús Balsinde, et al.

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

April 4, 2002

En este estudio se han investigado los lisofosfolípidos aceptores de ácido araquidónico (AA) y ácido eicosapentaenoico (EPA) en fosfolípidos de células U937. El AA se incorporó inicialmente en glicerofosfolípidos de colina (PC), mientras que el EPA lo hizo principalmente en glicerofosfolípidos de etanolamina (PE). El inhibidor de fosfolipasa A<sub>2</sub> independiente de calcio bromoenol lactona disminuyó tanto los niveles de lisofosfatidilcolina como la incorporación de AA en fosfolípidos. Sin embargo BEL tuvo poco efecto en la incorporación de EPA. La incorporación de Epa pero no de AA también fue inhibida por metil araquidonil fluorofosfonato sugiriendo un posible papel adicional para la fosfolipasa A<sub>2</sub> citosólica de grupo IV. En células activadas, AA y EPA no compiten entre sí para su incorporación, indicando que las vías para la incorporación de AA y EPA son distintas. El AA y EPA inicialmente incorporados en Pc se transfirieron a PE en un proceso que duró varias horas. La transferencia de AA y EPA de PC a PE no fue inhibida por el BEL, MAFP o LY311727, sugiriendo la posibilidad de la participación de una fosfolipasa A<sub>2</sub> no identificada. Un posible candidato podría ser una actividad independiente de calcio que, a diferencia de todas las actividades conocidas, es resistente a BEL y también a MAFP y LY311727. Esta actividad usa tanto PC como PE y por lo tanto es capaz de proporcionar aceptores del lisoPC y lisoPE para las reacciones de incorporación del ácido graso.

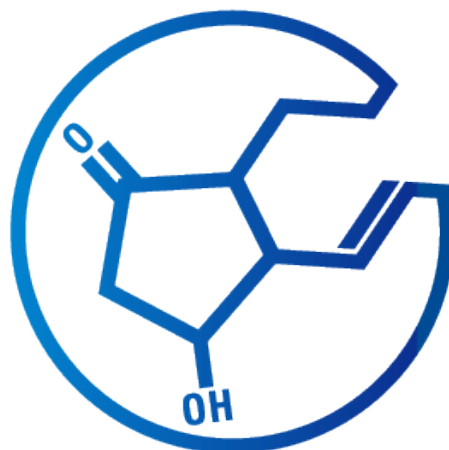
Financiación: Ministerio de Ciencia y Tecnología (BMC2001-2244)

## REFERENCES

1. Balsinde, J., M. A. Balboa, P. A. Insel, and E. A. Dennis. 1999. Regulation and inhibition of phospholipase A<sub>2</sub>. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 39: 175–189.
2. Winstead, M. V., J. Balsinde, and E. A. Dennis. 2000. Calcium-independent phospholipase A<sub>2</sub>: structure and function. *Biochim. Biophys. Acta* 1488: 28–39.
3. Balsinde, J., I. D. Bianco, E. J. Ackermann, K. Conde-Frieboes, and E. A. Dennis. 1995. Inhibition of calcium-independent phospholipase A<sub>2</sub> prevents arachidonic acid incorporation and phospholipid remodeling in P388D<sub>1</sub> macrophages. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 92: 8527–8531.
4. Balsinde, J., M. A. Balboa, and E. A. Dennis. 1997. Antisense inhibition of group VI Ca<sup>2+</sup>-independent phospholipase A<sub>2</sub> blocks phospholipid fatty acid remodeling in murine P388D<sub>1</sub> macrophages. *J. Biol. Chem.* 272: 29317–29321.
5. Diez, E., J. Balsinde, M. Aracil, and A. Schüller. 1987. Ethanol induces release of arachidonic acid but not synthesis of eicosanoids in mouse peritoneal macrophages. *Biochim. Biophys. Acta* 921: 82–89.

6. Balsinde, J., B. Fernández, and E. Diez. 1990. Regulation of arachidonic acid release in mouse peritoneal macrophages. The role of extracellular calcium and protein kinase C. *J. Immunol.* 144: 4298–4304.
7. Balsinde, J. 1993. Mechanism of arachidonic acid liberation in ethanol-treated mouse peritoneal macrophages. *Biochim. Biophys. Acta* 1169: 54–58.
8. Balsinde, J., E. Diez, and F. Mollinedo. 1991. Arachidonic acid release from diacylglycerol in human neutrophils. Translocation of diacylglycerol-deacylating enzyme activities from an intracellular pool to plasma membrane upon cell activation. *J. Biol. Chem.* 266: 15638–15643.
9. Balsinde, J., E. Diez, A. Schüller, and F. Mollinedo. 1988. Phospholipase A<sub>2</sub> activity in resting and activated human neutrophils. Substrate specificity, pH dependence, and subcellular localization. *J. Biol. Chem.* 263: 1929–1936.
10. Diez, E., J. Balsinde, and F. Mollinedo. 1990. Subcellular distribution of fatty acids, phospholipids and phospholipase A<sub>2</sub> in human neutrophils. *Biochim. Biophys. Acta* 1047: 83–89.
11. Fernández, B., J. A. Solís-Herruzo, and J. Balsinde. 1992. Mouse peritoneal macrophages contain an acylating system specific for twenty-carbon polyunsaturated fatty acids. A study with intact cells. *Eicosanoids* 5: 115–120.
12. 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.
13. 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.
14. Balsinde, J., B. Fernández, and J. A. Solís-Herruzo. 1994. Ethanol inhibits zymosan-stimulated eicosanoid production in mouse peritoneal macrophages. *Biochim. Biophys. Acta* 1210: 195–201.
15. Balsinde, J., and E. A. Dennis. 1996. The incorporation of arachidonic acid into triacylglycerol in P388D<sub>1</sub> macrophage-like cells. *Eur. J. Biochem.* 235: 480–485.
16. Balsinde, J., S. E. Barbour, I. D. Bianco, and E. A. Dennis. 1994. Arachidonic acid mobilization in P388D<sub>1</sub> macrophages is controlled by two distinct Ca<sup>2+</sup>-dependent phospholipase A<sub>2</sub> enzymes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91: 11060–11064.
17. Balsinde, J., and E. A. Dennis. 1996. Distinct roles in signal transduction for each of the phospholipase A<sub>2</sub> enzymes present in P388D<sub>1</sub> macrophages. *J. Biol. Chem.* 271: 6758–6765.
18. Balsinde, J., M.A. Balboa, and E.A. Dennis. 1998. Functional coupling between secretory phospholipase A<sub>2</sub> and cyclooxygenase-2 and its regulation by cytosolic group IV phospholipase A<sub>2</sub>. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 95 (1998) 7951–7956.
19. Balsinde, J., M. A. Balboa, and E. A. Dennis. 1997. Inflammatory activation of arachidonic acid signaling in murine P388D<sub>1</sub> macrophages via sphingomyelin synthesis. *J. Biol. Chem.* 272: 20373–20377.
20. Balsinde, J., M. A. Balboa, S. Yedgar, and E. A. Dennis. 2000. Group V phospholipase A<sub>2</sub>-mediated oleic acid mobilization in lipopolysaccharide-stimulated P388D<sub>1</sub> macrophages. *J. Biol. Chem.* 275: 4783–4786.
21. Balsinde, J., M. A. Balboa, and E. A. Dennis. 2000. Identification of a third pathway for arachidonic acid mobilization and prostaglandin production in activated P388D<sub>1</sub> macrophage-like cells. *J. Biol. Chem.* 275: 22544–22549.
22. Balboa, M. A., J. Balsinde, S. S. Jones, and E. A. Dennis. 1997. Identity between the Ca<sup>2+</sup>-independent phospholipase A<sub>2</sub> enzymes from P388D<sub>1</sub> macrophages and Chinese hamster ovary cells. *J. Biol. Chem.* 272: 8576–8580.
23. Balsinde, J., and E. A. Dennis. 1996. Bromoenol lactone inhibits magnesium-dependent phosphatidate phosphohydrolase and blocks triacylglycerol biosynthesis in mouse P388D<sub>1</sub> macrophages. *J. Biol. Chem.* 271: 31937–31941.
24. Balsinde, J., and E. A. Dennis. 1997. Function and inhibition of intracellular calcium-independent phospholipase A<sub>2</sub>. *J. Biol. Chem.* 272: 16069–16072.

25. Shinohara, H., M.A. Balboa, C.A. Johnson, J. Balsinde, and E.A. Dennis. 1999. Regulation of delayed prostaglandin production in activated P388D<sub>1</sub> macrophages by group IV cytosolic and group V secretory phospholipase A<sub>2</sub>s. *J. Biol. Chem.* 274:12263–12268.
26. Balsinde, J., H. Shinohara, L.J. Lefkowitz, C.A. Johnson, M.A. Balboa, and E.A. Dennis. 1999. Group V phospholipase A<sub>2</sub>-dependent induction of cyclooxygenase-2 in murine P388D<sub>1</sub> macrophages. *J. Biol. Chem.* 274: 25967–25970.
27. Balboa, M. A., J. Balsinde, and E. A. Dennis. 1998. Involvement of phosphatidate phosphohydrolase in arachidonic acid mobilization in human amnionic WISH cells. *J. Biol. Chem.* 273: 7684–7690.
28. Johnson, C. A., Balboa, M. A., J. Balsinde, and E. A. Dennis. 1999. Regulation of cyclooxygenase-2 expression by phosphatidate phosphohydrolase in human amnionic WISH cells. *J. Biol. Chem.* 274: 27689–27693.
29. Balsinde, J., M. A. Balboa, P. A. Insel, and E. A. Dennis. 1997. Differential regulation of phospholipase D and phospholipase A<sub>2</sub> by protein kinase C in P388D<sub>1</sub> macrophages. *Biochem. J.* 321: 805–809.



**THE EICOSANOID  
RESEARCH DIVISION**  
VALLADOLID