LIFE Science Hub
JOURNAL OF SCIENCE
EXPANDING KNOWLEDGE ABOUT NUTRITION AND HEALTH

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7269

cPLA2 è fosforilata e attivata dalla chinasi MAP - Revisione delle prove

D.ssa M. Mondini[1]

1 Biologa, Italy

1. ABSTRACT

Lo studio analizzato ha esaminato se la MAP chinasi, una famiglia di proteine che trasmette segnali dall'esterno all'interno della cellula, possa attivare la fosfolipasi A2 citosolica (cPLA2), un enzima che libera acido arachidonico dai fosfolipidi di membrana. Gli autori hanno osservato che la fosforilazione dell'enzima in corrispondenza della serina 505 aumenta la sua attività e che una mutazione che impedisce questa modifica riduce quasi completamente il rilascio di acido arachidonico dopo stimolazione cellulare.Nella "La scelta di Vivere in Salute o in Malattia" del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi, la pubblicazione contribuisce al passaggio secondo cui l'attivazione della via MAPK/ERK può favorire l'attivazione di cPLA2a e la mobilizzazione dell'acido arachidonico. Studi indipendenti sostengono il ruolo funzionale della serina 505, della membrana e del calcio intracellulare, ma mostrano anche che il controllo dell'enzima dipende dallo stimolo e dal tipo cellulare. La conclusione più prudente è quindi meccanicistica: il collegamento MAP chinasi–cPLA2–acido arachidonico è ben documentato in modelli sperimentali, mentre non dimostra da solo un effetto dell'insulina cronica o un esito infiammatorio nell'uomo.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

Published: November 23, 2026
Updated: November 23, 2026

DOI 10.5281/zenodo.24461431

MISSION

LIFE Science Hub – Journal of Science nasce con l'obiettivo di rendere accessibile il sapere scientifico senza rinunciare a rigore metodologico, qualità delle fonti e autorevolezza dei contenuti. La rivista promuove la diffusione della conoscenza nelle scienze della salute, della nutrizione, della medicina e della longevità, creando un ponte tra il mondo della ricerca e la società.

Attraverso articoli, revisioni, approfondimenti e contributi di esperti, il Journal valorizza la medicina e la scienza basate sulle evidenze, favorendo una corretta interpretazione dei dati scientifici e contrastando la disinformazione. Ogni contenuto è sviluppato con l'obiettivo di tradurre la complessità della ricerca in informazioni comprensibili, utili e applicabili, mantenendo intatti i principi di accuratezza, trasparenza e indipendenza scientifica.

Libera da condizionamenti politici, industriali e commerciali, la rivista si propone come uno spazio editoriale autorevole e indipendente, dedicato alla promozione della cultura scientifica, dell'aggiornamento professionale e della crescita della consapevolezza sanitaria nella popolazione.

2. STUDIO ANALIZZATO

La domanda di ricerca era se la MAP chinasi potesse modificare direttamente cPLA2 e se questa modifica fosse importante per il rilascio di acido arachidonico. L'ipotesi era biologicamente rilevante perché cPLA2 agisce come un enzima che rende disponibile l'acido arachidonico contenuto nelle membrane cellulari; questo lipide può poi essere utilizzato per produrre diversi mediatori biologicamente attivi, compresi alcuni mediatori dell'infiammazione.La pertinenza con il paragrafo del libro riguarda un segmento preciso della catena proposta: attivazione di una MAP chinasi fosforilazione di cPLA2 maggiore attività dell'enzima maggiore liberazione di acido arachidonico. La pubblicazione non ha valutato direttamente l'insulina, l'esposizione cronica a insulina, l'infiammazione sistemica o esiti clinici nell'uomo. Può quindi documentare un meccanismo cellulare, non l'intera catena fisiopatologica descritta nel paragrafo.

3. MATERIALI E METODI DELLO STUDIO ORIGINALE

Il materiale disponibile è il solo abstract. Lo studio ha combinato esperimenti biochimici e cellulari. Gli autori hanno valutato se cPLA2 fosse un substrato della MAP chinasi, cioè una proteina che può essere modificata da questo enzima mediante fosforilazione, l'aggiunta di un gruppo fosfato capace di modificarne il comportamento. Hanno quindi misurato l'attività enzimatica dopo fosforilazione e hanno identificato il sito principale della modifica, la serina 505.È stata inoltre prodotta una forma mutata di cPLA2 nella quale la serina 505 era sostituita con alanina, indicata come Ser-505 Ala. Questa sostituzione impediva la fosforilazione del sito da parte della MAP chinasi. Gli autori hanno poi confrontato il rilascio di arachidonato, cioè la forma ionizzata dell'acido arachidonico, nelle cellule integre dopo stimolazione con agonisti extracellulari. La numerosità degli esperimenti, il tipo esatto di cellule, i criteri di selezione, le concentrazioni impiegate, la durata delle incubazioni, gli specifici test statistici e i valori di significatività non sono riportati nel materiale disponibile.

4. RISULTATI

Il risultato centrale è che cPLA2 è stata riconosciuta come substrato della MAP chinasi. In termini semplici, la MAP chinasi poteva aggiungere un gruppo fosfato a cPLA2 e questa modifica aumentava l'attività catalitica dell'enzima, cioè la sua capacità di facilitare la liberazione di acido arachidonico dai fosfolipidi di membrana.Il sito identificato era la serina 505. Gli autori hanno rilevato che questo sito coincideva con il principale punto di fosforilazione osservato in cellule trattate con estere del forbolo, uno stimolante sperimentale della segnalazione cellulare. Quando la serina 505 veniva sostituita con alanina, la proteina mutata non era più un substrato della MAP chinasi. Nelle cellule integre, questa mutazione provocava un aumento assente o minimo del rilascio di arachidonato in risposta agli agonisti, rispetto al potenziamento osservato con l'enzima non mutato.L'abstract non riporta valori assoluti, percentuali di riduzione, numerosità, intervalli di confidenza o valori P. Non è quindi possibile quantificare con precisione l'ampiezza dell'effetto. Il dato che sostiene direttamente il paragrafo del libro è direzionale e chiaro: impedire la fosforilazione della serina 505 ha ridotto fortemente il rilascio di acido arachidonico indotto da stimoli extracellulari.

5. INTERPRETAZIONE

Il significato biologico del risultato è che cPLA2 non agisce semplicemente perché è presente nella cellula: può essere resa più efficiente da segnali intracellulari. La fosforilazione della serina 505 rappresenta una di queste regolazioni. In modo semplificato, il segnale della MAP chinasi può rendere cPLA2 più adatta a raggiungere o agire sulla membrana, dove sono presenti i fosfolipidi che contengono acido arachidonico.Il segmento documentato dalla pubblicazione è quindi MAP chinasi fosforilazione di cPLA2 alla serina 505 aumento dell'attività dell'enzima e del rilascio di acido arachidonico. Questa è una dimostrazione causale in modelli sperimentali, perché la mutazione del sito ha modificato il risultato biologico. Non dimostra però che ERK sia l'unica MAP chinasi coinvolta, che cPLA2 sia regolata soltanto dalla fosforilazione, né che il segnale insulinico cronico sia il principale attivatore dell'enzima in tutti i tessuti.La narrazione del

paragrafo richiede infatti anche altri passaggi: il calcio intracellulare favorisce il trasferimento di cPLA2 verso membrane adatte e la risposta complessiva varia in base allo stimolo. Per questo, il lavoro originale sostiene con precisione il ponte fra fosforilazione e mobilizzazione dell'acido arachidonico, ma non esaurisce la regolazione di cPLA2 né le sue conseguenze cliniche.

6. EVIDENZE INDIPENDENTI DI CONFERMA

Una conferma indipendente particolarmente vicina al risultato originale è arrivata da esperimenti con cPLA2 umana modificata in cellule HEK293. La sostituzione Ser505Ala ha ridotto l'affinità dell'enzima per membrane contenenti fosfatidilcolina, soprattutto a basse concentrazioni di calcio. Dopo stimolazione con ionomicina, le cellule che esprimevano cPLA2 normale o una variante che imitava la fosforilazione liberavano acido arachidonico, mentre la variante Ser505Ala mostrava poca liberazione e non raggiungeva adeguatamente la regione perinucleare. Questo studio conferma che la fosforilazione della serina 505 favorisce l'interazione stabile con la membrana e sostiene il passaggio fosforilazione accesso ai fosfolipidi rilascio di acido arachidonico. È una prova meccanicistica solida, ma ottenuta in cellule trasfettate e non in persone [1].Un secondo studio ha esaminato cellule muscolari lisce vascolari di coniglio stimolate con noradrenalina. La stimolazione ha aumentato prima la fosforilazione di cPLA2 alla serina 515 e successivamente l'attivazione di ERK1/2 e la fosforilazione alla serina 505. L'inibitore di ERK1/2 ha ridotto la fosforilazione alla serina 505; inoltre, la mutazione combinata Ser515Ala/Ser505Ala ha bloccato sia la fosforilazione di cPLA2 sia il rilascio di acido arachidonico. Il lavoro conferma che la componente ERK può contribuire alla fosforilazione della serina 505, ma mostra anche che un segnale a monte legato al calcio e alla chinasi CaMKII partecipa alla sequenza. La conferma è diretta per il modello vascolare studiato, ma non trasferibile automaticamente ad altri tessuti [2].Un terzo studio, condotto in cellule umane HEK, ha mostrato che la variante Ser505Ala raggiungeva più lentamente le membrane interne dopo aumento del calcio intracellulare o dei livelli di fosfatidilinositolo 4,5-bisfosfato, un lipide di membrana regolatorio. In quattro esperimenti, il rilascio di acido arachidonico della variante Ser505Ala era inferiore a quello della proteina normale in diverse condizioni di stimolazione, con differenze riportate come statisticamente significative. Questo conferma il passaggio del paragrafo secondo cui calcio, membrana e fosforilazione collaborano: il calcio non sostituisce necessariamente la fosforilazione della serina 505, ma agisce con essa per permettere una mobilizzazione efficace dell'acido arachidonico [3].

7. EVIDENZE DISCORDANTI

Un lavoro su macrofagi peritoneali murini ha confermato che cPLA2 è necessaria per il rilascio di acido arachidonico e per la produzione di eicosanoidi, mediatori lipidici derivati dall'acido arachidonico. Tuttavia, ha anche mostrato che la relazione fra ERK, fosforilazione della serina 505 e rilascio di acido arachidonico non è lineare in ogni condizione. ERK e p38 contribuivano alla fosforilazione della serina 505, ma l'inibizione di ERK riduceva il rilascio indotto da alcuni stimoli anche quando la fosforilazione della serina 505 rimaneva invariata. Al contrario, l'inibizione di ERK non riduceva il rilascio provocato dal solo ionoforo del calcio [4].Questa evidenza non nega il risultato dello studio originale. Indica piuttosto che, nei macrofagi e per specifici agonisti, ERK può influenzare il rilascio di acido arachidonico anche attraverso meccanismi aggiuntivi, probabilmente comprendenti regolazione della trascrizione e nuova sintesi proteica. Il limite della catena proposta nel libro è quindi la presentazione di MAPK/ERK come attivatore unico o universalmente principale: la regolazione di cPLA2 dipende dal tipo cellulare, dallo stimolo, dal calcio e da ulteriori vie di segnalazione.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabella riassume il contributo dello studio originale e delle pubblicazioni indipendenti alla specifica catena MAP chinasi–cPLA2–rilascio di acido arachidonico.

Quadro comparativo

Riferimento	Tipo di studio	Popolazione o modello	Risultato principale	Direzione dell'evidenza	Forza dell'evidenza
Studio originale	Cellulare e biochimico	Proteina cPLA2, mutagenesi del sito Ser-505 e cellule integre; dettagli completi non disponibili nell'abstract	La fosforilazione da parte della MAP chinasi aumenta l'attività di cPLA2; la mutazione Ser-505→Ala riduce drasticamente il rilascio di arachidonato indotto.	conferma diretta	moderata
[1]	Cellulare, biochimico e mutagenesi	cPLA2 umana e cellule HEK293 trasfettate	Ser505Ala riduce l'interazione con la membrana, la traslocazione cellulare e il rilascio di acido arachidonico; Ser505Glu conserva la funzione.	conferma diretta	moderata
[2]	Cellulare e mutagenesi	Cellule muscolari lisce vascolari di coniglio	La fosforilazione di ERK1/2 alla serina 505 contribuisce al rilascio di acido arachidonico; la doppia mutazione Ser515Ala/Ser505Ala lo blocca.	conferma diretta	moderata
[3]	Cellulare e imaging	Cellule umane HEK stabilmente trasfettate	Ser505Ala ritarda la traslocazione verso membrane interne e riduce il rilascio di acido arachidonico dopo stimoli che coinvolgono calcio o lipidi di membrana.	conferma indiretta	moderata

[4]	Cellulare e genetico	Macrofagi peritoneali murini, inclusi macrofagi privi di cPLA2	ERK contribuisce al rilascio di acido arachidonico, ma alcuni effetti persistono senza variazioni della fosforilazione Ser505 e dipendono dallo stimolo.	evidenza discordante	moderata

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONI

Lo studio originale sostiene in modo diretto che la fosforilazione di cPLA2 alla serina 505 da parte di una MAP chinasi aumenta la funzione dell'enzima e che la perdita di questo sito riduce il rilascio di acido arachidonico dopo stimolazione cellulare. Le evidenze indipendenti confermano che questa modifica favorisce l'interazione con le membrane, la traslocazione e la liberazione dell'acido arachidonico.

La narrazione è quindi ben sostenuta a livello meccanicistico per il tratto MAP chinasi–cPLA2–mobilizzazione lipidica. Rimane invece da validare, con studi appropriati nell'uomo, l'estensione della catena al segnale insulinico cronico, alla produzione effettiva di mediatori infiammatori in specifici tessuti e agli esiti clinici. La regolazione di cPLA2 è multifattoriale e non può essere ridotta a una sola via di segnalazione.

Aggiornato al 24/11/2026. Questo contenuto riflette una sintesi divulgativa delle evidenze scientifiche al momento della pubblicazione e non sostituisce il parere medico.

10. TRASPARENZA E RESPONSABILITÀ SCIENTIFICA

L'Intelligenza Artificiale è stata impiegata esclusivamente come strumento di supporto editoriale e documentale. Tutti i contenuti, le interpretazioni, le citazioni bibliografiche e le conclusioni sono stati verificati, revisionati e approvati dall'autore, che ne assume la piena responsabilità scientifica.

Il manoscritto è stato inoltre sottoposto a revisione tra pari (peer review) indipendente prima della pubblicazione.

Per garantire la massima trasparenza, la cronologia completa dell'articolo, comprensiva delle date di sottomissione, revisione, accettazione e pubblicazione, nonché delle informazioni sul processo di peer review, è disponibile nella pagina dedicata alla Storia dell'articolo.

11. RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

[1] **Mechanism of Group IVA Cytosolic Phospholipase A2 Activation by Phosphorylation**
Das et al., 2003
Journal of Biological Chemistry
DOI: https://doi.org/10.1074/jbc.M304897200

[2] **cPLA2 phosphorylation at serine-515 and serine-505 is required for arachidonic acid release in vascular smooth muscle cells**
Pavicevic et al., 2008
Journal of Lipid Research
DOI: https://doi.org/10.1194/jlr.M700419-JLR200

[3] **Phosphorylation of cPLA2a at Ser505 Is Necessary for Its Translocation to PtdInsP2-Enriched Membranes**
Casas et al., 2022
Molecules
DOI: https://doi.org/10.3390/molecules27072347

[4] **Cytosolic Phospholipase A2 Is Required for Macrophage Arachidonic Acid Release by Agonists That Do and Do Not Mobilize Calcium**
Gijón et al., 2000
Journal of Biological Chemistry
DOI: https://doi.org/10.1074/jbc.M908941199