

## EİKOSANOİDLERİN OMURGASIZLARDAKİ BİYOKİMYASAL FİZYOLOJİSİ

Ender İÇEN<sup>1</sup>, Kemal BÜYÜKGÜZEL<sup>1</sup>

### BIOCHEMICAL PHYSIOLOGY OF EICOSANOIDS IN INVERTEBRATES

**Summary:** Eicosanoids are biologically active compounds which are derivated from 20-carbon polyunsaturated fatty acids. They are synthesized by two different metabolic pathway including cyclooxygenase and lipoxygenase enzyme systems. In the first pathway, prostaglandins and tromboxanes which are termed as prostanoids are synthesized by cyclooxygenase. In the other pathway, leukotriens and lipoxins are synthesized by lipoxygenase. Eicosanoids are local hormones that act cell functions via specific reseptors on cell surface. These biologically active compounds are mostly present in mammalian tissue and body fluids. In addition to their crucial functions in vertebrates, including man, eicosanoids also play important roles in the physiological activities, such as reproduction, ion flux, signal transduction, immunity conferring, and even in predator-prey and host-parasites interaction in invertebrates.

**Key Words:** Eikosanoidler, omurgasızlar

**Özet:** Eikosanoidler, 20 karbonlu aşırı doymamış yağ asitlerinden sentezlenen biyolojik olarak aktif maddelerdir. Bunların sentezinde siklooksijenaz ve lipoksijenaz enzim sistemlerinin iş gördüğü iki farklı metabolik yol bulunur. Bu yollardan birincisinde siklooksijenaz enzim sistemi ile prostanoidler olarak bilinen prostaglandinler ve tromboksanlar diğerinde ise lipoksijenaz enzimi aracılığıyla lökotrienler ve lipoksinler sentezlenir. Eikosanoidler, hücre yüzeyindeki özel reseptörleri aracılığıyla hücrelerin faaliyetlerini etkileyen yerel hormonlardır. Biyolojik olarak aktif bu maddeler hemen hemen bütün memeli dokuları ve vücut sıvılarında bulunur. Eikosanoidler insanında dahil olduğu omurgalılarda çok önemli işlevlere sahip olmalarının yanında omurgasızlarda üreme, iyon taşınması, hormon aracılığıyla sinyal iletimi ve bağışıklığın sağlanması gibi fizyolojik olaylarda ve hatta predator-av ve konak-parazit etkileşiminde de çok önemli rollere sahiptir.

**Anahtar Kelimeler:** Eicosanoids, invertebrates

### GİRİŞ

Eikosanoid tanımı, ilk defa Corey ve arkadaşları (1) tarafından ortaya atılmış olup, eikopolienoik asitler olarak isimlendirilen, yirmi karbonlu aşırı doymamış yağ asitlerinin biyolojik olarak aktif lipid ve peptidolipid türevlerinin açıklanmasında kullanılır. Bu kelime yunan dilinde yirmi anlamına gelen "eico-sa" kelimesinden türemiş olup eikosanoidler biyosentezinde öncü molekül olan arakidonik asiti işaret etmektedir. Bunlar, acil ve yerel aktiflik için ihtiyaç duyulduğunda sentezlenip salınan güçlü düzenleyeci

biyomoleküllerdir. Yerel etkilerinden dolayı otokoidler olarak da isimlendirilir.

Eikosanoidler yapılarına göre; prostaglandinler (PG), tromboksanlar (TX), lökotrienler (LT) ve lipoksinler (LTX) olmak üzere dört ana gruba ayırmak mümkündür. Prostanoidler (PGI) ise prostaglandinlerin sentezi sırasında meydana getirilen bir ara üründür. Lipoksinler eikosanoidler önemli bir grubu olan hidroperoksieikosatetraenoik asit (HPETE), hidroksieikosatetraenoik asit (HETE)' ten itibaren sentezlenirler. Eikosanoidler nükleik asitler ve proteinler gibi yaşamın her aşamasında mevcut oluşu ve o-



murgasızlardan omurgalılara kadar birçok takımı temsil eden türlerde bulunuşu, bunların filogenetik açıdan önemli biyomoleküller olabileceğini gösterir. Bunlar biyolojik düzenin her aşamasında biyokimyasal, fizyolojik ve ekofizyolojik işlevlere sahiptirler. Eikosanooidlerin omurgalılar üzerindeki çalışmaları insanlar ile ilgili olup, bunların klinik önemi açısından günümüzde yapılan çalışmaların büyük bir çoğunluğu da bu doğrultuda yürütülmektedir. Ancak son yıllarda bakteriler, protozoonlar, mantarlar, algler, yüksek bitkiler, omurgasızlar ve omurgalı hayvanlar üzerindeki eikosanooidler ile ilgili çalışmalarda da önemli bir artış olmuştur (2). Biyolojik olarak aktif bu maddeler memeli dokuları ve vücut sıvılarının çoğunda bulunur ve buralarda önemli fizyolojik işlevlere sahiptir. Bunun yanında, bölgesel olarak bazı patofizyolojik etkiler de gösterirler. Memelilerde eikosanooidlerin önemi, yirminci yüzyılın başlarında yapılan fizyolojik çalışmalarla anlaşılmıştır. Eikosanooidler ile ilgili ilk çalışma Jappelli ve Scafa (3) tarafından yapılmış olup bu çalışma ile prostaglandinlerin önemi ortaya çıkarılmıştır. Araştırmacılar, köpek prostat bezinden elde edilen özütü, köpek ve tavşanlara enjekte ettiklerinde solunum sisteminin bozulduğunu ve kalp atış ritminin değiştiğini gözlemişlerdir. Daha sonra prostat bezinden salgılanan bu lipid türevi maddenin, prostaglandin olarak isimlendirilen ve eikosanooidlerin önemli bir grubu olduğu anlaşılmıştır. Prostaglandinler memelilerde düz kasların kasılması gibi normal fizyolojik olaylarda etkili olduğu kadar bölgesel bir yangı ve kızarıklık durumlarında ateş yükselmesi gibi patofizyolojik olaylara da sebep olabilir.

Bu moleküllerin saflaştırılması ve yapılarının belirlenmeye başlanması prostaglandinlerle ilgili çalışmaların artmasına sebep olmuştur. Bu çalışmaları, klinik ve biyolojik amaç için prostaglandinlerin ticari olarak üretimine yönelik tekniklerin geliştirilmesi izlemiştir. Mercan türü, *Plexaura homomella* (Esper) ile yapılan bir çalışma (4) prostaglandinlerin bu deniz omurgasızında yüksek miktarda bulunduğunu

ortaya çıkarmıştır. Prostaglandin kaynağı olması açısından bu mercan türünün önemi artmıştır. Prostaglandinlerin bu deniz omurgasızında fazla miktarda bulunduğu tespit edilmesi dikkatleri, diğer omurgasızlar üzerinde yoğunlaştırmıştır. Böylece prostaglandinlerin yüzden fazla omurgasız türünde bulunduğu tespit edilmiştir. Nomura ve Ogata (5) ilkel kordalılar, derisi dikenliler, yumuşakçalar, halkalı solucanlar, sölenreler ve eklembacaklılar gibi omurgasız canlıların çeşitli gruplarında prostaglandinlerin bulunduğunu gösterdiler. Omurgasızların geniş bir grubu olan böceklerden bir kene türü *Boophilus microplus*'un (Canestrini) tükrük bezinde ve diğer bazı kene türlerinin ise çeşitli dokularında prostaglandinler tespit edilmiştir (6). Prostaglandinlerin tümü ara bir molekül olan prostaglandin endoperoksit üzerinden sentezlenir. Biyosentez prostaglandin endoperoksit sintaz enzimi tarafından gerçekleştirilir. Morse ve arkadaşları (7) Karayip denizi ve Pasifik okyanusundan toplanan bir çok sölenre türünde bu enzimin aktifliğini gösterdiler. Daha sonra bazı ekinoderm türlerinde de bu enzimin aktifliği ortaya çıkarıldı (8). Prostaglandin endoperoksit sintaz enziminin en önemli aktivatörü hidroperoksi ve diperoкси serbest radikalleridir. Bu radikaller, hidrojen peroksitin suya ilave edilmesi ile kolayca oluşturulabilir. Bu yöntem deniz omurgasızlarından biyoteknolojik düzeyde prostaglandin elde edilmesinde yaygın olarak kullanılır (9). Günümüzde fazla miktarda prostaglandin üretimi için, deniz suyu bulunan yapay havuzlarda ıstıdye ve tatlı su karidesi gibi bazı deniz omurgasızlarının kültürü yapılmaktadır. Bu ortama hidrojen peroksit ilave edilerek hem prostaglandin sentezi artırılmakta hem de bu omurgasızların küme halinde yumurta bırakması sağlanmaktadır (10).

Seksenli yıllarda bazı böceklerin dişilerine enjekte edilen eikosanooidlerin, bırakılan yumurta sayısını artırması, bu maddelerin böceklerin üreme fizyolojisinde rol oynayabileceğini düşündürmüştür (11). Böylece çalışmalar dişi böceklerin üreme dokularında prostaglandin biyosentezinin yapıp yapılmadığı

yönünde yoğunlaştı. Bu konuda diğer bir düşünce ise çiftleşme sırasında erkek tarafından bu moleküllerin dişiye aktarıldığı şeklindeydi. Yapılan çalışmalar, döllenme olayı sırasında erkeğin spermatoforları ile aktarılan enzim kompleksi tarafından dişi bireyin üreme organlarında prostaglandinlerin sentezlendiğini ortaya çıkarmıştır (12). Tunaz ve ark. (13) ev kriketi *Acheta domesticus* (L.) testislerinde prostaglandin biyosentezinin yapıldığını *in vitro* şartlarda göstermiştir. Bu sonuçlar prostaglandinlerin erkek ve dişi böceklerin üreme fizyolojisindeki önemini açıkça ortaya koymaktadır. Son zamanlarda tütün boynuzlu kurdu *Manduca sexta* L. larvalarının besin kanalının orta bölmesinde (midgut) prostaglandin biyosentezinin yapıldığı ve bu sentezin daha çok hücrenin sitozolünde meydana geldiği tespit edilmiştir. Bu böceğin PGA/B<sub>2</sub>, PGD<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub> ve PGF<sub>2α</sub> tipi prostaglandinleri sentezleyebildiği gaz kromatografi-kütle spektrometrisi yöntemi ile onaylanmıştır (14). Bu çalışmada ayrıca *M. sexta* pupları, amerikan hamamböceği *Periplaneta americana* ve mısır koçan kurdu *Helicoverpa zea* erginlerinden elde edilen ortabağırsak (midgut) özütlerinde bu dört prostaglandin tipinin farklı oranlarda sentezlendiği ortaya çıkarılmıştır.

Çok sayıda omurgasız türünde tespit edilen prostaglandinlerin ve diğer eikosanoidlerin bu türlerde temel bazı fizyolojik olaylarda etkili olmaları beklenen bir gerçektir. Bu konuda henüz yeterince bilgiye sahip olmamamıza rağmen eikosanoidlerin omurgasızlarda genel olarak, üreme (15), iyon taşınması ve bağışıklığın sağlanması (16), sinyal iletimi (17), gibi fizyolojik olaylar ile, predatör-av ve konak-parazit etkileşiminde de çok önemli rollere sahip oldukları bilinir. Eikosanoidlerin çok ilkel takımlarda bile tespit edilmesi bu maddelerin omurgasızlardan omurgalılara kadar bir çok canlı grubundaki fizyolojik rolü ve klinik öneminin yanında filogenetik açıdan da önemli olduğunu düşündürmektedir. Bu yüzden eikosanoidler ile yapılan çalışmalar bunların moleküler biyolojisine de yönelmiştir. Prostaglandinlerin bitkilerdeki fizyolojik önemi açık değildir. Buna karşılık memelilerde prostaglandin sentezini engelleyen inhi-

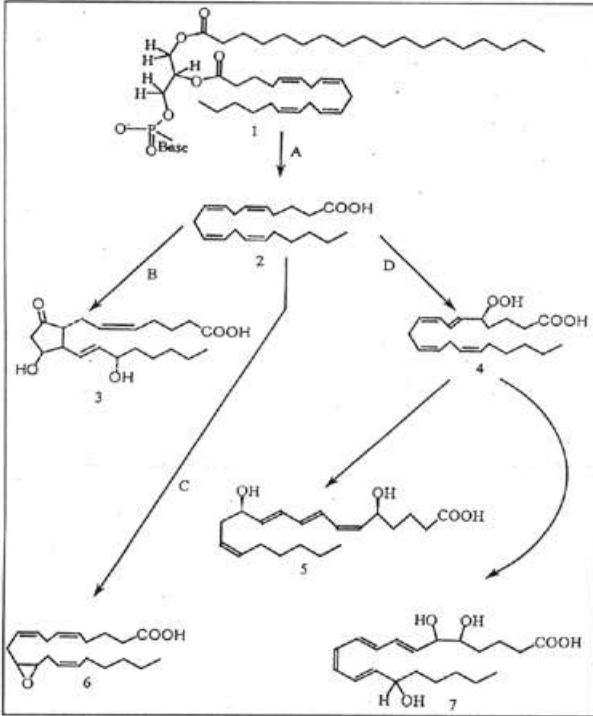
bitör maddelerin tohumuz bitkilerden dört mantar türünde büyüme önlediği ortaya çıkarılmıştır (18).

Eikosanoidlerin omurgaluların önemli bir grubu olan memelilerdeki biyokimyasal ve fizyolojik etkileri ile ilgili çok sayıda araştırma yapılmış olup bu konuda doyurucu bilgiler mevcuttur. Ancak, eikosanoidlerin omurgasız hayvanlardaki rolleri tam olarak bilinmemektedir. Eikosanoidlerin terminolojisi ve fizyolojik temelleri çeşitli memeli sistemleri ile yapılan çalışmaların sonucunda ortaya çıkarıldığından bu moleküllerin omurgasızlardaki fizyolojik işlevlerinin araştırılmasında ve tartışılmasında bu sistemler bir model olarak ele alınmıştır.

### EİKOSANOİDLERİN BİYOSENTEZİNİN MEMELİLERDEKİ TEMELİ

Çeşitli hormon ve hormon benzeri maddeler tarafından fosfolipaz A<sub>2</sub> enziminin uyarılması ile birçok memeli hücresinde zardaki fosfolipitlerin beta karbondaki aşırı doymamış yağ asitleri serbest hale geçirilir. Bu aşırı doymamış yağ asitleri eikosatrienoik asit (dihomo-γ-linoleik asit, C20:3n6), eikosatetraenoik asit (arakidonik asit, C20:4n6) ve eikosapentenoik asit, (C20:5n3) tir. Bunlar siklooksijenaz ve lipoksijenaz enzim sistemlerinin iş gördüğü iki farklı metabolik yol ile biyolojik olarak aktif moleküller olan farklı yapı ve fizyolojik etkilere sahip eikosanoidlere dönüştürülür (Şekil 1). Siklooksijenaz enzim sistemi, aşırı doymamış yağ asitlerinden itibaren prostaglandin ve tromboksanları sentezler. Lipoksijenaz enzim sistemi ise yağ asitlerini önce hidroperoksi- ve hidroksipolienoik yağ asitlerine daha sonra oluşan bu yağ asitlerini lipoksin ve lökotrienlere dönüştürür

Prostaglandinlerin biyosentezi, canlıların tümünde siklooksijenaz enzim sistemi ile birden fazla aşamada gerçekleşir. Bu enzim memelilerde daha çok mikrozomlarda bulunur. Memelilerin zar sistemlerinde (mikrozom) bulunan prostaglandin endoperoksit sintaz enzimi ile ilk aşamada prostaglandin endoperoksit adı verilen prostaglandin G<sub>2</sub> (PGG<sub>2</sub>) sentezlenir. Aynı enzim PGG<sub>2</sub>'den bir hidroksil grubunu kopararak



**Şekil 1.** Arakidonik asitten itibaren eikosanoid biyosentezindeki metabolik yollar

1. fosfolipit, 2. Serbest arakidonik asit, 3. Prostaglandin E<sub>2</sub> diğer postaglandinler ve tromboksanlar, 4. 5-hidroksi-eikosa-tetraenoik asit (5-HPETE), 5-HETE ve diğerleri, 5. Lökotrien B<sub>4</sub> ve diğer lökotrienler, 6. 11-12-epoksi-eikosa-trienoik asit (EET) ve diğerleri 7. Lipoksin A ve diğer lipoksinler A. fosfolipaz A<sub>2</sub>, B. Siklooksijenaz yolu ve ilgili enzim basamakları, C. sitokrom P-450 epoksijenaz yolu, D. lipoksijenaz yolu

PGH<sub>2</sub>'yi oluşturur. Prostaglandin sentezinde PGH<sub>2</sub> temel bir ara üründür. Daha sonraki aşamalar peroksidaz ve izomeraz enzimleri yardımıyla meydana gelir. Prostaglandinlerin memeli doku sistemlerinin çoğunda düz kasların kasılması (uterus, bağırsak ve kan damarı), hormonlara karşı hücrel cevabın hızlandırılması, böbreklerde iyon emiliminin düzenlenmesi ve midede sindirim asitinin salınması gibi birçok fizyolojik aktiviteden sorumlu olduğu bilinmektedir (15,19). Tromboksanlar (TX), zar sistemlerindeki tromboksan sintaz enzimi ile trombositlerde (kan pulcukları) sentezlenmektedir. Prostaglandin sentezinde ara ürün olan PGH<sub>2</sub>'den itibaren tromboksan sintaz

enzimi ile TXA<sub>2</sub> sentezlenmektedir. Bu tromboksan ürünü kan pulcuklarının kümeleşmesinden sorumludur. TXA<sub>2</sub> ve PGF<sub>2α</sub> birlikte akciğerlerdeki atardamarlarda ve özellikle toplar damarlarda daraltıcı etkiye sahiptir.

Lipoksijenaz yolunda ise ilk basamakta hidroperoksi yağ asitleri, peroksidaz enzimleri ve muhtemelen enzimatik olmayan reaksiyonlar ile hidroksi yağ asitlerine indirgenir. Lipoksijenaz reaksiyonları çeşitli lökositler, makrofajlar, monositler, akciğer ve dalak gibi savunma sisteminin hücre ve dokularında da gerçekleşir. Lipoksijenaz yoluyla sentezlenen lökotrienler tavşanların granüllü ve çok çekirdekli lökositleri üzerindeki çalışmalar sırasında tespit edilmiştir. Bunlar isimlerini yapısında bulunan üç adet çift bağdan almıştır. Lökotrienlerin biyosentezi lipoksijenaz enzimi ile 5-hidroperoksi-6, 8, 11, 14- eikosa-tetraenoik asit (5-HPETE) oluşumu ile başlar (15). Daha sonra dehidraz enzimi ile lökotrien A<sub>4</sub> (LTA<sub>4</sub>) oluşur. Lökotrienler, LTA<sub>4</sub>'den itibaren sentezlenme yollarına göre iki gruba ayrılırlar. Birinci grup glutathion-S-transferaz enzimi aracılığıyla sentezlenen LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, ve LTE<sub>4</sub>'dür. Diğeri ise hidrolaz enzimi etkisi ile oluşan LTB<sub>4</sub>'dür. Bazı araştırmacılar lökotrienlerin sıçan beyninde daha çok hipotalamus bölümünde bulunduğu ve bunların beyin hücrelerinde hormon salınmasından sorumlu olduklarını göstermiştir (20).

Lipoksinler, insan lökositleri tarafından üretilmekte olup dört çift bağdan oluşan karakteristik bir yapıya sahiptir. Lipoksinlerin oluşumundaki ilk ara ürün arakidonik asitten, 15-Lipoksijenaz enzimiyle sentezlenen 15-HPETE'dir. Bu ara ürün daha sonra 5-Lipoksijenaz enzimiyle lipoksinlere dönüştürülür.

Arakidonik asit, memelilerde lipoksijenaz enziminin en iyi bilinen substratıdır; bu yağ asidine, 5-, 8-, 9-, 11-, 12- ve 15- hidroksi-eikosa-tetraenoik asitleri (HETE) oluşturmak üzere çeşitli konumlarda oksijen eklenir. Lipoksijenaz ürünleri savunma sistemlerinin çeşitli doku ve hücrelerinde sentezlendiği bilin-

ektedir. Örneğin 5-, 9- ve 11-HETE, aşırı duyarlılık (anaflaksi) reaksiyonlarında meydana gelen kemokinez ve kemotaksi olayları ile bu reaksiyon bölgelerine eozonofil lökositlerin göç etmesini hızlandırır. Hidroperoksiieikosatetraenoik asitlerden itibaren sentezlenen lökotrienlerden özellikle LTC<sub>4</sub> ve LTD<sub>4</sub> damar iç yüzeyindeki epitelin kasılmasına sebep olarak kan hacmini azaltır ve damar dışına plazmanın sızmasını önler. Bu iki lökotrien türü anaflaksisinin etkisini azaltmada aşırı duyarlılık reaksiyonunun yavaşlatıcı bir maddesi (SRS-A) olarak görev yapar (1).

Eikosanoidlerin sentezindeki bu iki yolun dışında üçüncü bir yol ile epoksiieikosatrienoik asitler sentezlenir. Bu sentez yolu epoksijenaz yolu olarak isimlendirilmekte olup, burada sitokrom P-450 epoksijenaz enzim sistemi iş görmektedir (16).

Prostaglandin, tromboksan, lökotrien ve lipoksinlerden oluşan bu dört grup eikosanoid, hücre düzeyindeki temel fizyolojik olaylardan sorumludur. Prostaglandin D (PGD), PGE, PGF<sub>2α</sub>, PGI<sub>2</sub> ve TXA<sub>2</sub> ile ilişkili olan başlıca beş farklı prostaglandin reseptörü bulunur. Lökotrienler ile ilgili üç reseptörün bulunduğu bilinir. Bu reseptörlerin tümü G proteini ile ilişkilidir (19). PGD<sub>2</sub> ve PGI<sub>2</sub> adenil siklaz enzimini aktifleştirir. PGF<sub>2</sub> ve TXA<sub>2</sub> ise diaçilgliserol (DAG) ve inositol trifosfatı (IP<sub>3</sub>) serbest hale geçiren fosfolipaz C'yi aktifleştirir. Eikosanoidler memelilerin çeşitli sistemleri üzerindeki fizyolojik ve patolojik etkilerini bu sinyal iletilici yollardan biri aracılığı ile gösterirler. Bu moleküllerin fizyolojik etkileri arasında dolaşım sistemindeki damarların daralması ve genişlemesi, kan pulcuklarının kümeleşmesini etkileyerek kan akış hızının düzenlenmesi ve kanın pıhtılaşmasının sağlanması, böbreklerde idrar oluşumu ve atılımının düzenlenmesi, sindirim sisteminde mide kaslarının kasılması, mide mukusunun ve asit salgılanmasının kontrolü, bronşlardaki düz kaslarının kasılması, bronşların daralması, insan uterus kaslarının kasılması ve gevşemesi bilinir. Eikosanoidlerin sebep olduğu patolojik etkiler ise kusma, ishal, yüksek sıcaklık, düşük yapma, astıma sebep olabilen aşırı

duyarlılık reaksiyonlarının ortaya çıkması, tümör oluşumu, dokularda yangı ve kızarıklıktır. (28). Bu moleküllerin klinik açıdan önemli olmaları bu konudaki çalışmaları, öncü molekül olan arakidonik asit metabolizmasının düzenlenmesine ve eikosanoidlerin biyosentezini önleyen özel inhibitörlerin geliştirilmesine yöneltmiştir. En iyi bilinen ve memelilerde yaygın olarak kullanılan asetil salisilik asit (aspirin) siklooksijenaz enziminin bir inhibitörüdür. Bu madde etkisini, enzimin aktif merkezindeki serin amino asitine asetil grubunu ilave ederek gösterir. Aspirin (Bayer<sup>R</sup>) dışında, İndometasin (Indocin<sup>R</sup>), ibuprofen (Advil<sup>R</sup>) ve naproksin (Naprosyn<sup>R</sup>) gibi siklooksijenaz enziminin inhibitörleri günümüzde ağrı kesici ve yatıştırıcı ilaçların etken maddesi olarak kullanılır. Eskuletin ise memelilerde yaygın olarak kullanılan bir lipooksijenaz inhibitörüdür. Bu özel inhibitörlerin memelilerdeki etkileri bilinmesine rağmen bu konuda omurgasızlarla yapılan çalışmalar oldukça azdır. Ancak bu inhibitörlerin etkileri memeli türleri arasında bile farklılık göstermektedir. Yine de eikosanoidleri sentezleyen enzim sistemlerinin ve bunların inhibitörlerinin memelilerdeki fizyolojik işlevlerinin iyi bilinmesi, bu sistemlerin omurgasızlardaki fizyolojik etkilerinin ortaya çıkarılmasında ve değerlendirilmesinde araştırmacıları yönlendirmiştir. Bu yüzden çalışmanın diğer bölümlerinde daha çok eikosanoidlerin omurgasızlardaki fizyolojik etkileri üzerinde durulmuş ve zaman zaman başta memeliler olmak üzere omurgalılarıdaki sistemler ile karşılaştırılmıştır.

## EİKOSANOİDLERİN OMURGASIZLARDAKİ FİZYOLOJİK ROLLERİ

Memelilerdeki gibi omurgasızların çoğunda eikosanoid biyosentezi zar sistemlerinde ve sitoplazmada gerçekleşir. Omurgasızların büyük bir grubunu teşkil eden böcekler ile yapılan çalışmalar bunu açıkça desteklemiştir. Örneğin tütün kurdu *Manduca sexta*'nin hemositlerinde prostaglandin biyosentezi daha çok zar sistemlerinde (100000 g çöküntü) yapılır. Bu sentezden daha sonra sırayla sitoplazmadaki



(100000 g üst sıvı) ve mitokondrideki (11500 g çöktü) prostaglandin endoperoksit sintaz enzimi de belirli ölçülerde sorumludur. Buna karşılık lipoksijenaz enzim aktivitesi ise % 87'lik bir oran ile en yüksek düzeyde sitoplazmada görülmüştür (21).

Eikosanoitlerin omurgasızlardaki rolleri memelilerdeki kadar kesin ve net olarak aydınlatılmamasına rağmen yine de hayvanlar aleminin geniş bir bölümünü kapsayan bu canlılarda, ihmal edilemeyecek önemli görevlere sahiptirler. Bu moleküllerin omurgasızlardaki rollerinin hala tam olarak anlaşılabilmesi bazı sebeplere bağlıdır. Bunlardan birisi, memelilere göre çok küçük olan bu canlıların hücre ve dokularında eikosanoitlerin eser miktarda sentezlenmesidir. Diğerleri ise günümüzde kullandığımız en gelişmiş analiz cihazlarının bile bu düşük miktarları ayırmada çoğu zaman yetersiz kalmasıdır. Bu yüzden son zamanlarda gaz kromatografi-kütle spektrometri (GC-MS) ve daha hassas ayırma gücüne sahip olan sıvı kromatografi- kütle spektrometri (LC-MS) yöntemi ile çalışmalar hızla devam etmektedir.

### İyon Taşınması

Tatlı suda yaşayan, çift kabuklu bir midye türü *Ligumia subrostrata* sodyumun içeri alımını düzenlemek suretiyle bulunduğu su ortamına göre vücut sıvısının ozmotik konsantrasyonunu değiştirir (22). Bu çalışma PGE<sub>2</sub>'nin sodyum taşınmasının düzenlenmesinde rol oynadığını ortaya çıkarmıştır. Prostaglandin biyosentezini önleyen indometasinin bu midyeye enjekte edilmesiyle sodyum geçirgenliği artmıştır. Çeşitli siklooksijenaz inhibitörlerinin uygulandığı epitel hücrelerinde sodyum alımının, ayrıca inhibitörün dozuna bağlı olarak da arttığı görülmüştür. Buna karşılık, PGE<sub>2</sub> bu inhibitörlerle beraber hücrelere enjekte edildiğinde ise sodyum alımında artış görülmemiştir. Bu deneyler sonucunda PGE<sub>2</sub>'nin iyon alımını önleyici bir etkiye sahip olduğu anlaşılmıştır (23). Bu olayda aynı zamanda biyojenik bir amin olan 5-hidroksitriptamin ya da serotonin hormonunun adenil siklaz enzimini uyarması

sonucu halkasal AMP (cAMP) miktarının artması da önemli bir etkidir.

PGE<sub>2</sub>, bir deniz midyesi olan *Modiolus demissus*'da iyon taşınmasını düzenler (24). Bu midyenin solungaçları %25'lik hipoosmotik konsantrasyona sahip olan deniz suyunda 60 dakika bekletildiğinde ortama salınan PGE<sub>2</sub> miktarı 10 kat artmıştır. Bu durum solungaçlarda hipoosmotik strese karşı sentezlenen prostaglandin miktarının arttığını ve ortama salındığını gösterir. Freas ve Grollman (25) bu deniz midyesinin solungaçlarında ve diğer bazı organlarında PGA<sub>2</sub>'nin bağlanabileceği özel bölgelerin bulunduğunu göstermiştir. Omurgasızlardan bazı böcek türlerinde ise PGA<sub>2</sub> hücre içi protein reseptörlere bağlanarak bağışıklık sisteminden sorumlu proteinleri kodlayan genlerin faaliyetini düzenlemektedir (15).

Memelilerde prostaglandinlerin çoğu fizyolojik işlevlerini özel hücre reseptörleri aracılığıyla gerçekleştirir. Tavşanlarda PGA<sub>2</sub> böbrek epitel hücrelerinin zarında bulunan Na-K ATPaz enzimine bağlanarak sodyumun geri emilimini azaltır. İnsanlarda ise PGE<sub>2</sub> hücre yüzeyindeki özel reseptör proteinlere bağlanarak benzer etki gösterir (19).

### Vücut Sıcaklığının Düzenlenmesi

PGE<sub>1</sub>'in maymun, koyun, tavşan, kedi ve kobay gibi birçok memeli türünde enfeksiyonlara karşı vücut sıcaklığının yükselmesine sebep olduğu bilinmektedir (26). Vücut sıcaklığının artışına fizyolojik mekanizmaların dışındaki bazı davranışsal mekanizmalarda aracılık eder. Bu davranışsal mekanizmalar daha çok memelilerin dışındaki kurbağa, kertenkele ve bazı balık türleri gibi çeşitli omurgalılarda görülür (27).

Bakteriyel bir enfeksiyon durumunda suda yaşayan bazı omurgasızlar daha sıcak bölgelere hareket ederek davranışsal olarak vücut sıcaklıklarını yükseltirler. Tatlı su istakozu *Cambarus bartoni*'nin, bakteri süspansiyonu verildikten sonra böyle bir davranışsal mekanizma ile sıcaklığını 2°C arttırdığı

gözlenmiştir (28). Enfeksiyonlara karşı bu şekilde sıcaklığın artırılmasına PGE<sub>1</sub>'nin aracılık ettiği tespit edilmiştir. Bu istakoz türüne birey başına 50-500 mg'a kadar artan dozlarda PGE<sub>1</sub> enjekte edildiğinde vücut sıcaklığında 1 ile 3,5 °C arasında artış olduğu görülmüştür (29).

Deniz eklembacaklılarından Amerikan istakozu *Homarus americanus*, pembe karides *Penaeus duorarum*, ve yengeç *Limulus polyphemus*' a 100 mg PGE<sub>1</sub> enjekte edildiğinde bu omurgasızların vücut sıcaklıklarında 4°C'nin üzerinde bir artış olmuştur (30). Bu türlerin bakteriyel enfeksiyonlara karşı, vücut sıcaklıklarını arttırmalarının sebebi tam olarak bilinmemesine rağmen, bu davranışsal düzenlenme mekanizmasında prostaglandinlerin rolü olabileceği görülmüştür. Dolayısıyla prostaglandinlerin fizyolojik ekolojinin bu alanında önemli bir biyokimyasal aracı olarak görev yapabileceği ihtimali artmıştır.

### Yumurta Açılımı

Bir midye türü olan *Balanus balanoides*'de yumurta bırakma faaliyeti, yumurtaların yumurta kanalı aracılığıyla yardımcı bezler tarafından üretilen bir yumurta kesesine göç etmelerinden ibarettir. Sonunda olgunlaşan yumurtalar üzeri örtülü olan bir boşluğa bırakılır. Bu yumurtalar ilkbaharda alglerin çoğalmasına kadar açılmadan bekler (31). Alglerin ortaya çıkması ile yumurta açılımı arasındaki uyumluluğun, ilk zamanlar ergin midyelerin beslenmesindeki bir madde ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Ancak, bir prostaglandin sintaz inhibitörü olan aspirin ile yapılan çalışmalar yumurta açılımının bu inhibitör tarafından etkilenmediğini göstermiştir. Bu sonuca göre Clare ve ark. (31) midyedeki yumurta açılımına sebep olan bu maddenin prostaglandin benzeri bir madde olabileceğini düşünmüşlerdir. Daha sonraki çalışmalarda çok hassas olan gaz kromatografi-kütle spektrometri (GS-MS) yöntemi kullanılarak bu yumurta açılımı faktörünün bir prostaglandin olmadığı, bir eikosanoid türeviden olan 10,11,12- trihidroksi -5,8,11,17 eikosatetraenoik asit

olduğu ortaya çıkarılmıştır (32). Bu madde deniz omurgasızlarında bol miktarda bulunan ve 3. grup prostaglandinlerin öncüsü olan eikosapentaenoik asit (C20:5n3)'ten itibaren lipoksijenaz enzim sistemi ile sentezlenen bir üründür.

### Üreme

Prostaglandinlerin tatlı su salyangozu *Helisoma durgii*'de yumurta üretimini uyardığı bilinmektedir (33). PGE<sub>2</sub>'nin semen sıvısına benzer viskos bir sıvı ile dişinin genital açıklığına uygulanması, yumurta üretiminde uzun süreli bir artışa sebep olmuştur. Döllenen salyangozlara 25, 50 ve 100 ng dozlarında PGE<sub>2</sub>'nin uygulanmasından 4 hafta sonra sırasıyla hayvan başına düşen toplam yumurta üretimi 200, 425 ve 650'ye ulaşmıştır. Döllenen ve döllenmiş salyangozların ovotestis, seminal kese, bursa copulatriks ve otosel bezi gibi üreme ile ilgili çeşitli dokularının prostaglandin sentezleme aktifliğine sahip olduğu in vitro şartlarda gösterilmiştir. Ovotestiste, PGA<sub>2</sub> sentezinin arttığı, PGE<sub>2</sub> sentezinin düştüğü görülürken, PGF<sub>2α</sub> sentezinde önemli bir değişiklik olmamıştır. Elde edilen bu sonuçlar prostaglandinlerin bu salyangoz türünün üremesi üzerinde önemli role sahip olduğunu açıkça göstermiştir. Diğer bir salyangoz türü *Lymnaea stagnalis*'in (34) yardımcı üreme bezleri tarafından da prostaglandin biyosentezi gerçekleştirilir. Diğer taraftan, prostaglandinler kabuklu bir deniz hayvanı olan *Haliotis refescens* ve bir midye türü *Mytilus californianus*'un yumurtalarının küme halinde bırakılmasını uyarır.

### Yumurta Olgunlaşması

Deniz yıldızının yumurta hücreleri birinci mayozun profazına ulaştıktan sonra yumurtlama periyoduna kadar hücre bölünmesi olmaksızın bekler. Mayozun yeniden başlaması, folikül hücreleri tarafından üretilen 1-metil adenin hormonu ile uyarılır. Yumurta hücreleri hormon tarafından uyarıldığında döllenmeye hazır olgun bir hücre oluşturmak üzere gelişimini tamamlar. *Asterias*



*rubens*, *Marthosterius glacialis* ve *Luidia ciliaris* gibi üç farklı deniz yıldızı türünde arakidonik asit ve eikosapentaenoik asit yumurtaların olgunlaşmasını uyarır (35). Aşırı doymamış yağ asitleri ile uyarılan olgunlaşma sadece bu iki yağ asidine özgüdür. Folikül hücrelerinden salınan hormon muhtemelen aşırı doymamış yağ asitlerinin serbest kalmasına ve böylece eikosanoidlere dönüşümüne sebep olur. Memelilerde fosfolipaz A<sub>2</sub> inhibitörü olan quinakrin ve bromofenasil bromitin, 1-metil adenin hormonunun yumurta olgunlaşmasını uyarıcı etkisini ortadan kaldırdığı tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalar, bazı prostaglandinlerin yumurta olgunlaşmasını uyarmadığını ve denenen bazı prostaglandin sentezi inhibitörlerinin ise olgunlaşmayı önlemediğini göstermiştir. Buna karşılık memelilerdeki bazı lipoksijenaz inhibitörleri ise deniz yıldızı yumurtalarının olgunlaşmasını önlemiştir. Bu sonuçtan yola çıkarak arakidonik asitin lipoksijenaz ürünleri olan 12- ve 15-hidroksieikosatetraenoik asit (HETE) ve hidroperoksieikosatetraenoik asit (HPETE) ile yapılan denemelerde yumurtaların olgunlaştığı gözlenmiştir (36). Böylece deniz yıldızının yumurtalarının olgunlaşmasında lipoksijenaz ürünlerinin etkili olduğu ortaya çıkarılmıştır.

### Predatör-Av Etkileşimi

Bir mercan türü olan *Plexaura homomella*'da prostaglandin miktarının oldukça yüksek olması (% 8) sebebiyle bu türün ticari amaçla prostaglandin kaynağı olarak kullanıldığı bilinmektedir. Bu türde yüksek miktarda bulunan prostaglandinin, mercan ile beslenen balıklara karşı kimyasal bir savunma görevi gördüğü ileri sürülmüştür. Çünkü besin ile alınan prostaglandinlerin doğrudan mide ile teması insan ve birçok omurgalıda kusmaya sebep olur. Bu durum, deniz omurgasızlarının yüksek oranda sentezledikleri prostaglandinleri kendilerini diğer canlılardan korumak için bir biyolojik silah olarak kullandıklarını açıkça desteklemektedir (16).

### Konak-Parazit Etkileşimi

Endoparazitik bir kan paraziti olan *Schistosoma mansoni*'nin (Sombon) yumurtaları memelilerin idrar ve dışkısı ile atıldıktan sonra larval gelişimleri ara konakları olan su salyangozunda tamamlanmaktadır. Salyangozlardan ayrılan bu larvalar, cercaria olarak isimlendirilen serbest yüzen larval forma dönüşürler. Daha sonra bu larvalar derideki çizik yada yaralardan içme suyuyla veya içinde bulunulan havuz ve göl suyundan memeli konaklarına tekrar bulaşır (37). Derideki epitel hücrelerinin zar lipitleri, bu larvaların girişinde uyarıcı bir etkiye sahiptir (38). Bu lipitler arasında özellikle aşırı doymamış yağ asitlerinin larvaların deriden içeri girmesini uyarmada daha etkili olduğu görülmüştür (39). Çeşitli çalışmaların sonuçları hazırlanan yapay zarların merkezindeki birden fazla çift bağ içeren bazı aşırı doymamış yağ asitlerinin larvaları çektiğini ancak tek çift bağ içeren doymamış yağ asitlerinin böyle bir etkiye sahip olmadığını göstermiştir. Daha sonra Fusco ve arkadaşları (40) *Schistosoma mansoni* larvalarının insan derisine girebilmesi için ilk olarak aşırı doymamış yağ asitlerinden itibaren bazı eikosanoidlerin sentezlenmesi gerektiğini açıklamışlardır. Bu araştırmacılar bazı prostaglandinlerin kan damarlarının geçirgenliğini artırarak parazit larvalarının kan dolaşımına kolayca girişini sağladığını ifade etmişlerdir. Diğer taraftan, malarya paraziti *Plasmodium falciparum*'un (Welch) PGD<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2α</sub> üreterek bunları bulunduğu ortama salgıladığı gösterilmiştir. İnsanın kan hücrelerinde gelişimleri tamamlanan malarya parazitinin, trofozoit ve şizont evrelerinde bu prostaglandinlerin bol miktarda üretilmesi, bu maddelerin sıtma hastalığının klinik belirtilerinden sorumlu olabileceğini göstermektedir (41)

Eikosanoidler gelişimlerini konakları üzerinde sürekli kan emerek tamamlayan keneler gibi çeşitli ektoparazitlerin konakları ile etkileşiminde önemli role sahiptir. Keneler, kan emmeyi kolaylaştırmak amacıyla damarları genişletmek üzere tükrük bezlerinden çeşitli prostaglandinleri salgırlar. Bir kene



türü *Amblyomma americanum* (L.) tarafından üretilen prostaglandinlerden, özellikle PGE<sub>2</sub> savunma hücreleri olan makrofajların ve nötrofil lökositlerin aktifleşmesini ve damar dışına çıkmasını önler. PGI<sub>2</sub> ise mast hücrelerinden enzim salgılanmasını önleyerek hücresel bağışıklık sistemini devre dışı bırakır (42). Böylece prostaglandinler ektoparazitlerin konakları ile etkileşiminde, konağın bağışıklık sistemini basıkılayıcı ajanlar olarak görev yapmaktadır.

### Hücresel Savunma

Eikosanoidler böceklerde bakteriyel enfeksiyonlara karşı hücresel savunma reaksiyonlarına, ve bunun sonucunda da nodül adı verilen bir çeşit hücre kümeleşmesine aracılık eder. Nodül oluşumu böceklerde ve diğer omurgasızlarda enfeksiyonun ileri aşamalarında oluşan ve çok sayıda bakteriyi temizleyen en önemli bir hücresel savunma reaksiyonudur. Nodül oluşumu başlangıçta hemositlerin kümeleşmesiyle başlayan oldukça karışık bir olaydır. Bakteriler bu hücre kümeleri arasına hapsedilerek memelilerde görülen benzer kemotaksi olayı ile diğer hemositlerin de bir araya gelmesi sonucu kümeleşme büyür. Kümeleşmenin gittikçe büyümesi ile organların duvarlarında ve bazı dokularda yaklaşık 0,1 mm çapında koyu renkli, nodül ismi verilen melaninleşmiş yapılar oluşur (43).

### Hücre Kümeleşmesi

Rich ve arkadaşları (44) deniz süngeri *Microcione prolifera*'da LTB<sub>4</sub>'ün uygulanan dozuna bağlı olarak hızlı bir hücre kümeleşmesinin oluştuğunu göstermiştir. Bu kümeleşme olayında aynı zamanda kalsiyum iyonunda etkili olmaktadır. Daha sonraları inhibitörler ile yapılan çalışmalar prostaglandinlerin de lökotrienler ile birlikte hücre kümeleşmesinde etkili olduğunu ortaya çıkarmıştır. Lökotrien B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>), prostaglandin sentezini uyarır ve sentezlenen prostaglandin ile birlikte hücre kümeleşmesi gerçekleştirilir.

### Çiftleşme Feromonu

İki balık türünde PGF<sub>2α</sub> ve metabolitlerinin yumurtlama sonrasında çiftleşme feromonu olarak rol oynadığı bilinir. Altın balığının dişileri yumurtladıktan sonra suya F grubu prostaglandinleri salgılayarak, erkek bireylerin bu yumurtalar üzerine spermelerini bırakmasını uyarır (45). Çopra balığı *Misgurnus anguillicaudatus* ise çiftleşme feromonu olarak 13,14-dehidro-15-keto-PGF<sub>2α</sub>'yı salgılar. Bu metabolit aynı zamanda erkek balığın dişi balığa karşı çiftleşme davranışının oluşmasını sağlar (46). Günümüzde F grubu prostaglandinlerin omurgalılarından birçok balık türünde çiftleşme feromonu olarak görev yaptığı bilinmektedir. Prostaglandinlerin omurgasızlarda feromon olarak rol onayıp oynamadığı henüz bilinmemesine rağmen bunlar daha önce de belirtildiği gibi yumuşakçalardan iki türde yumurta bırakmayı uyarmaktadır (7).

### Yumurta Bırakma Davranışı

Prostaglandinlerin böceklerin üreme fizyolojisinde önemli görevler üstlenebileceği görüşü böceklerin üremesi ile ilgili dokularında bu moleküllerin sentezinin ortaya çıkarılması ile önem kazanmıştır. Prostaglandinlerin en iyi bilinen fizyolojik rolü, tarla kriket'i *Teleogryllus commodus*'da (Walker) yumurta bırakma davranışının uyarılmasıdır. Dölllenme sırasında siklooksijenaz enzimi erkek bireyin spermatoforu ile dişinin genital organına aktarılır. Daha sonra bu spermatofor dişinin spermatokasına göç eder. Çiftleşmeden hemen sonra dişilerin spermatokasında arakidonik asit prostaglandinlere dönüştürülür. Spermatokada oluşan prostaglandinin yumurta bırakma davranışını hangi fizyolojik mekanizma ile uyardığı bilinmemektedir. PGE<sub>2</sub> ile ilgili gözlemler *T. commodus* da (12) bu prostaglandinin yumurta kanalındaki kasların kasılmasını uyaramadığını göstermiştir. Bu gözlemler yumurta bırakma davranışının, çevresel sinir sisteminden ziyade merkezi sinir sistemi tarafından yönetilen karışık bir işlev olduğunu ortaya çıkarmıştır. Böylece



prostaglandinlerin, yumurta bırakımında merkezi sinir sistemi aracılığıyla etkili olabileceği düşünülmüştür. Stanley-Samuels ve arkadaşları (11) denedikleri birçok eikosanoid çeşidi arasında E grubu prostaglandinlerin yüksek oranda yumurta bırakma aktivitesine sahip olduğunu bulmuşlardır. Prostaglandinlerin A, B, D ve F grupları E grubuna göre daha az etkiye sahip iken 15-HETE ve prostasiklinler gibi temel prostaglandin yapısında olmayan moleküller yumurta bırakma davranışında etkisizdir. En yüksek oranda yumurta bırakımı, PGE<sub>2</sub>'nin bir ara metaboliti olan 15-keto-PGE<sub>2</sub> tarafından gerçekleştirilmiştir.

Memeli sistemlerinde 15-keto-PGE<sub>2</sub>, prostaglandin dehidrojenaz enziminin etkisiyle büyük oranda akciğerde, karaciğer ve böbrekte de düşük oranda oluşur. Memeli sistemlerinde biyolojik olarak inaktif olan böyle bir maddenin yumurta bırakma davranışını önemli derecede uyarması, omurgalı ve omurgasızların karşılaştırmalı biyokimyası ve fizyolojisinde önemli bir noktayı işaret etmektedir. Örneğin memelilerdeki siklooksijenaz aktivitesini önleyen birçok madde benzer bir şekilde omurgasızlardaki enzimin aktivitesini de önlemektedir. Eikosanoidlerin memelilerdeki biyokimyasal fizyolojisi omurgasız sistemlerdeki çalışmalarda önemli ve aynı zamanda yararlı olacağı gibi bu iki sistem arasında temel bazı farklılıkların bulunması da beklenen bir durumdur.

Gelecekte yapılacak çalışmalar eikosanoidlerin omurgasızlardaki bilinmeyen diğer rolleri ile birlikte, bunların biyokimyasal ve fizyolojik işlevlerinin moleküler düzeyde incelenmesi, hücresel detaylarının ortaya çıkarılmasını ve diğer biyolojik sistemlerdeki rollerinin de belirlenmesini içermektedir.

#### KAYNAKLAR

1. Corey, E.J., Albright, J.O., Barton, A.E., and Hashimoto, S. (1980) Chemical and enzymic syntheses of 5-HPETE, a key biological precursor of slow-reacting substance of anaphylaxis (SRS) and 5-HETE. *J. Am. Chem. Soc.* 102, 1435-1436.
2. Howard, R.W., and Stanley, D.W. (1999) The tie that binds: eicosanoids in invertebrate biology. *Ann. Entomol. Soc. Am.* 92, 880-890.
3. Jappelli, G., and Scafa, G.M. (1906) Sur les effets des injections intraveineuses d'extrait Prostatique du chein. *Archiv. Italiano Biol.* 45, 165-189.
4. Weinhemier, A.J., and Spraggins, R.L. (1969) The occurrence of two new prostaglandin derivatives (15-epi-PGA<sub>2</sub> and its acetate methyl ester) in the gorgonian *Plexaura homomalla*: chemistry of coelenterates XV. *Tetrahedron Lett.* 59, 5185-5188.
5. Nomura, T., and Ogata, H. (1976) Distribution of prostaglandins in the animal kingdom. *Biochim. Biophys. Acta* 431, 127-131.
6. Sauer, J.R., Bowman, A.S., Shipley, M.M., Gengler, C.L., Surdick, M.R., McSwain, J.L. C., Essenberg, L.R.C., and Dillwith, J.W. (1993) Arachidonate metabolism in tick salivary glands. In D.W. Stanley-Samuels and D.R. Neson (eds.), *Insect lipids: Chemistry and biology*, pp. 99-138. University of Nebraska Press, Lincoln, Nebraska.
7. Morse, D.E., Kayne, M., Tidyman, M., and Anderson, S. (1978) Capacity for biosynthesis of Prostaglandin-related compounds: distribution and properties of the rate-limiting enzyme in hydrocorals, gorgonians, and other coelenterates of the Caribbean and Pacific. *Biol. Bull.* 154, 440-452.
8. Korotchenko, O.D., Mishchenko, T.Y.A., and Isay, S.V. (1983) Prostaglandins of Japan Sea Invertebrates-I. The quantitation of group B prostaglandins in eichinoderms. *Comp. Biochem. Physiol.* 74C, 85-88.
9. Morse, D.E., Duncan, H., Hooker, N., and Morse, A. (1977) Hydrogen peroxide induces spawning in mollusks, with activation of prostaglandin endoperoxide synthetase. *Science*, 196, 298-300.
10. Barnum, R.S. (1998) *Biotechnology: An introduction*. Wadsworth Publishing Company, Belmont, Canada
11. Stanley-Samuels, D.W., Peloquin, J.J., and Loher, W. (1986) Egg-laying in response to prostaglandin injections in *Teleogryllus commodus*. *Physiol. Entomol.* 11, 213-219.
12. Loher, W. (1984) Behavioral and physiological changes in cricket-female after mating. Pp. 189-201 in *Adv. in invertebrate Reproduction*, Vol. 3, W.

- Engle, W. H. Clark, Jr., A Fischer, P. J. W. Olive, and D. F. Nent, eds. Elsevier, Amsterdam.
13. Tunaz, H., Büyükgüzel, K., and Stanley, D.W. (2002) Prostaglandin biosynthesis by testes of the cricket, *Acheta domesticus*. Arch. Insect Biochem. Physiol. (In press).
  14. Büyükgüzel, K., Tunaz, H., Putnam, S.M., and Stanley, D. (2001) Prostaglandin biosynthesis by midgut tissue isolated from the tobacco hornworm, *Manduca sexta*. Insect Biochem. Mol. Biol., 32(4),435-443.
  15. Stanley, D.W., and Miller, J.S. (1998) Eicosanoids in animal reproduction: what can we learn from invertebrates in: Rowley, A. F., Kuhn, H., Schewe, T. (Eds.), Eicosanoids and Related Compounds in Plants and Animals. Portland Press, pp. 183-196.
  16. Stanley, D.W. (2000) Eicosanoids in Invertebrate Signal Transduction System. Princeton University Press, Princeton, NJ.
  17. Ali, I., and Steele, J.E. (1997) Evidence that free fatty acids in trophocytes of *Periplaneta americana* fat body may be regulated by the activity of phospholipase A<sub>2</sub> and cyclooxygenase. Insect Biochem. Mol. Biol. 27, 681-692.
  18. Kerwin, J.L., Simmons, C.A., and Washino, R.K. (1986) Eicosanoid regulation of oosporogenesis by *Lagenidium giganteum*. Prostaglandins Leukotrienes Med. 23, 173-178.
  19. Breyer, M.D., and Breyer, R.M. (2000) Prostaglandin E receptors and the kidney. Am.J. Physiol. Renal. Physiol. 279 (1), F12-23.
  20. Lindgren, J.A., Hultihg, A.L., Hokfelt, T., Dahlen, S.E., Eneroth, P., Werner, S., Patrono, C., and Samuelsson, B. (1985) Occurrence of leukotrienes in rat brain: evidence for a neuroendocrine role of leukotriene C<sub>4</sub>. Pp. 17-26 in Prostaglandins, leukotrienes and lipoxins, J. Martyn Baileyed. Plenum Press, New York.
  21. Stanley, D.W., and Howard, R.W. (1998) The biology of prostaglandins and related eicosanoids in invertebrates: cellular, organismal and ecological action. Am. Zool. 38, 369-381.
  22. Dietz, T.H. (1979) Uptake of sodium and chloride by freshwater mussels. Can. J. Zool. 57, 156-160.
  23. Santsing, D.G., and Dietz, T.H. (1983) Modification of sodium transport in freshwater mussels by prostaglandins, cyclic AMP and 5-hydroxytryptamine: effects of prostaglandin synthesis. Comp. Biochem. Physiol. 76C, 285-290.
  24. Freas, W., and Grollman, S. (1980) Ionic and osmotic influences on prostaglandins release from the gill tissue of a marine bivalve, *Modiolus demissus*. J. Exp. Biol. 84,169-185.
  25. Freas, W., and Grollman, S. (1981) Uptake and binding of prostaglandins in marine bilvalve, *Modiolus demissus*. J. Exp. Zool. 216, 225-233.
  26. Stanley- Samuelson, D.W. (1987) Physiological roles of prostaglandins and other eicosanoids in invertebrates. Biol. Bull. 173, 92-109.
  27. Reynolds, W.W., Casterlin, M.E., and Covert, J.B. (1976) Behavioural fever in teleost fishes. Nature 259, 41-42.
  28. Casterlin, M.E., and Reynolds, W.W. (1977) Behavioral fever in crayfish. *Hydrobiologia* 56, 99-101.
  29. Casterlin, M.E., and Reynolds, W.W. (1978) Prostaglandin E<sub>1</sub> fever in the crayfish *Cambarus bartoni*. Pharmac. Biochem. Behav. 9, 593-595.
  30. Casterlin, M.E., and Reynolds, W.W. (1979) Fever induced in marine arthropods by prostaglandin E<sub>1</sub>. Life Sci. 25,1601-1604.
  31. Clare, A.S., Walker, G., Holland, D.L., and Crisp, D.J (1985) The hatching substance of the barnacle, *Balanus balanoides* (L.). Proc. R. Soc. Lond. B 224, 131-147.
  32. Holland, D.L., East, J., Gibson, K.H., Clayton, E., and Oldfield, A. (1985) Identification of the hatching factor of the barnacle *Balanus balanoides* as the novel eicosanoid 10,11,12-trihydroxy-5,8,14,17-eicosatetraenoic acid. Prostaglandins 29,1021-1029.
  33. Kunigelis, S.C., and Saleuddin, A.S.M. (1986) Reproduction in the freshwater gastropod, *Helisoma*: involvement of prostaglandin in egg production. Int. J. Invert. Reprod. Dev. 10, 159-167.
  34. Clare, A.S., Van Elk, R., and Feyen, J.H.M. 1986. Eicosanoids: their biosynthesis in accessory sex organs of *Lymnaea stagnalis* (L.). Int. J. Invert. Reprod. Dev. 10, 125-131.
  35. Meijer, L., Guerrier, P., and Maclouf, J. (1984) Aracidonic acid, 12- and 15-hydroxyeicosatetraenoic acids, eicosapentaenoic acid, and phospholipase A<sub>2</sub> induce starfish oocyte maturation. Dev. Biol. 106, 368-378.
  36. Meijer, L., Maclouf, J., and Bryant, R.W. (1986) Aracidonic acid metabolism in starfish oocyte. Dev. Biol. 114, 22-23.



37. Salafsky, B., Wang, Y-S., Kevin, M.B., Hill, H., and Fusco, A.C. (1984) The role of prostaglandins in cercarial (*schistosoma mansoni*) response to free fatty acids. *J. Parasitol.* 70, 584-591.
38. Stirewalt, M.A. (1971) Penetration stimuli for schistosome cercariae. Pp. 1-23 in *Aspects of the Biology of Symbiosis*, T.C. Cheng, ed. University Park Press, Baltimore.
39. Austin, E.G., Stirewalt, M.A., and Danziger, R.E. (1972) *Schistosoma mansoni*: stimulatory effect of rat skin lipid fractions on cercarial penetration behavior. *Exp. Parasitol.* 31, 217-224.
40. Fusco, A.C., Salafsky, B., and Kevin, M.B. (1985) *Schistosoma mansoni* : eicosanoid production by cercariae. *Exp. Parasitol.* 59, 44-50.
41. Kubata, B.K., Eguchi, N., Urade, Y., Yamashita, K., Horii, T., and Hayaishi, O. (1998) Evidence of prostaglandin production by the human malaria parasite, *Plasmodium falciparum*. *South Afr. J. Sci.* 94, 285-286.
42. Pediphotla, V.K., Sauer, J.R., and Stanley-Samuelson, D.W. (1997) Prostaglandin biosynthesis by salivary glands isolated from the lone star tick, *Amblyomma americanum*. *Insect Biochem. Mol. Biol.* 27, 255-261.
43. Tunaz, H., Bedick, J.C., Miller, J.S., Hoback, W.W., Rana, R.L., and Stanley, D.W. (1999) Eicosanoids mediate nodulation reactions to bacterial infections in adults of two 17-year periodical cicadas, *Magicada septendecim* and *M. cassini*. *J. Insect Physiol.* 45, 923-931.
44. Rich, A.M., Weissmann, G., Anderson, C., Vossball, I., Haines, K.A., Humphreys, T., and Dunham, P. (1984) Calcium dependent aggregation of marine sponge cells is provoked by leukotriene B<sub>4</sub> and inhibited by inhibitors of arachidonic acid oxidation. *Biochim. Biophys. Res. Comm.* 121, 863-870.
45. Sorensen, P.W., Hara, T.J., Stacey, N.E., and Goetz, F.Wm. (1988) F prostaglandins function as potent olfactory stimulants that comprise the postovulatory female sex pheromone in goldfish. *Biol. Reprod.* 39, 1039-1050.
46. Ogata, H., Kitamura, S., and Takashima, F. (1994) Release of 12,14-dihydro-15-keto-prostaglandin F<sub>2a</sub> a sex pheromone, to water by cobitid loach following ovulatory stimulation. *Fisher. Sci.* 60, 143-148.