

Beata Olas

ZNACZENIE ERYTROCYTÓW W AKTYWACJI PŁYTEK KRWI

Aktywacja płytek krwi odgrywa istotną rolę w hemostazie. Mechanizm aktywacji krwinek płytkowych związany z procesem przekazywania sygnału do komórki, polega na zmianie kształtu komórki, sekrecji zmagazynowanych związków i agregacji. Płytki w warunkach *in vivo* krążą razem z ogromną ilością erytrocytów oraz leukocytami. Komórkowe oddziaływania pomiędzy płytkami a neutrofilami, czy płytkami a erytrocytami mogą mieć szczególne znaczenie dla reaktywności krwinek płytkowych. W ciągu ostatnich lat wykazano, że erytrocyty mogą wzmacniać uwalnianie związków zmagazynowanych w płytkowych ziarnistościach oraz syntezę eikozanoidów. W pracy przedstawiona jest rola erytrocytów w aktywacji płytek krwi i syntezie eikozanoidów.

WSTĘP

Rola płytek krwi – najmniejszych, bezjądrzastych komórek krwi nie ogranicza się tylko do uczestnictwa w procesie hemostazy. Płytki biorą również udział w procesach zapalnych i w procesie metastazy. W wielu stanach patologicznych m. in. cukrzycy oraz w powstawaniu zmian miażdżycowych w ścianach naczyń krwionośnych dochodzi do ich nadmiernej aktywacji. Z krwinkami płytkowymi związana jest także aktywność fibrynolityczna. Kluczowym zagadnieniem, z punktu widzenia hemostazy, jest oddziaływanie płytek ze śródbłonkiem i warstwą podśródbłonkową. Śródbłonek działa przeciwzakrzepowo, jego powierzchnię wyściela glikokaliks złożony głównie z siarczanu heparanu, a do światła naczynia wydzielane są: białko S, białko C, prostacyklina i rodnik tlenu azotu (NO[•]). Z drugiej strony, komórki śródbłonka są miejscem syntezy: inhibitora aktywatora plazminogenu (PAI), składnika C3 dopełniacza, endoteliny, płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGF) i czynnika von Willebranda. Uszkodzenie warstwy śródbłonka powoduje nadmierną do potrzeb prawidłowej hemostazy – adhezję płytek do warstwy podśródbłonkowej i w konsekwencji prowadzi do powstawania zmian w ścianie naczynia krwionośnego [19, 24, 29].

Płytki pełnią dwie zasadnicze funkcje w hemostazie. Pierwszą z nich jest tworzenie hemostatycznego czopu płytkowego, który może uszczelniać drobne uszkodzenia w ścianach naczyń, a drugą – udział w reakcjach krzepnięcia. W powstałym czopie hemostatycznym, który wzmacniany jest przez nici fibryny, mogą znajdować się również inne elementy morfotyczne krwi (erytrocyty i leukocyty). Rola tych elementów nie została do końca poznana. Erytrocyty wykazują właściwości tromboplastyczne i przeciwtrombinowe. Znajdowano w nich plazminogen oraz aktywatory i inhibitory plazminogenu. Leukocyty znajdujące się w skrzepie biorą udział w trawieniu fibryny i usuwaniu złożeń włókienka [20].

Badania aktywacji płytek krwi prowadzone są najczęściej w warunkach *in vitro* w zbuforowanym roztworze soli fizjologicznej lub w osoczu bogato-płytkowym. Doniesienia ostatnich lat wskazują, że istnieją ogromne różnice w zachowaniu się płytek krwi obecnych w pełnej krwi, a płytek znajdujących się w osoczu lub buforze. Płytki krwi krążące w naczyniach krwionośnych razem z olbrzymią masą erytrocytów są narażone na ich działanie. W świetle najnowszych danych literaturowych na temat mechanizmów aktywacji płytek krwi należy zwrócić uwagę na oddziaływania różnych elementów morfotycznych krwi z krwinkami płytkowymi. Metoda cytofluorymetrii przepływowej oddaje nieocenione usługi w analizie interakcji płytek krwi z innymi komórkami krwi [18]. W pracy przedstawiono najnowsze dane dotyczące roli erytrocytów w procesie aktywacji płytek krwi. Zagadnienia dotyczące mechanizmów aktywacji płytek krwi były już przedmiotem wcześniejszych szczegółowych opracowań przeglądowych [19].

UDZIAŁ PŁYTEK KRWI W POWSTAWANIU ZAKRZEPÓW

Pewną odmianą czopu hemostatycznego jest zakrzep. W przeciwieństwie do zakrzepu, który bywa często określany jako czop hemostatyczny powstający w niewłaściwym miejscu i o nieprawidłowej regulacji, czop hemostatyczny ulega rozpuszczeniu w stosunkowo szybkim czasie. W zależności od naczyń mamy do czynienia z zakrzepami tętniczymi lub żylnymi. Podobnie jak w czasie tworzenia czopu, aktywacja płytek krwi polegająca m. in. na agregacji płytek oraz uwalnianiu zawartości ich ziarnistości jest najwcześniejszym zjawiskiem w rozwoju zakrzepów. Po wydostaniu się z płytki uwolnione białka adhezyjne m. in.: fibrynogen, czynnik von Willebranda czy trombospondyna łączą się z odpowiednim receptorem powierzchniowym i odgrywają ważną rolę w procesie adhezji polegającej na przyleganiu krwinek płytkowych do różnych powierzchni „obcych” i tworzeniu agregatów. W warunkach przepływu krwi w dużych naczyniach krwionośnych przy

niskim module ścinania, płytki wiążą się bezpośrednio do białek tkanki łącznej warstwy podśródbłonkowej (kolagenu, lamininy, fibronektyny, witronektyny i trombospondyny). Natomiast przy wysokim module ścinania, charakteryzującym przepływ krwi w drobnych naczyniach, niezbędnym spoiwem pomiędzy płytkami i białkami macierzy pozakomórkowej jest czynnik von Willebranda [2, 3, 30]. Płytki krwi przylegając do ściany naczynia dzięki receptorom błonowym uruchamiają kaskadę reakcji prowadzącą do powstania zakrzepu. Przy powstawaniu zakrzepów zaobserwowano zmiany w składzie krwi, m. in. erytrocytów, stanowiących ponad połowę objętości krwi.

ODDZIAŁYWANIE PŁYTEK KRWI Z ERYTROCYTAMI

Duke [7], jako pierwszy w badaniach klinicznych zaobserwował, że oprócz płytek krwi erytrocyty warunkują prawidłowy przebieg hemostazy. Wnioski te otrzymał na podstawie obserwacji pacjentów z anemią sierpowatą, u których czas krwawienia, jako jeden z symptomów zaburzeń w procesie hemostazy był wydłużony. Wyniki badań prowadzonych przez tego autora były wskazówką, że oprócz płytek krwi czy różnych czynników krzepnięcia krwi także prawidłowa struktura erytrocytów warunkuje właściwy przebieg hemostazy. Normalne erytrocyty mają kształt spłaszczonego dwuwklęsłego dysku. Taki kształt, w przeciwieństwie do kształtu sferycznego, może być łatwo rozciągnięty, zgięty lub zwinięty. Dlatego też uznawany jest za optymalny dla przepływu krwi w warunkach *in vivo*. Odszczepalność erytrocytów ma szczególne znaczenie dla mikrokrążenia, ponieważ muszą one zmieniać kształt aby przecisnąć się przez naczynia krwionośne o średnicy mniejszej niż one same. Zmniejszoną zdolność erytrocytów do zmiany kształtu obserwuje się w wielu schorzeniach, np. nadciśnieniu tętniczym, miażdżycy, cukrzycy, a także w niedokrwistości sierpowatej. Spośród objawów nadkrwistości bezwzględnej m. in. w czerwienicy prawdziwej, inaczej zwanej też chorobą Vaqueza należy także wymienić zdolność tworzenia agregatów przez erytrocyty. Do naturalnych cząstek tworzących mostki pomiędzy erytrocytami należą fibrynogen i immunoglobulina G [6]. Najnowsze dane sugerują, że krwinki czerwone mogą również wpływać na aktywację krwinek płytkowych oraz modulować ich udział w tworzeniu zakrzepów [16]. W ciągu ostatnich lat udokumentowano ponad wszelką wątpliwość, iż u podłoża dusznicy bolesnej, zawału serca czy udaru mózgu leżą zakrzepy. Wiadomo jest, że zakrzepy stanowią poważny problem kliniczny, dlatego też wydaje się istotne wyjaśnienie roli erytrocytów w aktywacji płytek.

Marcus [16] wskazał na rolę w powstającym zakrzepie nie tylko płytek krwi, ale również erytrocytów i leukocytów oraz nie wykluczył możliwości oddziaływania tych komórek między sobą i ich wpływu na zmianę reaktywności płytek. Zarówno krwinki płytkowe jak i leukocyty są komórkami bardzo istotnymi dla utrzymania homeostazy organizmu i pełniącymi ważną funkcję w stanach zapalnych i odpowiedzi immunologicznej. Jednakże rolę tę odgrywają wyłącznie aktywne płytki krwi i leukocyty, które tworzą agregaty w miejscach zapalenia. Silnymi aktywatorami płytek krwi pochodzącymi z zaktywowanych neutrofilów są elastaza i katepsyna G [15, 23]. Według Marcusa [16] erytrocyty ułatwiają stymulację krwinek płytkowych.

Santos [22] wykazał w badaniach *in vitro*, że erytrocyty zwiększają aktywację płytek krwi, co może podwyższać zdolność tworzenia agregatów płytkowych, a tym samym zapewnić ich udział w powstawaniu zakrzepów. Erytrocyty zdolne są do zwiększania agregacji płytek krwi oraz sekrecji związków zmagazynowanych w ziarnistościach płytkowych [21, 31]. Turrito i Weiss [25] przedstawili ponadto, że erytrocyty wzmacniają adhezję płytek krwi do ściany naczynia krwionośnego, a odpowiedź płytek krwi zależy od ilości erytrocytów znajdujących się w krwiobiegu. Autorzy ci wykazali, że im wyższy hematokryt, tzn. im więcej znajduje się erytrocytów, tym przyleganie krwinek płytkowych do ściany naczynia krwionośnego jest silniejsze.

Już w 1960 r. Hellem [9] stwierdził, że erytrocyty mają wpływ na płytki i uwalniają substancję, którą nazwał substancją R – umożliwiającą im przyleganie do płytek krwi. Prawdopodobnie do aktywności tej substancji niezbędna jest obecność adenozyiny w środowisku. Ten związek pochodzący z erytrocytów zidentyfikowano jako ADP [8, 12]. Kushi i wsp. [14] podają, że ważną rolę w interakcji płytek krwi z erytrocytami odgrywają sulfoglikosfingolipidy zawierające resztę siarczanową na galaktozie (sulfatydy), obecne na powierzchni obu typów komórek. Na krwinkach płytkowych i erytrocytach występuje ponadto kompleks różnicowania CD47, charakterystyczny dla leukocytów [32].

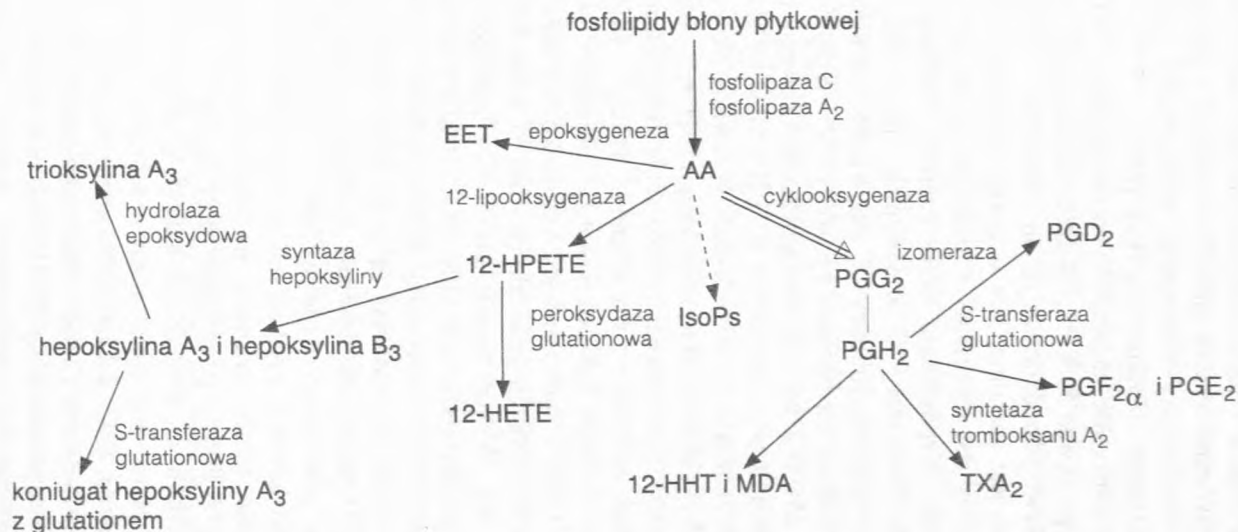
DROGI METABOLIZOWANIA KWASU ARACHIDONOWEGO W PŁYTKACH KRWI; ZNACZENIE ERYTROCYTÓW

Erytrocyty modulują biochemiczną i funkcjonalną odpowiedź płytki krwi na działanie różnych agonistów [22]. Warto zwrócić uwagę, że w mechanizmie aktywacji płytek krwi przez erytrocyty istotną rolę odgrywa cyklooksygenaza (COX) (EC 1.14.99.1). Enzym ten jest inhibowany przez aspirynę (kwas acetylosalicylowy) poprzez acetylację grupy hydroksylowej seryny w pozycji 529 łańcucha polipeptydowego cyklooksygenazy. Aspiryna poprzez hamowanie

COX jest jednym z powszechnie stosowanych leków przeciwplatek, hamującym funkcje płytek krwi; jest ona również w stanie zapobiegać nieprawidłowej aktywacji płytek krwi, ich gromadzeniu się w miejscu uszkodzenia śródbłoka oraz w efekcie – hamować powstawanie zakrzepów. Działanie tego leku jest wykorzystywane obecnie głównie w leczeniu i profilaktyce chorób układu krążenia. Erytrocyty wzmagając reaktywność płytek krwi, mogą redukować terapeutyczne działanie aspiryny [22].

Cyklooksygenaza katalizuje tworzenie nadtlenu prostaglandyn PGH_2 i PGG_2 z kwasu arachidonowego (kwas 5, 8, 11, 14-eikozatetraenowy; (ω 9, C20:4, $\Delta^{5, 8, 11, 14}$) w płytkach krwi pobudzonych m. in. trombiną. Stężenie wolnego kwasu w płytkach krwi jest znikome, lecz w czasie aktywacji może wzrastać, gdyż kwas arachidonowy jest uwalniany z fosfolipidów błonowych na drodze dwóch mechanizmów: bezpośrednio przez działanie fosfolipazy A_2 albo przez kolejne działanie fosfolipazy C, a następnie lipazy diacyloglicerolu. Podobnie, jak w przypadku fosfolipazy C, aktywność fosfolipazy A_2 jest regulowana przez fosforylację na resztach tyrozyny [17]. Wpływ na aktywność fosfolipazy A_2 ma również zmiana wewnątrzkomórkowego pH [13], a jej aktywność jest hamowana przez aneksyny I-VI [1]. Główny szlak przemian arachidonianu w płytce prowadzi do wytworzenia w równomolowych ilościach tromboksanu A_2 (TXA_2) i dialdehydu malonowego (MDA) – markera tego procesu oraz do syntezy prostaglandyn. Tworzenie tromboksanu A_2 w płytkach poprzez cykliczne nadtlenu prostaglandyn PGG_2 i PGH_2 katalizuje w płytkach jedna z izoform cyklooksygenazy, określana jako COX-1 albo PGHS-1 [26, 30]. COX-1 nazywana jest formą konstytutywną enzymu i obecna jest nie tylko w płytkach krwi ale również w komórkach śródbłoka i neutrofilach [20, 30]. W komórkach śródbłoka znajduje się jeszcze druga forma cyklooksygenazy określana jako COX-2 lub PGHS-2 (tzw. indukowalna). Obie izoformy cyklooksygenazy wykazują duży stopień homologii aminokwasowej (ok. 60%) i kodowane są przez geny znajdujące się na różnych chromosomach. Trwałe zahamowanie aktywności cyklooksygenazy następuje w wyniku podawania aspiryny co w konsekwencji powoduje upośledzenie czynności krwinek płytkowych. Forma indukowalna cyklooksygenazy jest 100-krotnie mniej wrażliwa na działanie aspiryny. Zarówno TXA_2 , jak i PGG_2 i PGH_2 powstające przy udziale COX-1 powodują agregację krwinek płytkowych oraz skurcz naczyń krwionośnych.

Znacznie mniej wydajny w płytce jest metabolizm arachidonianu katalizowany przez 12-lipooksygenazę (EC 1.13.11.12), gdzie dochodzi do powstania głównie hydroksykwasów (kwas 12-hydroperoksyekozatetraenowy (12-HPETE) i kwas 12-hydroksyekozatetraenowy (12-HETE)) oraz hepoksylin. 12-HETE, podobnie jak hepoksylina A_3 i epoksykwas, hamuje agregację płytek krwi [2, 13, 19, 24]. Drogi przemian kwasu arachidonowego podczas aktywacji płytek krwi trombiną ujęto na rys. 1.



Rys. 1. Przemiany kwasu arachidonowego w płytkach krwi. Pod wpływem trombiny dochodzi do aktywacji płytek krwi. Fosfolipaza A₂ lub fosfolipaza C wspólnie z lipazą diacyloglicerolu uwalnia kwas arachidonowy (AA) z fosfolipidów błony płytkowej, który przy udziale cyklooksygenazy ulega przemianom do cyklicznych nadtlenków prostaglandyn (PGG₂ i PGH₂), a dalej, pod wpływem syntetazy tromboksanu A₂, do tromboksanu A₂ (TXA₂). Na drodze nieenzymatycznej z nadtlenków prostaglandyn PGG₂ i PGH₂ tworzy się kwas 12-hydroksy-5, 8, 10-heptadekatrienowy (12-HHT) oraz dialdehyd malonowy (MDA), natomiast przy udziale S-transferazy glutationowej powstają prostaglandyny PGF_{2α} i PGE₂, wykazujące właściwości proagregacyjne. Z udziałem izomerazy PGD₂ z nadtlenków prostaglandyn PGG₂ i PGH₂ powstaje prostaglandyna PGD₂ (hamuje agregację płytek krwi). Metabolizm arachidonianu katalizowany przez 12-lipooksygenazę prowadzi do wytworzenia głównie hydroksykwasy ((kwas 12-hydroperoksyseikozatetraenowy (12-HPETE) i kwas 12-hydroksyseikozatetraenowy (12-HETE)) oraz hepoksylin (hepoksyliny A₃ i hepoksyliny B₃). Hepoksylina A₃ może ulegać skoniugowaniu z glutationem w formie zredukowanej (GSH) przy udziale S-transferazy glutationowej lub może być przekształcona w obecności hydrolazy epoksydowej do trioksyliny A₂. 12-lipooksygenaza również katalizuje przemianę leukotrienu A₄ pochodzącego z leukocytów do lipoksyn. Epoksygenaza współdziałająca z cytochromem P₄₅₀ przekształca kwas arachidonowy w kwasy epoksyseikozatrienowe (EET): 5, 6 EET, 8,9 EET, 11, 12 EET, a głównie do 14, 15 EET. W krwince płytkowej arachidonian na drodze nieenzymatycznej może ulegać przemianie do izoprostanów (IsoPs)

W świetle ostatnich badań pełne zahamowanie aktywacji płytek krwi przez aspirynę możliwe jest dopiero po 2–3 tygodniach podawania leku, kiedy dochodzi także do redukcji protrombotycznego wpływu erytrocytów na reaktywność krwinek płytkowych. Dlatego też zaleca się przyjmowanie aspiryny wiennej dawce 50 mg przez 2–3 tygodnie w celu zahamowania tworzenia agregatów płytkowych, a tym samym blokowania powstawania zakrzepów tętniczych. Wniosek ten wysunięto na podstawie obserwacji interakcji płytek krwi z erytrocytami w obecności aspiryny. W pierwszych dniach przyjmowania leku erytrocyty zwiększają reaktywność płytek krwi (podwyższają sekrecję związków oraz dwukrotnie syntezę tromboksanu A_2) [11, 22, 27, 28]. Dodatkowo, niecałkowite zahamowanie aktywności płytek krwi przez ten lek antypłytkowy w pierwszych tygodniach leczenia spowodowane jest prawdopodobnie gromadzeniem aspiryny przez erytrocyty [4, 5]. Skuteczność działania aspiryny jest niezależna od stosowanej dawki. Santos i wsp. [21] uważają wręcz, że regularne przyjmowanie małych dawek aspiryny przynosi dużo większe korzyści lecznicze i jest lepiej tolerowane przez organizm. Innym pozytywnym działaniem aspiryny, według tych autorów, zarówno w leczeniu jak i profilaktyce chorób układu krążenia jest ograniczenie wpływu erytrocytów na aktywację płytek krwi. Z drugiej strony wiadome jest, że przy wydłużonym czasie krwawienia oraz przy obniżonym poziomie erytrocytów dochodzi do zaburzenia funkcjonowania cyklooksygenazy, a tym samym do nieprawidłowości w syntezie tromboksanu w płytkach krwi [10].

UWAGI KOŃCOWE

Dane doświadczalne omówione w tej pracy wskazują, że nie jest poznany pełny mechanizm powstawania zakrzepów, u podłoża którego leży aktywacja płytek krwi. Pomimo ogromnego postępu badań informacje o udziale nie tylko płytek krwi, ale także innych elementów morfotycznych krwi w tworzeniu zakrzepów są ciągle niepełne. Tak więc ważnym celem przyszłych badań będzie dokładne poznanie mechanizmów interakcji pomiędzy różnymi komórkami krwi oraz ich wpływem na aktywację krwinek płytkowych.

LITERATURA

- [1] Bendorowicz-Pikuła J. (1996), *Post. Biol. Kom.*, **23**, 151–167.
- [2] Blockmans D., Deckmyn H., Vermeylen J. (1995), *Blood Rev.*, **9**, 143–156.
- [3] Body S. C. (1996), *J. Cardiovascular Pharmacol.*, **27**, 13–25.

- [4] Bozzo J., Hernandez M. R., Del Giorgio A., Ordinas A. (1996), *Eur. J. Clin. Invest.*, **26**, 747–754.
- [5] Bozzo J., Hernandez M. R., Ordinas A. (1996), *Sangre*, **41**, 13–18.
- [6] Cicha I. (1997), *Acta Hematol. Pol.*, **28**, 223–229.
- [7] Duke W. W. (1910), *JAMA*, **55**, 1185–1193.
- [8] Gaardner A., Jonsen J., Laland S., Hellem A., Owren P. A. (1961), *Nature*, **192**, 531–532.
- [9] Hellem A. J. (1960), *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, **12**, 10–15.
- [10] Horrellou M. H., Lecomple T., Lecrubier C. (1983), *Am. J. Hematol.*, **14**, 1–9.
- [11] Ibe B., Morris J., Kurantsin-Mills J., Raj J. U. (1997), *Am. J. Physiol.*, **272**, 597–602.
- [12] Knofler R., Weissbach G., Kuhlisch E. (1997), *Am. J. Hematol.*, **56**, 259–265.
- [13] Kroll M. H., Schafer A. J. (1995), *Immunopharmacol.*, **1**, 31–65.
- [14] Kushi Y., Arita M., Ishizuka I., Kasama T., Fredman P., Handa S. (1996), *Biochim. Biophys. Acta*, **1304**, 254–262.
- [15] La Rosa Ch. A., Barnard M. R., Michelson A. D. (1994), *J. Vasc. Surgery*, **19**, 306–318.
- [16] Marcus A. J., Safier L. B., (1993), *FASEB J.*, **7**, 516–522.
- [17] Murakami M., Nakatani Y., Atsumi G., Inoue K., Kudo I. (1997), *Immunol.*, **17**, 225–283.
- [18] Neumuller J., Schwartz D. W. M., Mayr W. R. (1997), *Vox Sang*, **73**, 220–229.
- [19] Olas B., Wachowicz B. (1995), *Post. Biol. Kom.*, **22**, 359–378.
- [20] Rocca B., FitzGerald G. A. (1997), *Circulation*, **95**, 11–13.
- [21] Santos M. T., Valles J., Aznar J., Marcus A. J., Broekman J., Safier L. B. (1997), *Circulation*, **95**, 63–68.
- [22] Santos M. T., Valles J., Marcus A. J., Safier L. B., Broekman M. J., Islam N., Ullman H. L., Eiroa A. M., Aznar J. (1991), *J. Clin. Invest.*, **87**, 571–580.
- [23] Selak M. A., Chignard M., Smith J. B. (1988), *Biochem. J.*, **251**, 293–299.
- [24] Szczepański M. (1996), [w:] *Zakrzepy i zatory*, red. S. Łopaciuk, PZWL, Warszawa 44–55.
- [25] Turitto V. T., Weiss H. J. (1980), *Science*, **207**, 541–543.
- [26] Ullich V., Brugger R. (1994), *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **33**, 1911–1919.
- [27] Valles J., Santos M. T., Aznar J., Marcus A. J., Martinez-Sales V., Portoles M., Broekman M. J., Safier L. B. (1991), *Blood*, **78**, 154–162.
- [28] Valles J., Santos M. T., Aznar J., Velert M., Barbera G., Carmena R. (1997), *Diabetes*, **46**, 1047–1053.
- [29] Wachowicz B. (1987), *Agregacja i sekrecja trombocytów ptaków i płytek krwi świni*, Wyd. UŁ Łódź, 51–59.
- [30] Wu K. K. (1996), *J. Inter. Med.* **239**, 17–34.
- [31] Wun T., Paglieroni T., Tabiln F., Wrlbom J., Nelson K., Cheung A. (1997), *J. Lab. Clin. Med.*, **129**, 507–516.
- [32] Yuan F. F., Mihrshai S., Fletcher A. (1996), *Electrophoresis*, **17**, 219–220.

*Beata Olas***ROLE OF ERYTHROCYTES IN BLOOD PLATELET ACTIVATION**

The blood platelet activation plays an important role in haemostasis. Mechanism of platelet activation is accompanied by intracellular signal transduction pathways that are responsible for different physiological responses of platelets: changes in platelet shape, release of their granule contents and platelet aggregation. Platelets circulate *in vivo* together with huge masses of erythrocytes and some leukocytes. Cell-cell interactions between platelets and neutrophils or platelets and erythrocytes can significantly alter platelet reactivity. In recent years demonstrated that erythrocytes may enhance platelet release reaction and eicosanoid synthesis. Role of erythrocytes in blood platelet activation are described and eicosanoid synthesis.