

동 · 물 · 학 · 논 · 단

프로스타그란딘 (prostaglandin) 생합성효소



송인석

1980~1984 서울대학교 자연과학대학 화학과 (학사)
1988~1993 미국 남미시시피 주립대학교 화학과 (박사)
1994~1996 미국 미시간 주립대학교 생화학과 (Post-doc)
1996~현재 서울시립대학교 문리과학 생명과학과 전임강사

프로스타그란딘 (prostaglandin)은 생체에 미량으로 존재하는 생리활성물질로서 다양한 효과를 나타낸다. 세포 내의 인지질에서 유리된 arachidonic acid를 전구체로 사용하여 arachidonic acid cascade 과정을 거쳐 합성되어 세포의 조절인자로서 혈관 확장, 혈소판 응집, 자궁근 수축 등에 관여한다. Arachidonic acid cascade의 초기 과정을 촉매하는 효소인 prostaglandin endoperoxide H synthase (PGHS)는 cyclooxygenase와 peroxidase 활성을 지니 arachidonic acid를 PGH₂로 전환한다 (Fig. 1). PGHS는 PGHS-1과 PGHS-2라는 두 개의 isozyme으로 존재하며, 두 isozyme은 구조적으로 비슷하고 유사한 효소 활성을 가지며, aspirin을 포함하는 비스테로이드성 소염제 (NSAID)에 의해 활성이 억제된다. PGHS-1과 PGHS-2는 각기 다른 유전자에 의해서 encode된다. 일반적으로 PGHS-1은 발현이 발생학적으로 조절되는 구성효소 (constitutive enzyme)이다. PGHS-2는 몇몇 예외는 있지만 growth factor, tumor promoter, cytokine 등에 반응하여 일시적으로 발현되는 유도효소 (inducible enzyme)이다. PGHS-1과

PGHS-2는 각기 독립적인 프로스타그란딘 생합성 체계에서 작용하는 것으로 보여진다.

1. PGHS-1과 PGHS-2의 발현

PGHS-1이 구성적 (constitutive)으로 발현된다는 사실은 이 효소가 acute signaling system의 일부라는 것을 암시한다. PGHS-2의 발현은 효소의 유도 (induction)를 위해서 지체기 (lag phase)를 포함하기 때문에 PGHS-2에 의해 생성된 prostanoid는 달리 작용하는 것으로 보여진다. 배양된 세포에서의 PGHS-1과 PGHS-2에 의한 prostanoid 생성은 각기 다른 phospholipase의 활성화에 의존하는 신호체계를 통해 시작된다 (Murakami *et al.*, 1993; Murakami *et al.*, 1994; Reddy and Herschman, 1994). PGHS-2의 생성물은 핵에도 작용하는데 이것은 PGHS-2가 핵에 직접적으로 독립적인 signal을 보낸다는 것을 보여준다 (Morita *et al.*, 1995). 하지만 PGHS-1은 이와 같은 기능이 없다. 따라서 프로스타그란딘의 두 생성경로는 시간적, 공간적으로 분리되어 있다고 볼 수 있다. 결과적으로 같은 프로스타그란딘은 하나의 세포내의 신호전달체계에서 두 가지 이상의 역할을 담당한다. PGHS-1과 PGHS-2 중에 하나의 유전자가 비활성화된 돌연변이의 쥐 (transgenic mice)는 서로 다른 표현형 (phenotype)을 보여준다 (Langenbach *et al.*, 1995; Morham *et al.*, 1995). 이와 같은 결과는 두 isozyme이 각기 다른 생리적 기능을 가지고 있다는 사실을 뒷받침한다. 여러 연구를 토대로 프로스타그란딘의 생성경로를 종합하면 다음과 같이 요약할 수 있다 (Fig. 2).

- 1) Prostanoid는 PGHS-1과 PGHS-2(PGHS-1 보다는 적게 작용함)의 작용을 통해 소포체에서 생성되어 세포 밖으로 나와 H₂O

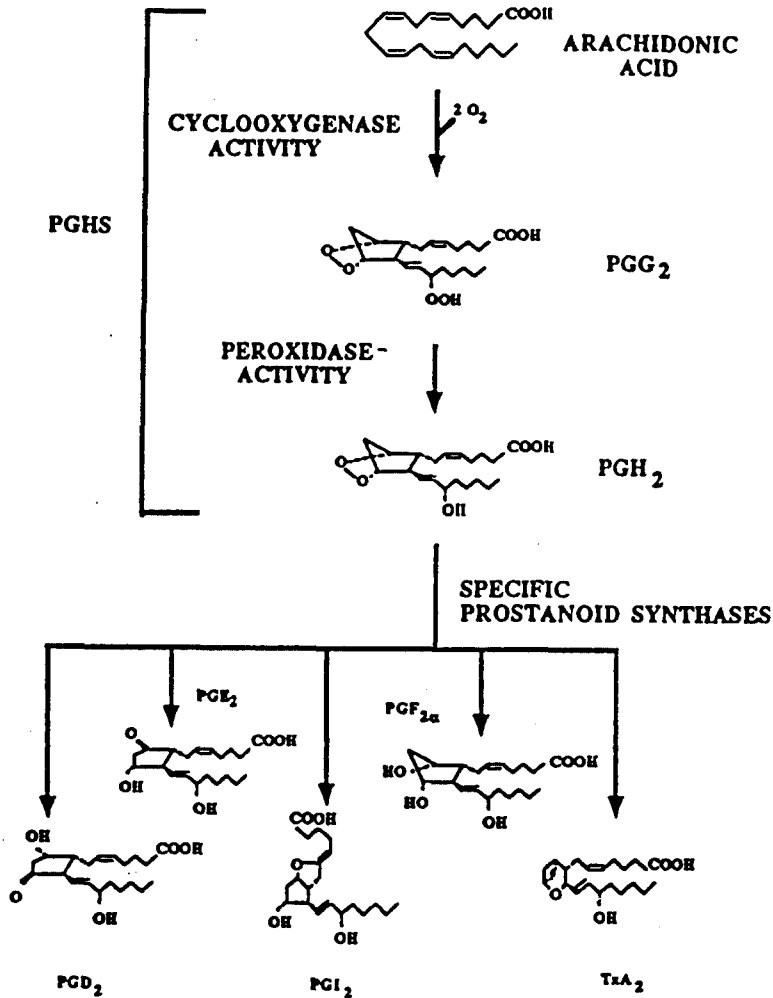


Fig. 1. Prostanoid biosynthetic pathway. PGHS catalyzes the first two steps in arachidonic acid cascade in the pathway leading to the prostanoid products (prostacyclins, prostaglandins, and thromboxanes). This enzyme has (1) a cyclooxygenase activity which catalyzes the formation of PGG₂ from arachidonic acid and (2) a peroxidase activity which reduces the hydroperoxide group of PGG₂ to form PGH₂. PGH₂ is converted to a physiologically active prostanoid by the specific downstream prostanoid synthases.

와 Na^+ 대사의 조절, 위산분비, 지혈기전 (hemostasis)과 같은 일명 "House-keeping" 기능을 중재하는 세포표면의 수용기 (cell surface receptor)에 작용한다.

- 2) Prostanoid는 내측핵막에서 PGHS-2의 작용을 통해 생성되어 세포복제나 분화시 핵에 작용하게 된다.

2. PGHS-1 체계

PGHS-1만을 발현하는 세포는 다양한 호르몬 자극에 급속도로 반응하여 prostanoid를 생성하고, 새롭게 생성된 prostanoid는 세포간 매개체 (intercellular mediator)로서 세포 밖에서 작용하게 된다. 사람의 혈소판과 토끼의 세뇨관의 상피세포 (renal collecting epithelia)는 PGHS-1

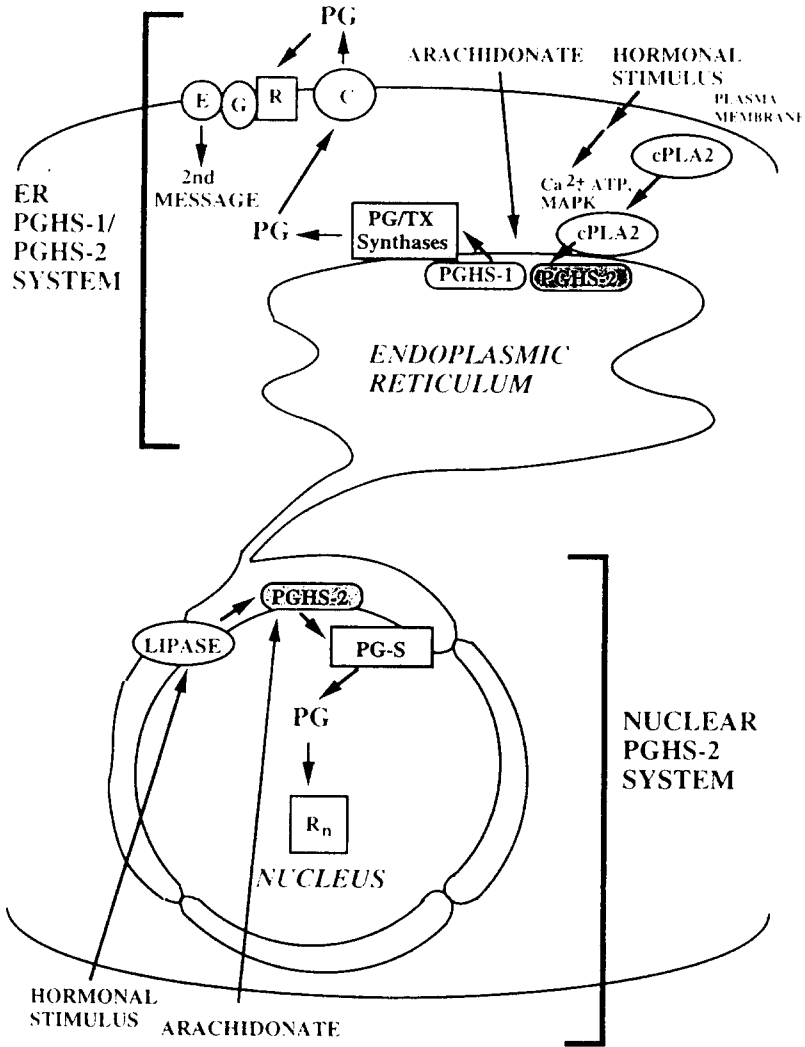


Fig. 2. Model of prostaglandin biosynthetic pathways involving PGHS-1 and PGHS-2. In ER PGHS-1/PGHS-2 SYSTEM, prostaglandins (PGs) are synthesized in response to extracellular stimuli. After synthesis PG exits the cell presumably via a carrier protein (C). Extracellular PG binds to its cognate cell surface receptor (R) and act as a local hormone to generate intracellular second messengers. This signaling pathway is mediated by the G protein (G) coupled receptor and the associated effector enzyme (E). NUCLEAR PGHS-2 SYSTEM is detailed in the text.

만을 발현하는 세포의 예이다. 지질전구체로부터 내인성 (endogenous) arachidonate를 유리시키는 호르몬 (예: thrombin, bradykinin)이나 외인성 (exogenous) arachidonate와 함께 혈소판이나 세뇨관의 상피세포 (collection tubule epithelia)를 배양시 주요 prostanoid 생성물로 각각 TxA_2 와 PGE_2 가 형성된다 (Marcus *et al.*,

1980).

두개의 칼슘이온 의존성 phospholipase A_2 (85 kD cytosolic (c) PLA_2 and a nonpancreatic, Type II, secretory (s) PLA_2)가 prostanoid 생성에 관련된다는 사실이 보고되었다 (Dennis *et al.*, 1994). Fig. 2는 PGHS-1 합성체계와 연결된 c PLA_2 -mediated arachidonate 분비를 보

여준다. cPLA₂는 혈소판의 TxA₂ 생성 (Riendeau *et al.*, 1994) 세뇨관 내피세포 (endothelial cell)의 PGI₂ 합성과정 (Bartoli *et al.*, 1994)에 관련하여 작용한다. 더욱이 cPLA₂는 칼슘이온의 유리에 반응하여 독특하게 소포체와 핵막의 세포질면 (cytoplasmic surface)에 결합한다 (Glover *et al.*, 1995; Schievella *et al.*, 1995). 따라서 cPLA₂는 소포체와 핵막의 강관면 (luminal surface)에 위치한 PGHS-1과 위상기하학적 (topological)으로 관련되어있다. sPLA₂는 일부세포에서 PGHS-1 체계를 위한 arachidonate 분비와 관련되어있다 (Herschman, 1994). 이 경우 sPLA₂는 분비되어 세포막에 위치한 인지질로부터 arachidonate를 분리시켜 arachidonate가 단순확산 (simple diffusion)에 의해 세포내로, 이어서 소포체로 들어갈 수 있게 한다. 소포체와 외측핵막의 강관면에 포매되어있는 PGHS-1은 새롭게 분비된 arachidonate를 PGH₂로 전환한다 (Otto and Smith, 1994; Regier *et al.*, 1993; Rollins and Smith, 1980).

PGH₂는 소포체 강관면에 있는 PGHS-1의 작용으로 형성되고 소포체를 거쳐 (자유롭게 투과된다) 소포체의 세포질면에 위치한 TxA synthase나 PGE synthase와 같은 효소에 의해 생물학적으로 활성을 띠는 prostanoid가 된다 (Ruan *et al.*, 1993; Tanaka *et al.*, 1987). 새롭게 형성된 prostanoid (예: TxA₂ or PGE₂)는 세포 밖으로 분비되어야 하나 PGH₂ 보다 세포막에 대해 투과성이 덜하다. 최근 Kanai *et al.* (1995)은 prostanoid 분비에 관여하는 것으로 보여지는 prostaglandin transporter의 cloning을 발표했다.

혈소판에 의해 형성된 TxA₂와 세뇨관 세포에 의해 합성된 PGE₂는 호르몬 자극후 15~60초 내에 세포 밖에서 발견된다 (Marcus *et al.*, 1980). 혈소판에 외인성 TxA₂를 첨가하면 응집이 발생한다. 유사하게 세뇨관세포에 PGE₂를 첨가하면 vasopressin-induced tubular water reabsorption이 방해받게 된다. 따라서 TxA₂와 PGE₂를 세포밖에 첨가하였을 때 알려진 생리적 활동과 관련된 반응이 일어난다. 이와 같은 반응은 원형질막에 존재하는 G protein-linked re-

ceptor에 의해 매개된다 (Coleman *et al.*, 1994; Ushikubi *et al.*, 1995). 결국 PGHS-1만을 발현하는 혈소판과 세뇨관 세포에서 형성된 prostanoid의 생성과 활성에 관한 연구로부터 다음과 같은 결론을 내릴 수 있다. 즉 prostanoid는 적절한 호르몬 자극에 노출된 세포내의 PGHS-1 체계를 통해 형성되고 새롭게 형성된 prostanoid는 특정 운반체를 통해 세포 밖으로 분비되어 원형질막에 위치한 G protein-linked receptor를 통해 작용한다 (Fig. 2).

3. PGHS-2 체계

구조적으로 PGHS-1을 발현하는 섬유아세포 (fibroblast)와 단핵세포 (monocyte)에 PGHS-2의 유도 (induction)는 세포내 PGH₂의 생합성에 1.5~2배의 작은 증가만을 일으킨다 (DeWitt and Meade, 1993; Evette *et al.*, 1993; Habenicht *et al.*, 1985; Lin *et al.*, 1989; Raz *et al.*, 1988). 즉 이미 PGHS-1이 발현된 세포에서 PGHS-2의 유도 후 PGH₂ 생합성의 전체적인 증가는 크지 않다. PGHS-1과 PGHS-2는 비슷한 활성을 갖는다. 그러므로 단순히 섬유아세포나 단핵세포에서 PGHS-2가 prostanoid 생합성을 급격히 증가시킨다고 볼 수는 없다. 더욱이 두 개의 PGHS isozyme은 PGH₂의 생성을 위해 각기 다른 지질의 arachidonate를 사용하고 이런 arachidonate를 유리하기 위해 각기 다른 phospholipase가 사용되는 것으로 보여진다 (Reddy and Herschman, 1994). PGHS-1과 PGHS-2는 소포체와 핵막에서 모두 발견된다. 그러나 PGHS-2는 독특하게 핵막에 집중되어있다 (Morita *et al.*, 1995). 이와 같은 결과는 세포수준에서 PGHS-1과 PGHS-2가 독립적인 역할의 가능성을 암시한다. 지금까지 알려진 바로는 lipase system이 항상 PGHS-2 (또는 PGHS-1)와 연결된 것은 아니다. 일부의 경우에 cPLA₂의 발현은 PGHS-2를 조절하는 같은 인자에 의해서 조절되고 (Anger *et al.*, 1994; Chepenik *et al.*, 1994; Doerfler *et al.*, 1994; Hoeck *et al.*, 1993; Hulkower *et al.*, 1994; Marshall *et al.*, 1994; Roshak *et al.*, 1994), 이것은 cPLA₂가

PGHS-2 생합성 체계와 연결되어 있음을 의미한다. 그러나 Madin Darby canine kidney 세포에서 sPLA₂가 PGHS-2와 연결되었다는 보고가 있다(Schaefers *et al.*, 1995).

TxA synthase는 retinoic acid-treated HL60 cell에서 소포체의 세포질면과 핵막에 존재한다(Ruan *et al.*, 1993). PGI₂ synthase는 혈관의 평활근과 내피세포의 소포체와 핵막에 위치되어 있다(Smith *et al.*, 1983). 혈소판의 TxA synthase와 휴지기 상태의 내피세포의 PGI₂ synthase는 PGHS-1 system과 연결되어 있어야만 한다. 그러나 핵의 TxA synthase 활성은 HL60 세포에 retinoic acid를 처리함으로써 유도될 수 있다. 핵막에 존재하는 PGHS-2의 유도는 사람 태줄의 내피세포에 의한 PGI₂ 생성증가와 관련 있다(Jones *et al.*, 1993). 따라서 특정 환경 하에서 TxA synthase와 PGI₂ synthase는 PGHS-2와 연결되어 나타나고 핵막의 nucleoplasmic 표면에 존재할 수 있다. 최근 몇몇 PGJ 유도체가 peroxisomal proliferator-activated receptor- γ (PPAR γ)를 활성화시키는 것으로 알려졌다(Forman *et al.*, 1995; Tontonoz *et al.*, 1994). 이들은 세포표면의 G protein-linked prostanoid receptor와는 구별되는 nuclear prostanoid receptor로 보여진다.

4. PGHS-1과 PGHS-2의 targeting

PGHS-1과 PGHS-2는 세포막 단백질이고 전구단백질은 N 말단에 signal peptide의 특징적인 배열을 가지고 있다. PGHS-1의 signal peptide는 24~26개의 아미노산을 가지며 PGHS-2의 signal peptide는 17개의 아미노산을 갖는다. 알려진 모든 PGHS는 C-말단에 PTEL, STEL, SAEL 등의 배열을 갖는다. 이와 같은 배열은 소포체의 lumen에 존재하는 소포체 단백질의 유지 기능을 수행하는 KDEL 배열과 비슷하다(Nothwehr and Stevens, 1994; Pelham, 1990). PGHS-1과 PGHS-2는 소포체의 lumen쪽에서 발견되기 때문에 P/STEL 배열은 이 효소의 ER retention signal로 작용한다고 추측된다. 이에 관한 최근 연구에서 C-말단이 변형된 돌연변이

PGHS가 cos-1 cell에서 18시간 overexpression 조건하에서 Golgi에 집중되었음을 보여준다(Song and Smith, 1996). 이 결과는 C-말단의 XXEL 배열이 PGHS의 소포체 targeting signal로 작용한다는 것을 암시한다. 한편, PGHS-2가 PGHS-1과는 달리 핵막에 독특하게 target되는 기전에 대해서는 아직 연구된 바가 없다. 두 isozyme의 아미노산 서열분석 결과 현저한 차이를 보이는 부위가 두 군데 나타난다. 첫번째 부위는 membrane binding domain (PGHS-1인 경우 residue 70-120, PGHS-2인 경우 residue 62-112)이고 두 번째는 C-말단에 근처의 소위 18 amino acid cassette인데, PGHS-2에만 존재한다. PGHS-2의 핵막 targeting domain으로 이 두 부위에 관한 연구가 기대된다.

참 고 문 헌

Angel, J., F. Berenbaum, C. Le-Denmat, T. Nevalainen, J. Masliah and C. Fournier, 1994. Interleukin-1-induced prostaglandin E₂ biosynthesis in human synovial cells involves the activation of cytosolic phospholipase A₂ and cyclooxygenase-2. *Eur. J. Biochem.* 226:125-131.

Bartoli, F., H.K. Lin, F. Ghomashchi, M.H. Gelb, M.K. Jain and R. Apitz-Castro, 1994. Tight binding inhibitors of 85-kDa phospholipase A₂ but not 14-kDa phospholipase A₂ inhibit release of free arachidonate in thrombin-stimulated human platelets. *J. Biol. Chem.* 269:15625-15630.

Chepenik, K.P., A. Diaz and S.A. Jimenez, 1994. Epidermal growth factor coordinately regulates the expression of prostaglandin G/H synthase and cytosolic phospholipase A₂ genes in embryonic mouse cells. *J. Biol. Chem.* 269:21786-21792.

Coleman, R.A., W.L. Smith and S. Narumiya, 1994. International Union of Pharmacology classification of prostanoid receptors : properties, distribution, and structure of the

- receptors and their subtypes. *Pharm. Rev.* 46:205-229.
- Dennis, E.A., 1994. Diversity of group types, regulation, and function of phospholipase A₂. *J. Biol. Chem.* 269:13057-1060.
- DeWitt, D.L. and E.A. Meade, 1993. Serum and glucocorticoid regulation of gene transcription and expression of the prostaglandin H synthase-1 and prostaglandin H synthase -2 isozymes. *Arch. Biochem. Biophys.* 306: 94-102.
- Doerfler, M.E., J. Weiss, J.D. Clark and P. Elsbach, 1994. Bacterial lipopolysaccharide primes human neutrophils for enhanced release of arachidonic acid and causes phosphorylation of an 85-kD cytosolic phospholipase A₂. *J. Clin. Invest.* 93:1583-1591.
- Evelt, G.E., W. Xie, J.G. Chipman, D.L. Robertson and D.L. Simmons, 1993. Prostaglandin G/H synthase isoenzyme 2 expression in fibroblasts: regulation by dexamethasone, mitogens, and oncogenes. *Arch. Biochem. Biophys.* 306:169-177.
- Forman, B.M., P. Tontonoz, J. Chen, R. Brun, B.M. Spiegelman and R.M. Evans, 1995. 15-Deoxy- δ 12, 14-prostaglandin J₂ is a ligand for the adipocyte determination factor PPAR gamma. *Cell* 83:803-812.
- Glover, S., T. Bayburt, J. Mechthild, E. Chi and M.H. Gelb, 1995. Translocation of the 85-kDa phospholipase A₂ from cytosol to the nuclear envelope in rat basophilic leukemia cells stimulated with calcium ionophore or IgE/antigen. *J. Biol. Chem.* 270:15359-15367.
- Habenicht, A.J.R., M. Goerig, J. Grulich, D. Rothe, R. Gronwald, U. Loth, G. Schettler, B. Kommerell and R. Ross, 1985. Human platelet-derived growth factor stimulates prostaglandin synthesis by activation and by rapid *de novo* synthesis of cyclooxygenase. *J. Clin. Invest.* 75:1381-1387.
- Herschman, H.R., 1994. Regulation of prostaglandin synthase-1 and prostaglandin synthase-2. *Can. Metastasis Rev.* 13:241-256.
- Hoeck, W.G., C.S. Ramesha, D.J. Chang, N. Fan and R.A. Heller, 1993. Cytoplasmic phospholipase A₂ activity and gene expression are stimulated by tumor necrosis factor : dexamethasone blocks the induced synthesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 90:4475-4479.
- Hulkower, K.I., S.J. Wertheimer, W. Levin, J.W. Coffey, C.M. Anderson, T. Chen, D.L. DeWitt, R.M. Crowl, W.C. Hope and D.W. Morgan, 1994. Interleukin-1 beta induces cytosolic phospholipase A₂ and prostaglandin H synthase in rheumatoid synovial fibroblasts. Evidence for their roles in the production of prostaglandin E₂. *Arthritis Rheum.* 37:653-661.
- Jones, D.A., D.P. Carlton, T.M. McIntyre, G.A. Zimmerman and S.M. Prescott, 1993. Molecular cloning of human prostaglandin endoperoxide synthase type II and demonstration of expression in response to cytokines. *J. Biol. Chem.* 268:9049-9054.
- Kanai, N., R. Lu, J.A. Satriano, Y. Bao, A.W. Wolkoff and V.L. Schuster, 1995. Identification and characterization of a prostaglandin transporter. *Science* 268:866-869.
- Langenbach, R., S.G. Morhan, H.F. Tiano, C.D. Loftin, B.I. Ghanayem, P.C. Chulada, J.F. Mahler, E.H. Goulding, K.D. Klluckman, H.S. Kim and O. Smithies, 1995. Prostaglandin synthase 1 gene disruption in mice reduces arachidonic acid-induced inflammation and indomethacin-induced gastric ulceration. *Cell* 83:483-492.
- Lin, A.H., M.J. Bienkowski and R.R. Gorman, 1989. Regulation of prostaglandin H synthase mRNA levels and prostaglandin biosynthesis by platelet-derived growth factor. *J. Biol. Chem.* 264:17379-17383.

- Marcus, A.J., B.B. Weksler, E.A. Jaffe and J.M. Broekman, 1980. Synthesis of prostacyclin from platelet-derived endoperoxides by cultured human endothelial cells. *J. Clin. Invest.* 66:979-986.
- Marshall, L.A., B. Bolognese and A. Roshak, 1994. Characterization of phospholipase A₂ release by elicited-peritoneal macrophage and its relationship to eicosanoid production. *J. Lipid Med.* 10:295-313.
- Morham, S.G., R. Langenbach, C.D. Loftin, H.F. Tiano, N. Vouloumanos, J.C. Jentette, J.F. Mahler, K.D. Kluckman, A. Ledford, C.A. Lee and O. Smithies, 1995. Prostaglandin synthase 2 gene disruption causes severe renal pathology in the mouse. *Cell* 83:473-482.
- Morita, I., M. Schindler, M.K. Regier, J.C. Otto, T. Hori, D.L. DeWitt and W.L. Smith, 1995. Different intracellular locations for prostaglandin endoperoxide H synthase-1 and -2. *J. Biol. Chem.* 270:10902-10908.
- Munro, S. and H.R.B. Pelham, 1987. A C-terminal signal prevents secretion of luminal ER proteins. *Cell* 48:899-907.
- Murakami, M., I. Kudo and K. Inoue, 1993. Molecular nature of phospholipases A₂ involved in prostaglandin I₂ synthesis in human umbilical vein endothelial cells. Possible participation of cytosolic and extracellular type II phospholipases A₂. *J. Biol. Chem.* 268:839-844.
- Murakami, M., R. Matsumoto, K.F. Austen and J.P. Arm, 1994. Prostaglandin endoperoxide synthase-1 and -2 couple to different transmembrane stimuli to generate prostaglandin D₂ in mouse bone marrow-derived mast cells. *J. Biol. Chem.* 269:22269-22275.
- Nothwehr, S.F. and T.H. Stevens, 1994. Sorting of membrane proteins in the yeast secretory pathway. *J. Biol. Chem.* 269:10185-10188.
- Otto, J.C. and W.L. Smith, 1994. The orientation of prostaglandin endoperoxide synthases-1 and -2 in the endoplasmic reticulum. *J. Biol. Chem.* 269:19868-19875.
- Pelham, H.R.B., 1990. The retention signal for soluble proteins of the endoplasmic reticulum. *TIBS* 15:483-485.
- Rao, C.V. and S.B. Mitra, 1982. Distribution of PGE and PGF₂ alpha receptor proteins in the intracellular organelles of bovine corpora lutes. *Methods Enzymol.* 86:192-202.
- Raz, A., A. Wyche, N. Siegel and P. Needleman, 1988. Regulation of fibroblast cyclooxygenase synthesis by interleukin-1. *J. Biol. Chem.* 263:3022-3028.
- Reddy, S.T. and H.R. Herschman, 1994. Ligand-induced prostaglandin synthesis requires expression of the TIS10/PGS-2 prostaglandin synthase gene in murine fibroblasts and macrophages. *J. Biol. Chem.* 269:15473-15480.
- Riendeau, D., J. Guay, P.K. Weech, F. Laliberte and J. Yergey, 1994. Arachidonyl trifluoromethyl ketone, a potent inhibitor of 85-kDa phospholipase A₂, blocks production of arachidonate and 12-hydroxyeicosatetraenoic acid by calcium ionophore-challenged platelets. *J. Biol. Chem.* 269:15619-15624.
- Regier, M.K., D.L. DeWitt, M.S. Schindler and W.L. Smith, 1993. Subcellular localization of prostaglandin endoperoxide synthase -2 in murine 3T3 cells. *Arch. Biochem. Biophys.* 301:439-444.
- Rollins, T.E. and W.L. Smith, 1980. Subcellular localization of prostaglandin-forming cyclooxygenase in Swiss mouse 3T3 fibroblasts by electron microscopic immunocytochemistry. *J. Biol. Chem.* 255:4872-4875.
- Roshak, A., G. Sathe and L.A. Marshall, 1994. Suppression of monocyte 85-kDa pho-

- spholipase A₂ by antisense and effects on endotoxin-induced prostaglandin biosynthesis. *J. Biol. Chem.* 269:25999-26005.
- Ruan, K.-H., L.-H. Wang, K.K. Wu and R.J. Kulmacz, 1993. Amino-terminal topology of thromboxane synthase in the endoplasmic reticulum. *J. Biol. Chem.* 268:19483-19490.
- Schaeffers, J.H., J. Haselmann and M. Goppelt-Struebe, 1996. Regulation of prostaglandin synthesis in Madin Darby canine kidney cells : role of prostaglandin G/H synthase and secreted phospholipase A₂. *Biochim. Biophys. Acta* 1300:197-202.
- Schievella, A.R., M.K. Regier, W.L. Smith and L.L. Lin, 1995. Calcium-mediated translocation of cytosolic phospholipase A₂ to the nuclear envelope and endoplasmic reticulum. *J. Biol. Chem.* 270:30749-30754.
- Smith, W.L., D.L. DeWitt and M.L. Allen, 1983. Bimodal distribution of the prostaglandin I₂ synthase antigen in smooth muscle cells. *J. Biol. Chem.* 258:5922-5926.
- Song, I and W.L. Smith, 1996. C-terminal Ser/Pro-Thr-Glu-Leu tetrapeptides of prostaglandin endoperoxide H synthases-1 and -2 target the enzymes to the endoplasmic reticulum. *Arch. Biochem. Biophys.* 334:67-72.
- Tanaka, Y., S.L. Ward and W.L. Smith, 1987. Immunochemical and kinetic evidence for two different prostaglandin H-prostaglandin E isomerases in sheep vesicular gland microsomes. *J. Biol. Chem.* 262:1374-1381.
- Tang, B.L., S.H. Wong, S.H. Low and W. Hong, 1992. Retention of a type II surface membrane protein in the endoplasmic reticulum by the Lys-Asp-Glu-Leu sequence. *J. Biol. Chem.* 267:7072-7076.
- Tontonoz, P., E.Hu, R.A. Graves, A.I. Budavari and B.M. Spiegelman, 1994. mPAR gamma 2 : tissue-specific regulator of an adipocyte enhancer. *Genes Dev.* 8:1224-1234.
- Ushikubi, F., M. Hirata and S. Narumiya, 1995. Molecular biology of prostanoid receptors: an overview. *J. Lipid. Mediat.* 12:343-359.