

Arsenik Metabolizması ve Arsenolipid Biyosentezi

Mısra BAKAN*

Mersin Üniversitesi, Su Ürünleri Fakültesi, Yenişehir, Mersin

*e-mail: misrabakann@gmail.com

ÖZET

Metal ile ametal arasında bir özelliğe sahip olan arsenik yerkabuğunda en çok bulunan elementlerden biri olup organik ve inorganik formlara sahiptir. Arsenik toksisitesi, kimyasal forma, ortam derişimine ve türe bağılı olarak değişirken arsenit (As^{+3}) ve arsenat (As^{+5}) gibi inorganik formları hayvansal organizmalar için toksik ve kanserojen etkiye sahiptir. Doğal süreçler ve antropojenik etkiler sonucu doğada yüksek derişimlerde bulunan arsenik, biyolojik sistemlerde metilasyon süreci ile ya da organik bileşiklerle kompleks oluşturarak organoarsenikaller haline dönüştürülebilen doğal bir detoksifikasyon mekanizmasına sahiptir. Arseniğin organik formları ile makromoleküllerinin inorganik arsenik türlerine göre daha az toksik olduğu bilinmektedir. Bir organoarsenikal türü olan arsenolipitlerin biyosentezi, arsenit metabolitlerinin doğal oluşumuna dayanır ve bu yoldaki tüm ara maddeler algal kökenlidir. Bu derlemede; arseniğin kaynakları, kimyasal formları, biyolojik sistemlerde arsenik metabolizması ve arsenolipid biyosentezi ile toksik etkileri incelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Arsenik, sucul ekosistemler, toksisite, arsenolipid biyosentezi

Arsenic Metabolism and Arsenolipid Biosynthesis

ABSTRACT

Arsenic, which has a property between metal and ametal, is one of the most abundant elements in the earth's crust and has organic and inorganic forms. Arsenic toxicity varies depending on chemical form, ambient concentration and species, while inorganic forms such as arsenite (As^{+3}) and arsenate (As^{+5}) have toxic and carcinogenic effects for animals. Arsenic, which has high concentration in nature as a result of natural processes and anthropogenic effects, has a natural detoxification mechanism which can be converted into organoarsenicals by complexing with methylation process or organic compounds in biological systems. It is known that organic forms and macromolecules of arsenic are less toxic than inorganic arsenic species. Biosynthesis of an organoarsenical species, arsenolipids, is based on the natural formation of arsenite metabolites, and all intermediates in this pathway are of algal origin. In this review; sources, chemical forms, arsenic metabolism and arsenolipid biosynthesis in biological systems have been investigated.

KEYWORDS: Heavy metal, chelating, phytoremediation, macrophyte.

How to cite this article: Ay, İ. (2019). Ağır Metal Şelasyonunda Fitoremediasyon Teknięi ve Uygulamada Etkili Makrofitler *MedFAR.*, 2(3) :83-88.

1.Giriş

1.1. Lipitler

Günümüzde insanlar, sağlıklı besin kaynaklarını tüketmeye özen göstermektedirler. Bu besinler arasında ilk sırayı çoklu doymamış yağ asitleri yönünden zengin olan balık ve diğer su ürünleri almaktadır. Yağlar, canlı organizma için gerekli olan en önemli temel organik bileşiklerden biridir. Bunlar sadece yüksek enerji kaynağı olmayıp aynı zamanda yağda çözünen vitaminleri bulundurmaları, proteinlerle birleşerek lipoproteinleri oluşturmaları ve kan lipid düzeylerinde rol oynamaları bakımından oldukça önemlidirler (Yücecan ve Baykan, 1981).

Hayvansal organizmalarda yağlar hücreyi saran membran yapısına katılarak biyokimyasal olaylarda, hücre gelişimi ve bölünmesinde görev alırlar. Linoleik ve alfa-linolenik asit gibi esansiyel yağ asitleri vücutta sentezlenemediklerinden dışarıdan besinlerle vücuda alınmaları gerekmektedir. Esansiyel yağ asitlerinin, kalp krizi, kalp damar hastalıkları, depresyon, migren, eklem romatizmaları, şeker hastalığı, yüksek kolesterol, tansiyon, alerji ve kanser gibi birçok hastalığı önlemede anahtar rol oynadıkları bilinmektedir (Wassell ve ark., 2010).

Yağ asitleri, insan vücudunda göz, beyin, testis ve plasentada toplanır. Gözlerin uygun şekilde çalışmasına ve beyinin fonksiyonlarını eksiksiz olarak yerine getirmesine yardımcı olur. Kandaki yağ konsantrasyonunu düzenler (Gordon ve Ratliff, 1992).

ω -3 yağ asitlerinin en önemlileri olan EPA ve DHA, besin zinciri yoluyla deniz ürünlerinde birikmektedir. Bu yağ asitleri ilk olarak deniz algleri tarafından sentezlenir, sonra da plankton ve diğer küçük deniz hayvanları tarafından tüketilerek onların bünyesine yerleşirler ve böylece besin zincirine katılmış olurlar (Gordon ve Ratliff, 1992, Akyurt, 1993).

Toksik madde ile kontamine besin ve içme suyu etkisinde kalan hayvansal organizmalarda diğer temel organik bileşikler gibi lipidler de metabolik olarak değişime uğrarlar. Arsenikin yüksek reaktifli trivalent formunun düşük derişimlerde bile, DNA onarımı ve antioksidan aktivitelerden sorumlu enzimlerin sülfidril gruplarına bağlanarak inhibe ettiği ve DNA hasarları ile lipid peroksidasyonuna neden olduğu belirtilmiştir (Özbolet ve Tuli, 2016).

1.2. Arsenik

Arsenik (As) metal ile ametal arasında yer alan bir metalloid olup farklı kimyasal formlara sahiptir. Yer kabuğu orjinli bir element olup doğada; elementel, gaz (arsin), organik ve inorganik olarak, birbirinden farklı 4 oksidasyon formuna sahiptir. As^{+5} (arsenat), As^{+3} (arsenit), As^0 (arsenik) ve As^{-3} (Arsin) (Flora, 2015; Kumari ve ark., 2017). Doğada yaygın olarak bulunan inorganik formları arsenit ve arsenat, organik formları ise bunların metillenmiş türleri olan monometilarsenik asit (MMA) ile dimetilarsinik asit (DMA) tir (Özbolet ve Tuli, 2016).

Hızlı endüstrileşme ve nüfus artışı, çarpık ve düzensiz kentleşme, ağır metallerin sanayide hammadde olarak kullanımının artması, tarımsal mücadelede yoğun gübre ve pestisit kullanımı ve belirtilen kaynaklardan oluşan atıkların yeterince arıtılmadan deşarjı, çevre kirliliğinin boyutlarını her geçen gün artırmaktadır.

Arseniğin besin zincirine katılmasında içme suları ve kontamine toprakların önemli bir rolü vardır. Arsenik bileşiklerinin çoğu suda kolaylıkla çözüldüğünden nehir, göl ve deniz gibi sulara yüzey akışlarıyla kolaylıkla karışır. Bu yüzden arsenik kaynakları içerisinde içme suları, insanların arseniğe maruz kalmasında birinci sırada yer alır (Flora, 2015).

Bazı organizmaların enerji üretiminde arsenik kullanmasına ve yaşamın muhtemel gerekli elementlerinden biri olmasına rağmen, biyolojik sistemler için gerekliliği ile ilgili kapsamlı çalışmalara rastlanmamıştır (Kunito ve ark., 2008; Flora, 2015). Metalloid bir element olan As, dünya çapında halk sağlığı sorununa neden olan, hatta insanda zehirlenme riskine sahip önemli ve yaygın bir çevre kirleticisi olarak tanımlanır (Kumari ve ark., 2017).

Arseniğin inorganik formu etkisinde kalan karasal omurgalılarda kanser, melanosis (hiperpigmentasyon veya hipopigmentasyon), hyperkeratosis (deride sertleşme), karaayak hastalığı (periferik damar bozuklukları), kangren, diyabet, hipertansiyon, iskemik kalp hastalıkları gibi çeşitli sağlık sorunlarının ortaya çıkmasına neden olabilir (Yağmur ve Hancı, 2002; Flora, 2015).

Tek başına element olarak suda çözünmeyen arsenik, diğer elementlerle bileşik halde iken (tuzlar gibi) başka kimyasalların varlığına ve ortam asiditesine bağlı olarak geniş çözünürlük aralığına sahiptir (Flora, 2015). Deniz suyundaki arsenik konsantrasyonu $0.09-24 \mu\text{g l}^{-1}$ arasında değişirken yüzey sularında $0.15 - 0.45 \mu\text{g l}^{-1}$ arasındadır

(Başkan ve Pala, 2009). Bu nedenle deniz bitkilerindeki arsenik derişimi daha yüksektir.

2. Sucul Ekosistemlerde Arsenik

Arsenik, volkanik aktiviteler ve minerallerin aşınması gibi doğal olaylar ve antropojenik kaynaklardan atmosferik birikim ve nehir akışlarıyla sucul ortamlara taşınmaktadır. Arsenik ile kontamine ortamdaki sucul organizmalarda birikimi çeşitli metabolik ve fizyolojik bozukluklara neden olmaktadır. *Oncorhynchus mykiss* ile yapılan bir çalışmada arsenik trioksitin karaciğer hasarı, osmoregülasyonda bozulma ve lipit peroksidasyonuna neden olduğu, lipid sentezinin engellenmesi sonucu artan enerji gereksiniminin mevcut rezervlerden karşılandığı bildirilmiştir (Minokoshi ve ark., 1988). *Clarias gariepinus*'ta arsenat, arsenit ve monosodyummetilarsonat etkisinin karaciğer lipit peroksidasyonuna neden olduğu bildirilmiştir (Schlenk ve ark., 1997).

Suda en çok bulunan inorganik arsenik türleri arsenit ve arsenattır. Arsenat, arsenite indirgenerek bir dizi metilasyon ve yeniden oksidasyon süreci sonunda organoarsenik ara maddelere dönüşür. Dimetilarsinik asit, tatlı su ve denizel alg türleri ile omurgasızlarda bulunan arsenobetain ve arsenolipidlere mikrobiyal dönüşümün substratıdır (Sele ve ark., 2012).

Organoarsenik bileşikleri, suda ve yağda çözünebilir organoarsenikaller olarak sınıflandırılmışlardır. Suda çözünen arsenikaller ile yapılan araştırmalardan 40'dan fazla türevinin varlığı rapor edilmiştir (Francesconi, 2010). En yaygın bileşiği arsenobetainler olup balık ve kabuklularda yaygın olarak bulunur.

Arsenobetaine (AB), büyük molekülü organik arsenik türüdür. Balık, kabuklu pek çoğu denizel organizmada en fazla bulunan formudur (Foster ve ark., 2005). Genellikle toplam arsenik varlığının % 80'inden fazlasını temsil eder. Basit metillenmiş organik arsenik türleri, örneğin metilarsonat (MA) ve dimetilarsinat (DMA), insan idrarında inorganik arseniğin ortak metabolitleridir ve trimetilarsin oksit (TMAO) ve trimetilarsonyum iyonu (TETRA) gibi diğer metillenmiş arsenik türleri ile birlikte, çok çeşitli deniz organizmalarında az miktarda bulunurlar (Edmonds ve ark., 1992). Arsenesugarlar ribositler içeren dimetilarsinoil ve trimetilarsonyum iyonları olup deniz alglerinde baskındır (Francesconi ve Edmonds, 1997). Organoarsenikallerin yağda çözünen formunu ise arsenolipidler oluşturmaktadır.

3. Arsenolipitler

Doğal arsenolipitler monogliserit, glikolipit, fosfolipit ve fosfolipitler gibi nötral lipitlerin analogudur. Arsenat detoksifikasyon prosesinin son ürünü olarak bilinir. Bu proses redüksiyon, oksidatif, metilasyon ve adenilasyonu içerir. Arsenolipitlerin biyogenezi arsenit metabolitlerinin doğal oluşumuna dayanır ve bu yoldaki tüm ara maddeler algal kökenlidir. Arsenolipitlerin doğada dağılımı biyolojik metilasyon ile sağlanmaktadır (Dembitsky ve Rezanka, 2004).

Denizel organizmalar ile kapsamlı araştırmalar yapılmış olmasına rağmen, arsenik türlerinin lipitte çözünen fraksiyonlarındaki yapılarını belirlemek için yürütülen çalışma sayısı yok denecek kadar azdır. 1960'lı yılların sonunda Lunde, balık ve alglerden elde edilen arsenik içeriğini belirleyen ilk araştırmacıdır. Bu çalışmada balık yağında kg başına 8 ila 20 mg arsenik saptanmıştır. Lunde, lipide çözünen arsenikin, arsenik içeren hidrokarbon (As-HC), arsenik içeren lipit (As-FA) ve fosfolipit benzeri arsenosugar-fosfolipidler (As-SugPL) olmak üzere üç sınıfını tanımlamıştır (Lischka ve ark., 2013).

Arsenolipitler balık ve alglerde doğal olarak bulunur. Ve bunların insan için toksik etkiye sahip olup olmadığını merak edilmektedir. Yapılan bir araştırmada 7 arsenolipit sentezi ve özellikleri rapor edilmiştir. Bunlardan 3'ünün doymuş uzun hidrokarbon zincirlerine bağlı dimetilarsinik grupları ile 2'sinin çoklu doymamış yağ asiti zincirlerine diğer 2'sinin tekli doymamış uzun yağ asiti zincirleriyle bağ yaptıkları bildirilmiştir (Taleshi ve ark., 2014).

Çift sayıda C içeren çoğu yağ asitinin yanı sıra, balık yağı dallanmış ya da tek sayılı karbon zincirlerine sahip yağ asitleri içerebilir. Bu nedenle, As-FA ve As-HC lar farklı zincir uzunluklarında bulunabilirler (Sele ve ark., 2012).

3.1. Arsenolipidlerin kökeni ile ilgili teoriler

Arsenolipidlerin denizel organizmalardaki yüksek miktarda bulunması, kökenleri ve oluşumları ile ilgili bazı teoriler geliştirilmiştir.

A) Alglerdeki lipid fraksiyonunda arsenolipidlerle ilgili çalışmalar (Benson, 1989; Lunde, 1972b; Morita ve Shibata, 1988), alglerde arsenolipitin bağlanma şekli ile bu lipitlerin daha gelişmiş deniz organizmalarındaki arsenik lipid bağlanma şeklinin benzer olduğunu göstermiştir. Bu benzerlikle arsenikin besin zincirinde taşınımını kolaylaştırmaktadır (Lunde, 1972b).

Besin zinciri üzerinde deneysel bir çalışmada, arsenik içeren lipitlerin fitoplanktondan zooplanktona ve daha sonra karidese aktarıldığı belirlenmiştir (Wrench ve ark., 1979). Kahverengi alglerle (*Laminaria digitata*) beslenen koyunlar üzerine yapılan bir çalışmada, koyunlarda mevcut olan arsenolipidlerin, hem doğrudan adsorpsiyon hem de alınan arsenolipidlerin iyotransformasyonunun bir sonucu olduğu öne sürülmüştür (Sele ve ark., 2012).

B) Arsenolipid bileşiklerinin biyogenezisi ile ilgili diğer görüş ise arsenikin periyodik tablonun 15. grubuna ait olduğu için, aynı gruba ait fosfor ve azot ile benzerliği nedeniyle deniz organizmalarına katıldığı yönündedir. Deniz algleri, esansiyel fosfat alan bir membran taşıma sistemine sahiptir. Bununla birlikte, membran taşıma sistemleri, arsenatın alg hücrelerine pasif olarak alınmasında, arsenat ile yapısal olarak benzer elemanların geçişine de neden olmaktadır (Francesconi, 2010; Sanders, 1979). Deniz suyunda düşük fosfatderişimlerinin, özellikle arsenik alım hızını ve arsenatın algler tarafından dönüşümünü düzenleyen bir faktör olduğu bulunmuştur (Benson ve Summons, 1981). Deniz suyunda fosfor seviyesi düşük olduğunda alglerin arsenik kullanma olasılığı hakkında tartışılmış ve arseniğin aktif olarak azot ve kükürt ile benzer şekilde kullanıldığı bildirilmiştir (Francesconi, 2010).

C) Deniz hayvanlarında arsenokolin ve deniz yağlarında fosfatidil arsenokolin bulgularına dayanarak, arseniğin kolin veya serin kısımlarındaki azotun yerine geçtiği öne sürülmüştür (Cooney ve ark.,1978).

3.2. Arsenik ve Arsenolipidlerin biyolojik sistemlerdeki etkisi

Arsenik, genellikle mitokondrinin yapısında metabolik süreçlere katılır. As^{+5} ATP oluşumu sırasında yüksek enerjili fosfat yerine bağlanarak ATP sentezini ve bunun devam etmesi ise tüm sürecin durmasına neden olur. Ar^{+3} proteinlerin tiyol gruplarına bağlanır. Sisteince zengin proteinler, As ile bağlandığında dayanıksız proteinler haline gelir. Ar^{+3} , pirüvat dehidrojenaz için gerekli olan lipoik asiti inhibe ederek sitrik asit döngüsünün ilerlemesine engel olmaktadır. Arsenik hücrede reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşmasını engelleyen redüktaz enzim aktivitesini inhibe ederek ROS artışına ve DNA ve diğer hücre bileşenlerine bağlanarak hasarlara yol açar ve çeşitli kanser türleri oluşur.

Arsenolipidlerin kökeni, metabolizması ile ilgili bilgi yetersizliği ya da hala cevap aranan soruların bulunması, arsenolipid çalışmalarının yakın tarihte başlamış olmasından kaynaklanmaktadır. Arsenolipidlerin hücre membranının yapısal bütünlüğünde bozukluğa neden olarak akışkanlığını değiştirebilir. Hücre zarındaki lipidlerin dinamik düzenindeki küçük değişiklikler, hücre sinyalleme, büyüme ve ligand-reseptör etkileşimleri gibi membrana bağlı fonksiyonları etkileyebilir (Hao ve ark., 2001; Jensen ve Mouritsen, 2004). Ancak, bunu doğrulamak için çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Bir arsenolipid grubunun, yani arsenik içeren hidrokarbonların (AsHC) yakın zamanda, insan karaciğeri ve mesane hücrelerinde sitotoksik etki gösterdiği bildirilmiştir. LA-ICPMS kullanılarak *Drosophila melanogaster* türünde beyindeki AsHC'nin varlığı saptanmış olup bunun, arsenolipidin, kan-beyin bariyerini geçtiğini gösterdiği belirtilmiştir (Meyer ve ark., 2014).

İnsanda arsenolipid alım ve atılım mekanizması üzerine yürütülen bir çalışmada 1-3.3 mg/kg arasında toplam arsenik içeren morina karaciğeri ve morina karaciğeri yağı tüketen iki gönüllünün idrar analizi yapılmıştır. Çalışmada arsenolipid bileşiklerinin hızlı bir şekilde metabolize edildiği ve idrardan özellikle DMA olarak atıldığı saptanmıştır. Buna ek olarak, idrarda iki tiyo-analog formunda dört metabolit ve iki dimetilasinoil içeren yağ asidi tespit edilmiştir. Araştırma sonucunda yağda eriyen arsenolipidlerin suda çözünür arsenik türlerine metabolize edilerek vücuttan uzaklaştırılabildiğini göstermektedir (Schmeisser ve ark.,2006).

4. Yem ve Gıda Güvenliği

Hayvansal organizmalar tarafından arseniğin başlıca alım yolları, kontamine ortam ile etkileşim ve gıdalar oluşturmaktadır. Dolayısıyla yem ve gıda güvenliği oldukça önemlidir. Balık yemini oluşturan maddelerin arsenik türlerini içermesi, arseniğin besin zinciri aracılığıyla taşınımını hızlandırmaktadır. Yem oluşumunda kullanılan balık unu suda çözünen arsenikaller, balık yağı ise arsenolipidleri içerir. Arsenolipidlerin maksimum derişiminin 25 mg As / kg As, yağ olduğu bildirilmiştir (Dembitsky ve Rezanka, 2003). Yem içeriğinin bu derişimin altında arsenolipid içermesi gerekmektedir.

Deniz ürünleri tüketimi arseniğin insan tarafından temel alım yollarından en önemlisidir. Dolayısı ile denizel organizmalarda arsenik derişiminin izlenmesi insan sağlığı açısından oldukça önemlidir.

5. Sonuç

Sucul ekosistemlerde yürütülen kirlilik izleme çalışmaları son zamanlarda arseniğin ortam derişimlerinde artış olduğunu göstermektedir. Diğer elementlerden farklı olarak arseniğin biyolojik sistemlerde sahip olduğu metilasyon süreci doğal bir detoksifikasyon sağlayarak toksik etkisini sınırlandırır da, kronik etkide hayvansal organizmalarda çeşitli metabolik hastalıklara ve kansere neden olabilmektedir. Organik bileşiklerinin biyolojik sistemlerde zararsız ya da inorganik formlarına göre daha az zararlı oldukları iddia edilse de organoarsenikaller, özellikle de arsenolipidlerin biyosentezi, kimyasal yapıları, seviyeleri ve toksisitelele ilgili bilgiler hala sınırlıdır. Arsenolipidlerin balık yağları ve katı yağlarda yüksek derişimlerde bulunduğu bilindiğinden, deniz balıkları, balık yemi ve deniz ürünlerindeki arsenolipidlerin daha fazla araştırılması için nicel ve nitel analitik yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu bileşiklerin bolluğu ve toksisitesinin daha fazla araştırılması, hem gıda hem de yem güvenliğı ile ilgili olarak, arsenik risk değerlendirmeleri ve mevzuatı için önemli olacaktır.

Kaynaklar

Yücecan, S., Baykan, S. (1981) Food Chemistry, Food control and Analyses (in Turkish), M.E.B. Temel Ders Kitabı, 5: 51-53, İstanbul.

Wassell, P., Bonwick, G., Smith, C.J., Almiron Roig, E., Young, N.V.G. (2010) Towards a multidisciplinary approach to structuring in reduced saturated fat-based systems – a review. Introduction of Journal of Food Science and Technology, 45: 642–655.

Gordon, D. T., Ratliff, V. (1992) The implications of omega-3 fatty acids in human health, Advances in Seafood Biochemistry Composition and Quality, Ed. By George L. Flick, 406 pp.

Akyurt, İ. (1993) Fish feeding Technology (in Turkish), Atatürk Üniversitesi Ziraat Fak. ders kitabı, 156: 75, Erzurum.

Özbolet, G., Tuli, A. (2016) Ağır Metal Toksisitesinin İnsan Sağlığına Etkileri. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi, 25(4): 502-521.

Flora, S.J.S. (2015) Arsenic: Chemistry, Occurrence, and Exposure, in Handbook of Arsenic Toxicology, Academic Press: Oxford, 1-49.

Kumari, B., Kumar, V., Sinha, A.K., Ahsan, J., Ghosh, A.K., Wang, H., DeBoeck, G. (2017) Toxicology of arsenic in fish and aquatic systems. Environmental Chemistry Letters, 15(1): 43-64.

Kunito, T., Kubota, R., Fujihara, J., Agusa, T., Tanabe, S. (2008) Arsenic in Marine Mammals, Seabirds, and Sea Turtles, D.M. Whitacre (ed.), Reviews of Environmental Contamination and Toxicology., Springer, IX, 185.

Yağmur, F., Hancı, İ.H. (2002). Arsenik, Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi, 11: 250-251

Başkan, M.B., Pala, A. (2009). İçme Sularında Arsenik Kirliliğı: Ülkemiz Açısından Bir Deęerlendirme, Mühendislik Bilimleri Dergisi, 15(1): 69-79.

Minokoshi, Y., Saito, M., Shimazu, T. (1988) Sympathetic activation of lipid synthesis in brown adipose tissue in the rat. J Physiol (Lond) 398: 361-370.

Schlenk, D., Wolford, L., Chelius, M., Stevens, J., Chan, K.M. (1997) Effect of arsenite, arsenate, and the herbicide monosodium methyl arsonate (MSMA) on hepatic metallothionein expression and lipid peroxidation in channel catfish. Comparative Biochemistry and Physiology C, 118: 177-183.

Sele, V., Sloth, J.J., Lundebye, A.K., Larsen, E.H., Berntssen, M.H., Amlund, H. (2012) Arsenolipids in marine oils and fats: A review of occurrence, chemistry and future research needs. Food Chemistry, 133: 618-630.

Francesconi, K.A. (2010). Arsenic species in seafood: Origin and human health implications. Pure and Applied Chemistry, 82: 373-381.

Foster, S., Maher, W., Taylor, A., Krikowa, F., Telford K. (2005). Distribution and speciation of arsenic in temperate marine saltmarsh ecosystems. Environmental Chemistry, 2: 177-189.

Francesconi, K.A., Edmonds, J.S. (1997). Arsenic and marine organisms. Advances in Inorganic Chemistry, 44: 147-189.

Edmonds, J.S., Shibata, Y., Francesconi, K.A., Yoshinaga, J., Morita, M. (1992) Arsenic lipids in the digestive gland of the western rock lobster *Panulirus cygnus*: an investigation by HPLC-ICP-MS, Science of the Total Environment, 122: 321-335.

- Dembitsky, V.M., Rezanka, T. (2003) Natural occurrence of arseno compounds in plants, lichens, fungi, algal species, and microorganisms. *Plant Science*, 165: 1177-1192 .
- Lischka, S., Arroyo Abad, U., Mattusch, J., Kuehn, A., Piechotta, Ch. (2013) Ringa balığı filetosu (*Clupea harengus*) arsenolipidlerinin çeşitliliği. *Talanta*, 110: 144-152.
- Taleshi, M.S., Seidler-Egdal, R.K., Jensen, K.B., Schwerdtle, T., Francesconi, K.A. (2014) Synthesis and Characterization of Arsenolipids: Naturally Occurring Arsenic Compounds in Fish and Algae. *Organometallics*, 33(6): 1397-1403.
- Benson, A. A. (1989) Arsenolipids. In R. G. Ackman (Ed.), *Marine Biogenic Lipids, Fats and Oils* (pp. 1). Florida, USA: CRC Press.
- Lunde, G. (1972) The analysis of arsenic in the lipid phase from marine and limnetic algae. *Acta Chemica Scandinavica*, 26: 2642-2644.
- Morita, M., & Shibata, Y. (1988) Isolation and identification of arseno-lipid from a brown alga, *Undaria Pinnatifida* (Wakame). *Chemosphere*, 17(6): 1147-1152.
- Wrench, J. J., Fowler, S. W., Ünlü, M. Y. (1979). Arsenic Metabolism in a Marine Food Chain. *Marine Pollution Bulletin*, 10: 18-20.
- Francesconi, K. A. (2010). Arsenic species in seafood: Origin and human health implications. *Pure and Applied Chemistry*, 82: 373-381.
- Sanders, J. G. (1979) Concentration and speciation of arsenic in marine macroalgae. *Estuarine and Coastal Marine Science*, 9(1): 95-99.
- Benson, A. A., Summons, R.E. (1981) Arsenic accumulation in great barrier-reef invertebrates. *Science*, 211: 482-483.
- Cooney, R. V., Mumma, R. O., Benson, A.A. (1978) Arsonium phospholipid in algae. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 75(9): 4262-4264.
- Hao, M.M., Mukherjee, S., Maxfield, F.R. (2001) Cholesterol depletion induces large scale domain segregation in living cell membranes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(23): 13072-13077.
- Jensen, M. O., Mouritsen, O. G. (2004) Lipids do influence protein function-the hydrophobic matching hypothesis revisited. *Biochimica Et Biophysica Acta-Biomembranes*, 1666 (1-2): 205-226.
- Meyer, S., Matissek, M., Müller, S.M., Taleshi, M.S., Ebert, F., Francesconi, K.A., Schwerdtle, T. (2014). In vitro toxicological characterisation of three arsenic-containing hydrocarbons. *Metallomics*, 6: 1023 - 1033 DOI: 10.1039 / c4mt00061g
- Schmeisser, E., Goessler, W., Francesconi, K.A. (2006) Human metabolism of arsenolipids present in cod liver. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 385: 367-376.