

Phoenixin Hormonu: Yapısı, Dağılımı ve Fizyolojik Etkileri

Gözde Arkalı¹

Fatma Beril Koçyiğit²

Mehmet Çay³

Özet

Sinir hücreleri arasındaki iletişimde görev alan nöropeptitler, merkezi ve periferik sinir sisteminde çeşitli fizyolojik süreçleri düzenleyen kısa polipeptit zincirleridir. 1950'lerden itibaren araştırmaları hız kazanan bu moleküller, klasik nörotransmitterlerden; sentez yolları, reseptör bağlanma özellikleri ve geri alım mekanizmaları açısından farklılık gösterir. Etkilerini çoğunlukla G-protein bağlı reseptörler aracılığıyla gerçekleştirirler. Phoenixin (PNX), 2013 yılında tanımlanan bir nöropeptittir ve özellikle hipotalamus, hipofiz ve kalp gibi merkezlerde yüksek ekspresyon düzeylerine sahiptir. PNX'in iki ana formu PNX-14 ve PNX-20'dir. GPR173 üzerinden etkilerini gösteren PNX, başlangıçta üreme sistemi üzerine etkili olduğu düşünülse de; anksiyete, gıda alımı, hafıza, inflamasyon ve kardiyovasküler sistem gibi birçok süreçte rol oynadığı gösterilmiştir. Çok yönlü fizyolojik etkileri nedeniyle PNX, potansiyel terapötik hedeflerden biri olarak değerlendirilmektedir. Fakat insan temelli araştırmaların yetersizliği nedeniyle klinik uygulamalar için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

1 Dr. Öğr. Üyesi, Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi, garkali@firat.edu.tr, 0000-0002-0850-7557

2 Öğr. Gör., Harran Üniversitesi Birecik Meslek Yüksekokulu, ozgurberil@harran.edu.tr, 0000-0001-5659-394X

3 Prof. Dr., Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi, mcay@firat.edu.tr, 0000-0003-3896-0042

1. GİRİŞ

Nöronların uç bölgeleri ile glial hücreler tarafından salgılanan nöropeptitler, merkezi sinir sisteminde beyin aktivitesini doğrudan etkileyen önemli biyomoleküllerdir. Geniş bir fizyolojik yelpazede işlev gösteren bu peptit yapılar, başta öğrenme, hafıza, enerji metabolizması ve ödül mekanizmaları olmak üzere çok sayıda beyin fonksiyonunun yerine getirilmesinde görev almaktadır. Nöropeptitler, 3 ila 100 amino asit uzunluğunda polipeptid zincirlerinden oluşur ve bu özellikleriyle klasik nörotransmitterlere kıyasla yaklaşık 50 kat daha büyük moleküller olarak tanımlanırlar. Bu büyüklük farkı, nöropeptitlerin daha geniş bir reseptör tanıma bölgesine sahip olmalarına olanak sağlar. Diğer bir ifadeyle, nöropeptitler klasik nörotransmitterlere göre daha fazla bağlanma bölgesi içerir, bu da onların hücresel hedefleri üzerinde daha özgül (selektif) etkiler oluşturmalarına katkıda bulunur. Yapısal olarak değerlendirildiğinde, nöropeptitler konvansiyonel protein moleküllerinden daha küçük, daha az kompleks üç boyutlu yapıya sahip ve buna karşın daha fazla kimyasal bilgi taşıyan moleküllerdir. Bu moleküller ile reseptörleri arasındaki bağlanma afinitesi, klasik nörotransmitterlere kıyasla yaklaşık 1000 kat daha yüksek olabilir. Bu durum, nöropeptitlerin reseptörlerine olan bağlanma seçiciliğinin oldukça fazla olmasını sağlamaktadır. Ancak, moleküler büyüklükleri nedeniyle nöropeptitlerin yayılımı ve bağlanma kinetiği, klasik nörotransmitterlere oranla daha yavaş gerçekleşir. Yine de, bir kez bağlandıklarında daha güçlü ve kalıcı etkiler ortaya çıkarabilmektedirler. Diğer yandan, nöropeptitlerin beyindeki konsantrasyon düzeyleri, nörotransmitterlere kıyasla genellikle daha düşüktür.

Nöropeptitlerin çoğu, nöronlarda bir veya iki klasik nörotransmitter ile birlikte bulunur. Bu eşzamanlı ko-lokalizasyon, sinaptik iletimin hem hızlı (nörotransmitter kaynaklı) hem de yavaş (nöropeptit kaynaklı) bileşenlerini mümkün kılar. Böylece sinaptik iletişimde hem anlık yanıtların hem de uzun süreli düzenleyici etkilerin birlikte gerçekleşmesi sağlanmış olur (Fricker, 2012; Wilkinson ve Brown, 2015).

Son yıllarda nöropeptitlerin fizyolojik sistemler üzerindeki çok yönlü etkileri giderek daha fazla ilgi görmektedir. Bu moleküller, merkezi ve periferik sinir sistemlerinde çeşitli reseptörlerle etkileşime girerek birçok hayati sürecin düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Bu bağlamda, ilk olarak 2013 yılında biyoenformatik yaklaşımlar aracılığıyla tanımlanan Phoenixin (PNX), dikkat çekici bir endojen nöropeptit olarak literatüre girmiştir. Özellikle hipotalamus başta olmak üzere, hem merkezi sinir sisteminde hem de birçok periferik dokuda eksprese edilen Phoenixinin; yalnızca üreme sistemiyle sınırlı olmayan, davranışsal, nöroendokrin, kardiyovasküler ve nöroimmün

sistemler üzerinde de etkili olduğu gösterilmiştir. Phoenixinin fizyolojik etkileri, büyük oranda G-protein bağlı reseptör 173 (GPR173) üzerinden medyatörlük eden sinyal yolları aracılığıyla gerçekleşmektedir. Başlangıçta gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) sistemiyle olan ilişkisi sayesinde, luteinize edici hormon (LH) salınımı ve üreme fonksiyonları üzerindeki etkileri tanımlanmış; ancak izleyen çalışmalarla birlikte Phoenixin'in rolünün çok daha kapsamlı olduğu ortaya konmuştur. Günümüzde bu peptidin, anksiyete düzenlenmesi, iştah kontrolü, hafıza oluşumu, inflamasyon yanıtı ve kardiyoprotektif mekanizmalar gibi çeşitli fizyolojik süreçlerde kritik roller oynadığı bilinmektedir (Billert ve ark., 2020; Lyu ve ark., 2013; McIlwraith ve ark., 2022; Stein ve ark., 2016).

Bu kitap bölümü, Phoenixinin fizyolojik etkilerini sistematik bir şekilde ele almayı amaçlamakta; söz konusu nöropeptidin farklı doku ve sistemlerdeki işlevsel rollerini güncel literatür ışığında değerlendirmektedir.

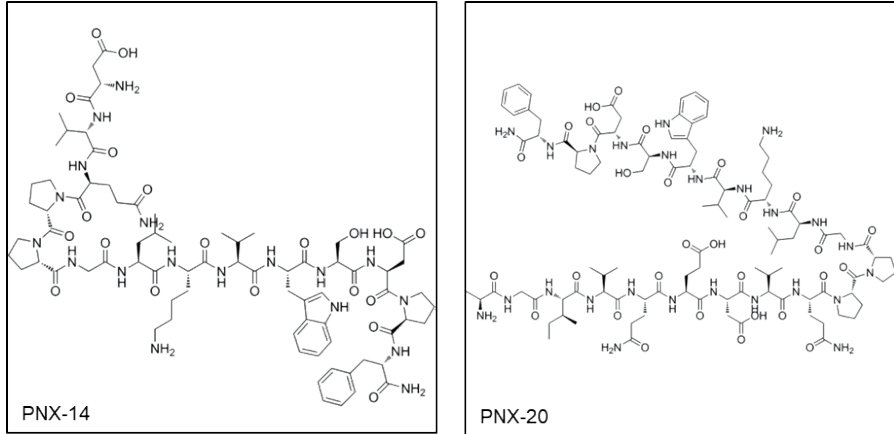
2. PHOENIXİN

2.1. Yapısı

Phoenixin, endojen bir nöropeptit olarak ilk kez Yosten ve arkadaşları tarafından 2013 yılında biyoinformatik algoritmalar aracılığıyla tanımlanmıştır. Bu keşfin ardından yapılan filogenetik analizler, phoenixinin insan, kemirgen, tavuk, sığır (inek), *Xenopus*, zebra balığı ve domuz gibi farklı omurgalı türlerinde yüksek düzeyde korunmuş bir yapıya sahip olduğunu ortaya koymuştur. Bu durum, Phoenixinin evrimsel olarak önemli ve fonksiyonel olarak kritik bir peptid olduğunu düşündürmektedir. Phoenixin, Small Integral Membrane Protein 20 (SMIM20) adı verilen küçük integral membran proteininden türetilmektedir. Bu öncül proteinin proteolitik işlenmesiyle elde edilen iki ana biyoaktif form tanımlanmıştır: PNX-14 ve PNX-20. Bu formlar, sırasıyla 14 ve 20 amino asitten oluşan amidlenmiş peptid zincirleridir ve fizyolojik etkilerinden sorumlu temel izoformlar olarak kabul edilmektedir. Her iki izoformun biyolojik etkileri benzer olmasına rağmen beyinde yaygın olarak PNX-20 izoformu ifade edilirken, omurilik ve kalpte PNX-14 izoformu yüksek oranda ifade edilmektedir. Phoenixinin başlıca biyoaktif formları PNX-14 ve PNX-20 olmakla birlikte, literatürde PNX-17, PNX-26, PNX-36 ve PNX-42 izoformlarının da var olabileceği öne sürülmektedir. Bu izoformların biyolojik rollerine ilişkin çalışmalar halen sınırlı olmakla birlikte, fonksiyonel çeşitlilik açısından önem taşıyabilecekleri düşünülmektedir (Liang ve ark., 2022; Mcilwraith ve Belsham, 2018; Yosten ve ark., 2013).

		PC2	CPE&PAM
İnsan	---FGGFIALGAA FYIPYFRPLM RLEEYKK-EQ	AINRAGIVQE	DVQPPGLKVV SDPFGGRK
Sıçan, Fare	---FGGFIALGAA FYIPYFRPLM RLEEYKK-EQ	AINRAGIVQE	DVQPPGLKVV SDPFGGRK
Tavuk	---FGGFVAVGA AFYPIYFRPL LLP EYKREQ	SINRAGIVQE	NIQPPGLKVV SDPFGGRK
Green Anole	---FGGFVGLVGL ALYPIYFRPL MHLEDYKREQ	AANRAGIVQE	DVQPPGLKVV SDPFGGRK
Xenopus	---FGGFVTAVAA AFYPIFFHPL MHIDEYKKEQ	AVNRDVIQE	NVQPTGLKVV SDPFSRK
Zebra balığı	---FGGFVAAVAA AFYPIFFHPL THSEDYKQVQ	KVNRAGVNQA	DIQPVGVKVV SDPYKPKS
		PNX-20	PNX-14

Şekil 1. Phoenixin (PNX)'in çeşitli omurgalılarıdaki amino asit dizileri. Tahmin edilen olgun (matür) PNX gösterilmiştir. PC2: probormon konvertaz 2; CPE: karboksipeptidaz E; PAM: peptidil-alfa-amidating monooxygenaz. (Kaynak: Kaiya, 2021)



Şekil 2. PNX-14 ve PNX-20'nin Kimyasal Formülleri. (Kaynak: MedKoo Biosciences, t.y.)

2.2. Phoenixinin Sentez ve Salgılanması

Phoenixinin sentezi, SMIM20 adı verilen bir genin ürünü olan preproteinden gerçekleşmektedir. Preprotein ilk olarak endoplazmik retikulumda sentezlenip proteazlar tarafından işlenerek pro-PNX formuna dönüştürülür. Ardından spesifik enzimlerin kesimiyle **PNX-20** veya **PNX-14** gibi aktif formlar oluşmaktadır. Salgılanması ekzositoz yoluyla olan Phoenixin, hedef hücrelerde etkisini GPR173 üzerinden gerçekleştirmektedir (McIlwraith ve Belsham, 2018; Yosten ve ark., 2013).

2.2.1. Phoenixinin Merkezi Sinir Sisteminde Sentezi

En yüksek Phoenixin konsantrasyonu, yapılan çalışmalar doğrultusunda sıçan hipotalamusunda tespit edilmiştir. Bu bölgede Phoenixinin, enerji homeostazi ve iştah düzenlenmesinde önemli rol oynayan nesfatin-1 peptidi ile birlikte eksprese edildiği gösterilmiştir. Hipotalamusun farklı nükleuslarında yapılan immünohistokimyasal analizlerde, Phoenixin immunoreaktivitesinin özellikle paraventriküler çekirdek (PVN), dorsal hipotalamus, supraoptik çekirdek, lateral hipotalamus, arkuat çekirdek ve ventromedial hipotalamus gibi kritik bölgesel yapılarda yoğun olarak bulunduğu belirlenmiştir. Bu bölgeler, homeostatik düzenlemede, hormonal salgıların kontrolünde ve otonom sinir sistemi işlevlerinde merkezi rol üstlenmektedir. Bunun yanı sıra, Phoenixinin ekspresyonunun yalnızca hipotalamus ile sınırlı kalmayıp, median eminens, omurilik ile ön ve arka hipofiz gibi santral sinir sistemi (SSS) yapılarında da belirgin düzeyde gerçekleştiği saptanmıştır. Özellikle hipofiz bezi, nöroendokrin fonksiyonların düzenlenmesinde temel bir merkez olarak, Phoenixinin hormonal düzenleyici etkilerinin anlaşılması açısından önem taşımaktadır. Bu bulgular, Phoenixin'in merkezi sinir sisteminde geniş bir dağılım gösterdiğini ve farklı nöral yapılar aracılığıyla çoklu fizyolojik süreçlere katıldığını ortaya koymaktadır (McIlwraith ve Belsham, 2018; Yosten ve ark., 2013).

Sonuç olarak, Phoenixinin yoğun olarak bulunduğu ve eksprese edildiği bu merkezi sinir sistemi bölgeleri, peptidin nöroendokrin ve homeostatik işlevler başta olmak üzere, pek çok temel biyolojik süreçte önemli rol oynadığını desteklemektedir. Bu nedenle, Phoenixin'in santral sinir sistemi üzerindeki etkilerinin daha iyi anlaşılabilmesi için bu bölgelerdeki fonksiyonel çalışmaların derinleştirilmesi gerekmektedir (Billert ve ark., 2019; Billert ve ark., 2018; Pałasz ve ark., 2015; Yosten ve ark., 2013).

2.2.2. Phoenixinin Periferik Dokulardaki Sentezi

Phoenixin, enzim bağlantılı immünosorbent testi (ELISA) gibi duyarlı immünolojik yöntemler kullanılarak çeşitli periferik dokularda yaygın bir şekilde eksprese edildiği tespit edilmiştir. Yapılan kantitatif analizler, Phoenixinin özellikle kalp, timus, özofagus ve mide dokularında yüksek düzeylerde eksprese edildiğini göstermektedir. Bunun yanı sıra, dalak, pankreas ve akciğer gibi organlarda da orta düzeyde Phoenixin varlığı saptanmıştır. Daha düşük konsantrasyonlarda ise özellikle jejunum, duodenum, ileum ve kolon gibi ince ve kalın bağırsak segmentlerinde Phoenixin ekspresyonu belirlenmiştir. Bu bulgular, Phoenixinin periferik dokularda geniş bir dağılıma sahip olduğunu ve çeşitli organların fizyolojik

işlevlerinde rol alabileceğini göstermektedir (Liang ve ark., 2022; Yosten ve ark., 2013).

İmunohistokimyasal çalışmalar ise Phoenixinin periferik dokulardaki lokalizasyonunu daha ayrıntılı şekilde ortaya koymuştur. Bu çalışmalar neticesinde, Phoenixinin immünreaktivitesinin epidermis ve dermis tabakalarında belirgin şekilde gözlemlendiği raporlanmıştır. Ayrıca, glikoz konsantrasyonundaki değişikliklere duyarlı olarak, pankreas adacıklarında ve sıçan primer adipositlerinde de Phoenixin ekspresyonunun mevcut olduğu tespit edilmiştir. Bu durum, Phoenixinin metabolik düzenleme ve enerji homeostazında potansiyel bir rol üstlendiğini düşündürmektedir (Yosten ve ark., 2013).

Sonuç olarak, Phoenixinin periferik dokularda hem yaygın hem de dokuya özgü bir dağılım gösterdiği, bu sayede kardiyovasküler, bağışıklık, metabolik ve gastrointestinal sistem fonksiyonları üzerinde çeşitli etkiler gösterebileceği öne sürülmektedir. Gelecek çalışmalarda, Phoenixinin bu dokulardaki spesifik işlevlerinin moleküler ve hücresel düzeyde detaylandırılması, peptidin fizyolojik ve patofizyolojik rollerinin daha iyi anlaşılmasını sağlayacaktır. (Billert ve ark., 2018; Cowan ve ark., 2015; Kalamon ve ark., 2020; Nguyen ve ark., 2019; Prinz ve ark., 2017; Rocca ve ark., 2018a; Soya ve Sakurai, 2020; Yosten ve ark., 2013).

2.3. Phoenixinin Doku ve Plazma Konsantrasyonları

Phoenixin, yetişkin ratların dokularında çoktan aza doğru hipotalamus 2851, kalp 485, timus 307, özofagus 298, mide 274, dalak 234, pankreas 179, akciğer 149, hipofiz 121, böbrek 120, jejunum 102, duodenum 36, ileum 30, serebrum 23, pons 7, kolon 2 pg/g miktarlarında bulunmaktadır (Yosten ve ark., 2013).

Yapılan ölçümlerin sonucunda Phoenixinin insan serumunda ortalama 0,7 ng/mL miktarında bulunduğu saptanmıştır. Farelerde yapılan başka bir çalışmada ise açlık sonrası plazma Phoenixin düzeyinin ~ 15 pg/mL olduğu; yem alımından sonra ise bu değer ~ 50 pg/mL'e yükseldiği görülmüştür (McIlwraith ve Belsham, 2018; Schalla ve Stengel, 2018).

2.4. Phoenixinin Fizyolojik Etkileri

Phoenixin, fizyolojik etkilerini büyük ölçüde, beyin, bağırsak ve gonadal dokular gibi bölgelerde yaygın şekilde eksprese edilen Süper Korunmuş Reseptör (SREB) ailesine ait bir G-protein bağlı reseptör olan GPR173 üzerinden gerçekleştirmektedir. Bununla birlikte, bazı çalışmalarda GPR15 ve GPR25 gibi diğer G-protein bağlı reseptörlerle de etkileşim

içerisinde olabileceği ileri sürülmüştür. Bu durum, Phoenixin'in etkilerinin yalnızca GPR173 ile sınırlı olmadığını, farklı reseptörler üzerinden çoklu sinyal yollarını aktive edebileceğini göstermektedir. İlk tanımlandığı dönemde, Phoenixin'in özellikle gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) reseptör ekspresyonunu artırarak hipofiz bezinden luteinize edici hormon (LH) salınımını güçlendirdiği ve dolayısıyla üreme fonksiyonlarının düzenlenmesinde görev aldığı düşünülmüştür. Ancak, daha sonra yapılan çalışmalar Phoenixin'in yalnızca merkezi sinir sisteminde değil, aynı zamanda çeşitli periferik dokularda da eksprese edildiğini ortaya koymuştur. Bu bulgular doğrultusunda Phoenixinin etkilerinin oldukça geniş bir fizyolojik yelpazeyi kapsadığı anlaşılmıştır. Güncel veriler, Phoenixin'in anksiyete düzenlenmesi, duyuşsal algı, davranışsal yanıtlar, besin alımı, öğrenme ve hafıza, Alzheimer hastalığı ile ilişkili süreçler, inflamasyon kontrolü, kardiyovasküler sistemin modülasyonu, enerji metabolizması, sıvı-elektrolit dengesi, endokrin yanıtları düzenleyen nöral devreler ve mikrogial aktivite gibi çok sayıda fizyolojik ve nörofizyolojik fonksiyonda rol oynadığını göstermektedir (Billert ve ark., 2020; Clarke ve Dhillon, 2019; Cowan ve ark., 2015; Haddock ve ark., 2020; Jiang, He, Peng, Jin, Mu, ve ark., 2015; Jiang, He, Peng, Jin, Wang, ve ark., 2015; Liang ve ark., 2022; Lyu ve ark., 2013; Matsumoto ve ark., 2000; McIlwraith ve Belsham, 2018; McIlwraith ve ark., 2019; Nguyen ve ark., 2019; Palasz ve ark., 2015; Prinz ve ark., 2017; Schalla ve Stengel, 2019; Stein ve ark., 2018; Stein ve ark., 2016; Treen ve ark., 2016; Wang ve ark., 2018; Yosten ve ark., 2013).

Tablo 1. PNX'in hedef hücreleri/dokuları ve işlevleri. (Kaynak: Kaiya, 2021)

Hücreler/Dokular	Fonksiyonu	Hayvanlar	Kaynaklar
Hipotalamus	GnRH mRNA ekspresyonunun uyarılması	Sıçan	(Treen ve ark., 2016)
	Kiss1 mRNA ekspresyonunun uyarılması	Sıçan	(Treen ve ark., 2016)
	GnRH reseptörü mRNA ekspresyonunun uyarılması	Sıçan	(Treen ve ark., 2016)
	Yiyecek alımının uyarılması	Sıçan	(Friedrich ve ark., 2019), (Schalla ve ark., 2017)
	Su içiminin uyarılması	Sıçan	(Friedrich ve ark., 2019)
	Lokomotor aktivitenin uyarılması	Sıçan	(Friedrich ve ark., 2019)
	Besin algılamanın uyarılması	Fare	(McIlwraith ve ark., 2018)
	Anksiyete benzeri davranışın indüksiyonu	Fare	(Jiang, He, Peng, Jin, Mu, ve ark., 2015)

	Kaşıntı hissinin aracılık edilmesi	Fare	(Lyu ve ark., 2018), (Cowan ve ark., 2015)
	Hafıza tutma ve oluşumunun iyileştirilmesi	Fare	(Jiang, He, Peng, Jin, Wang, ve ark., 2015)
	Vazopressin salgısının uyarılması	Sıçan	(Gasparini ve ark., 2018)
Hipofiz	GnRH kaynaklı LH ve FSH salınımının uyarılması	Sıçan	(Stein ve ark., 2016), (Guvenc ve ark., 2019)
Kalp	Depresyon	Sıçan	(Rocca ve ark., 2018b)
Hipofiz hücreleri, alfaT3-1 hücreleri	GnRH reseptörü mRNA ekspresyonunun uyarılması	Sıçan	(Stein ve ark., 2016), (Treen ve ark., 2016)
INS-1E hücreler	İnsülin mRNA ekspresyonunun uyarılması	—	(Billert ve ark., 2019)
	Glikoz kaynaklı insülin salgısının uyarılması	—	(Billert ve ark., 2019)
Pankreas adacıkları	Glikoz kaynaklı insülin salgısının uyarılması	Sıçan	(Billert ve ark., 2019)
3T3-L1	Beyaz adipogenezin uyarılması	—	(Billert ve ark., 2018)
Preadipositler	Beyaz adipogenezin uyarılması	—	(Billert ve ark., 2018)
bEnd.3 beyin endotel hücreleri	Oksidatif stresin azalması	—	(Zhang ve Li, 2020)
Granulosa hücreleri	E2 kaynaklı foliküler büyümenin teşvik edilmesi	İnsan	(Nguyen ve ark., 2019)
Diş pulpa hücreleri	Antiinflamatuvar etki	İnsan	(Sun ve ark., 2020)

2.4.1. Reprodüktif Sistem Üzerindeki Etkileri

Phoenixin, ilk çalışmalarında üreme ile ilişkili bir peptit olarak tanımlanmış ve özellikle gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) tarafından uyarılan luteinize edici hormon (LH) salınımını artırarak Hipotalamus-Hipofiz-Gonadal (HHG) aksının düzenlenmesinde rol oynadığı belirlenmiştir. Dişi sıçanlarda gerçekleştirilen in vitro deneylerde, PNX-20 formunun GnRH ekspresyonunu artırdığı ve buna bağlı olarak LH salınımını güçlendirdiği gözlemlenmiştir. Buna ek olarak, Stein ve arkadaşları (2016) tarafından yürütülen bir çalışmada, PNX-20'nin intraserebroventriküler (ICV) yolla sıçanlara uygulanmasının, LH salgılanmasını anlamlı şekilde stimüle ettiği saptanmıştır. Aynı çalışmada erkek sıçanlara yapılan in vivo uygulamalarda

ise, Phoenixinin GnRH seviyelerinde belirgin bir değişiklik yaratmadan serumdaki follikül uyarıcı hormon (FSH) ve testosteron konsantrasyonlarını artırdığı raporlanmıştır. Bu bulgular, Phoenixinin üreme fonksiyonlarının nöroendokrin düzenlenmesinde kritik bir modülatör olduğunu ve cinsiyete özgü etkiler gösterebileceğini ortaya koymaktadır. (Guvenç ve ark., 2019; Stein ve ark., 2016; Treen ve ark., 2016; Yosten ve ark., 2013).

Phoenixin, özellikle yumurtalık ve yumurtalık foliküllerinde sentezlenmekte olup, dişi memelilerde östrus siklusunun düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. PNX-20 formunun, granüloza hücrelerinin proliferasyonunu teşvik ettiği ve folikül gelişiminde kritik öneme sahip follikül uyarıcı hormon reseptörü (FshR), luteinize edici hormon reseptörü (LhR) ile tirozin protein kinaz (Kitl) genlerinin ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir. Ayrıca, PNX-20'nin cAMP/protein kinaz A (PKA) sinyal yolunu aktive ederek, cAMP yanıt elementi bağlayıcı protein (CREB) fosforilasyonunu tetiklediği ve böylece östradiol (E2) sentezini indükleyerek foliküler büyümeyi desteklediği ortaya konmuştur. Yosten ve arkadaşları (2013) tarafından yapılan bir çalışmada, dişi sıçanlarda Phoenixin ekspresyonunun siRNA (susturucu RNA) kullanılarak aşağı regüle edilmesi sonucunda, östrus döngüsünün 2-3 gün geciktiği ve diöstrus fazının uzadığı bildirilmiştir. Bu bulgu, Phoenixinin östrus siklusunun normal işleyişinde kritik bir rol üstlendiğini göstermektedir. Ayrıca, Phoenixin düzeyleri ile üreme hastalıkları arasındaki ilişkiyi inceleyen klinik araştırmalarda, polikistik over sendromu (PCOS) tanısı konmuş kadınlarda Phoenixin ve Nesfatin-1 seviyelerinin anlamlı derecede arttığı tespit edilmiştir. Buna paralel olarak, PCOS model dişi sıçanların periovarian yağ dokularında, sağlıklı kontrollere kıyasla SMIM-20 gen ekspresyonunun artmış olduğu raporlanmıştır.

Bu veriler, Phoenixinin üreme fonksiyonları ve patolojilerinde önemli bir düzenleyici molekül olduğunu göstermekte ve bu peptidin özellikle foliküler gelişim ile hormonal dengenin sağlanmasında potansiyel bir hedef olabileceğini işaret etmektedir (Kalamon ve ark., 2020; Nguyen ve ark., 2019; Stein ve ark., 2016; Ullah ve ark., 2017; Yosten ve ark., 2013).

2.4.2 Metabolizma Üzerindeki Etkileri

Phoenixin, özellikle gıda alımını düzenleyen merkezi sinir sistemi bölgelerinde, arkuat çekirdek (ARC), paraventriküler çekirdek (PVN), ventromedial hipotalamus (VMH) ve nükleus traktus solitarius (NTS) gibi kritik yapılar içerisinde ekspresyon göstermektedir. Bu lokalizasyon, Phoenixinin beslenme davranışları üzerindeki potansiyel etkilerini araştırmak için temel oluşturmuştur. Shalla ve arkadaşları tarafından yapılan

bir deneysel çalışmada, sıçanlara ışık fazında intraserebroventriküler (ICV) yolla PNX-14 uygulandığında, hayvanlarda toplam gıda alımı, yeme hızı, öğün süresi ve su tüketiminde belirgin artışlar gözlemlenmiştir. Ancak, PNX-14'ün intraperitoneal (IP) yolla hem karanlık hem de aydınlık dönemlerde uygulanması durumunda, bu parametrelerde ters yönlü, yani azalma eğilimi gösteren etkiler kaydedilmiştir. Bu sonuçlar, Phoenixinin etkilerinin doz, uygulama yolu ve çevresel ışık koşullarına bağlı olarak değişebileceğini göstermektedir.

Bunun yanı sıra, anoreksiya nervoza tanısı almış bireylerde plazma Phoenixin düzeylerinin azalmış olduğu bulunmuş ve bu peptidin yeme bozukluklarının patofizyolojisinde önemli bir rol oynayabileceği düşünülmüştür. Bu bağlamda, Phoenixinin yeme davranışı ve sıvı alımının nöroendokrin düzenlenmesinde kritik bir modülatör olabileceği ve beslenme bozukluklarının tedavisinde potansiyel bir biyobelirteç ya da terapötik hedef olarak değerlendirilebileceği ifade edilmektedir.

Kısacası, Phoenixinin merkezi sinir sistemi üzerindeki etkileri, hem gıda alımını hem de sıvı tüketimini düzenleyerek enerji ve su homeostazının sürdürülmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Ancak, bu peptidin farklı koşullar altında gösterdiği değişken etkilerin mekanistik temellerinin daha ayrıntılı incelenmesine ihtiyaç duyulmaktadır. (Haddock ve ark., 2020; Matsumoto ve ark., 2000; McKibbin ve ark., 1991; Palasz ve ark., 2021; Schalla ve ark., 2017; Yosten ve ark., 2013).

2.4.3. Anksiyete Üzerindeki Etkileri

Phoenixin, gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) reseptör ekspresyonunu artırarak gonadotropin salgısını düzenlemekte ve bu mekanizma aracılığıyla beynin anksiyete yanıtını modüle etmektedir. Bu nedenle, Phoenixinin anksiyolitik etkiler gösterdiği düşünülmektedir. Literatürde yapılan çalışmalarda, hem PNX-14 hem de PNX-20 peptitlerinin anksiyolitik özelliklere sahip olduğu bildirilmiştir. Özellikle PNX-14 enjeksiyonu yapılan farelerde, kaygı düzeyinin değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan açık alan testi ve labirent testlerinde, belirgin bir anksiyete davranışında azalma gözlemlenmiştir. Bu bulgular, Phoenixinin anksiyete bozukluklarının tedavisinde potansiyel bir nöropeptid olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir (Jiang, He, Peng, Jin, Mu, ve ark., 2015; Millar ve Newton, 2013; Telegdy ve ark., 2009; Umathe ve ark., 2008; Yosten ve ark., 2013).

2.4.4. İnflamasyon Üzerindeki Etkileri

Demans, Alzheimer ve Parkinson hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklarda, merkezi sinir sisteminde kronik ve şiddetli nöroinflamasyonun önemli bir patofizyolojik mekanizma olduğu bilinmektedir. Nöroinflamasyon, glial hücrelerin, özellikle astrosit ve mikrogliaların aktivasyonu ile karakterize olup, sinir dokusunda inflamatuvar mediatörlerin ve proinflamatuvar sitokinlerin aşırı üretimine yol açmaktadır. Lipopolisakkarit (LPS) gibi endotoksinler, astrositlerde inflamatuvar yanıtı tetikleyerek hücresel hasar meydana getirmekte ve bu süreçte G-protein bağlı reseptör 173 (GPR173) ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir. Phoenixin, bu bağlamda oksidatif stres ve inflamatuvar süreçlerde nöroprotektif etkiler sergileyen endojen bir nöropeptit olarak öne çıkmaktadır. Literatürde bildirilen çalışmalar, PNX-14 formunun LPS tarafından indüklenen sitotoksiste koşullarında etkili olduğunu ortaya koymuştur. Bu çalışmalarda, PNX-14 uygulamasının, tümör nekroz faktör alfa (TNF- α), interlökin-1 beta (IL-1 β), interlökin-6 (IL-6) ve interlökin-12 (IL-12) gibi kritik proinflamatuvar sitokinlerin yanı sıra diğer inflamatuvar mediatörlerin ekspresyonunu anlamlı oranda azalttığı gözlemlenmiştir. Bu antiinflamatuvar etkiler, Phoenixinin nörodejeneratif hastalıklarda inflamasyonun patolojik etkilerini modüle etme potansiyelini göstermektedir. Bu veriler ışığında, Phoenixinin özellikle Alzheimer, Parkinson ve diğer demans türleri gibi nörodejeneratif hastalıklarda, inflamatuvar süreçlerin yol açtığı nöronal hasarı azaltmada ve hastalık progresyonunu yavaşlatmada terapötik bir ajan olarak kullanılabileceği düşünülmektedir. Bunun yanı sıra, Phoenixinin glial hücre aktivasyonu üzerindeki düzenleyici etkileri ve oksidatif stresle mücadeledeki rolü, nöroproteksiyonun sağlanması açısından klinik öneme sahiptir. Ancak, Phoenixinin moleküler mekanizmalarının tam olarak aydınlatılması ve bu potansiyel terapötik etkilerin insan modellerinde doğrulanması için ileri preklinik ve klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (Ma ve ark., 2020; Vesce ve ark., 2007; Wang ve ark., 2020). Sıçanlarda indometazin uygulanarak oluşturulan duodenal ülserde de interlökin, interlökin 1 beta, TNF-alfa, IL-6, IL-12 gibi inflamatuvar sitokin, malondialdehit (MDA) ve miyeloperoksidaz (MPO) aktivitesinde azalmayı; süperoksit dizmutaz (SOD) ve katalaz aktivitesinde yükselmeyi sağladığı tespit edilmiştir. Ayrıca Phoenixinin diyet kaynaklı alkolsüz karaciğer hastalığını ve iskemik inmede kan-beyin bariyeri fonksiyonlarını iyileştirebileceği tespit edilmiştir (Zandeh-Rahimi ve ark., 2022).

Phoenixinin nöroinflamasyonu modüle etme ve oksidatif strese karşı koruyucu etkileri, nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde umut vaat eden yeni bir terapötik hedef olduğunu göstermektedir. Ancak, bu potansiyelin

kllinik uygulamalara dönüşebilmesi için daha kapsamlı mekanistik ve klinik araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

2.4.5. Kardiyak Fonksiyonlar Üzerindeki Etkileri

Hipotalamustan sonra, Phoenixinin en yüksek ekspresyon gösterdiği doku kalptir; burada Phoenixin konsantrasyonu yaklaşık 550 pg/g olarak tespit edilmiştir. Bu durum, Phoenixinin kardiyovasküler sistem üzerinde önemli ve çeşitli biyolojik etkilere sahip olduğunu düşündürmektedir. Phoenixin, miyokardiyal hücreler üzerinde protein kinaz B (Akt), endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) ve hücre dışı sinyalle düzenlenen kinazlar (ERK1/2) fosforilasyonu yoluyla etki göstermektedir. Bu sinyal yollarının aktivasyonu sonucunda Phoenixinin, kalp kasılma ve gevşeme fonksiyonlarını doz bağımlı olarak azaltırken, koroner arter basıncı ve kalp hızında anlamlı bir değişiklik yaratmamaktadır. Hem bazal şartlarda hem de iskemi/reperfüzyon (I/R) durumlarında Phoenixinin kardiyak dokulardaki varlığı ve miyokardiyal performans üzerindeki etkileri, Langendorff kalp perfüzyon modeli ve ileri biyoanalitik teknikler kullanılarak kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. Bu çalışmalar sırasında, Phoenixinin kalpte koruyucu etkilerini ortaya koyan kritik sinyal yolları arasında Reperfüzyon Hasarı Kurtarma Kinaz (RISK) ve Sitokin Tetiklenen Apoptoz Sinyal Düzeni (SAFE) yolları analiz edilmiştir. İzole edilen kalpler üzerinde gerçekleştirilen deneysel kardiyak iskemi modeli kapsamında, kalpler 30 dakika boyunca iskemiye maruz bırakılmış ve ardından 120 dakika reperfüzyon uygulanmıştır. Bu süreçte kardiyak dokularda PNX-14 seviyelerinde belirgin bir artış gözlenmiştir. Elde edilen bulgular, Phoenixinin kardiyoprotektif etkiler gösterdiğini ve bu etkinin daha küçük miyokardiyal enfarktüs boyutu ile daha iyi sistolik fonksiyon iyileşmesine yol açtığını ortaya koymuştur. Moleküler düzeyde, Phoenixinin kardiyoprotektif etkileri STAT3 ve RISK sinyal yollarının fosforilasyon seviyelerinin artmasıyla desteklenmektedir. Ayrıca, Phoenixin antiapoptotik protein olan Bcl-2'nin ekspresyonunu artırırken, kaspaz-3, sitokrom C ve p38 MAP kinaz gibi proapoptotik faktörlerin seviyelerinde anlamlı bir azalma sağlamaktadır. Bu düzenlemeler, miyokardiyal hücrelerin apoptoza karşı korunmasını ve doku bütünlüğünün korunmasını desteklemektedir (Rocca ve ark., 2018a; Yosten ve ark., 2013).

PNX-14'ün apoptotik sinyalizasyon üzerindeki etkileri incelendiğinde, iskemi sonrası uygulanan Phoenixinin pro- ve anti-apoptotik faktörlerin ekspresyonu üzerindeki modulator rolü Western Blot analizi ile değerlendirilmiştir. İskemi/reperfüzyon (I/R) modeli sonucunda Bax, aktif kaspaz-3, sitokrom C (Cyt C) ve fosforile p38 MAPK proteinlerinin ekspresyonunda belirgin artışlar gözlenmiştir. Ancak Phoenixin tedavisi ve

post-kondisyonlama (PostC) uygulamaları ile bu pro-apoptotik faktörlerin ekspresyonunda anlamlı bir azalma sağlanmıştır. Bu bulgular, Phoenixinin apoptotik hücre ölümünü engelleyerek miyokardiyal dokuda koruyucu etkiler gösterdiğini ortaya koymaktadır. Memelilerde yapılan çalışmalarda, Phoenixinin kardiyak dokular üzerinde doğrudan etkili olduğu ve bu etkinin sıçan kalplerinde Akt/eNOS ve ERK1/2 sinyal yollarının aktive edilmesiyle sağlandığı tespit edilmiştir. Farklı dozlarda uygulanan Phoenixin tedavisi sonucunda, miyokardiyal kasılma ve gevşeme fonksiyonlarında belirgin bir azalma meydana gelmiştir. Ayrıca, perfüze edilen sıçan kalplerinin iskemiye maruz bırakılmasıyla oluşturulan modelde, Phoenixinin iskemi/reperfüzyon kaynaklı hasara karşı koruyucu etkisi doğrulanmıştır. Phoenixinin kardiyoprotektif etkileri, apoptozun inhibisyonu ile ilişkilendirilmiş olup, bu koruyucu mekanizma obezite gibi metabolik bozuklukların varlığında da sürdürülmektedir. Bu bağlamda, Phoenixinin miyokardiyal hasarın önlenmesinde ve kalp fonksiyonlarının korunmasında önemli bir terapötik potansiyele sahip olduğu söylenebilir. (Lyu ve ark., 2013; Ma ve ark., 2020; Mai ve ark., 2020; Rocca ve ark., 2018a; Yosten ve ark., 2013).

SONUÇ

Sonuç olarak, phoenixin hormonu, yapısal özellikleri ve biyosentez mekanizmaları sayesinde vücutta birçok önemli fizyolojik süreci düzenlemede kritik bir rol oynamaktadır. Bu hormonun özellikle üreme sistemi, enerji dengesi ve stres yanıtları üzerindeki etkileri, onun biyomedikal araştırmalarda artan bir ilgi odağı haline gelmesini sağlamıştır. Gelecekte, phoenixin hormonunun fonksiyonlarının daha iyi anlaşılması, çeşitli hastalıkların tedavisinde yeni yaklaşımların geliştirilmesine olanak tanıyabilir ve bu alandaki çalışmalar, tıbbi uygulamalar açısından büyük bir potansiyel taşımaktadır.

Kaynaklar

- Billert, M., Kołodziejski, P. A., Strowski, M. Z., Nowak, K. W., ve Skrzypski, M. (2019). Phoenixin-14 stimulates proliferation and insulin secretion in insulin producing INS-1E cells. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*, 1866(12), 118533.
- Billert, M., Rak, A., Nowak, K. W., ve Skrzypski, M. (2020). Phoenixin: more than reproductive peptide. *International journal of molecular sciences*, 21(21), 8378.
- Billert, M., Wojciechowicz, T., Jasaszewili, M., Szczepankiewicz, D., Waško, J., Kaźmierczak, S., Strowski, M. Z., Nowak, K. W., ve Skrzypski, M. (2018). Phoenixin-14 stimulates differentiation of 3T3-L1 preadipocytes via cAMP/Epac-dependent mechanism. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1863(12), 1449-1457.
- Clarke, S. A., ve Dhillon, W. S. (2019). Phoenixin and its role in reproductive hormone release. *Seminars in Reproductive Medicine*, 37(4), 191-196.
- Cowan, A., Lyu, R.-M., Chen, Y.-H., Dun, S., Chang, J.-K., ve Dun, N. J. (2015). Phoenixin: A candidate pruritogen in the mouse. *Neuroscience*, 310, 541-548.
- Fricker, L. D. (2012). Neuropeptides and other bioactive peptides: from discovery to function. In *Colloquium Series on Neuropeptides*; Morgan ve Claypool Publishers: Williston, USA, 2012.
- Friedrich, T., Schalla, M., Scharner, S., Kühne, S., Goebel-Stengel, M., Kobelt, P., Rose, M., ve Stengel, A. (2019). Intracerebroventricular injection of phoenixin alters feeding behavior and activates nesfatin-1 immunoreactive neurons in rats. *Brain Research*, 1715, 188-195.
- Gasparini, S., Stein, L. M., Loewen, S. P., Haddock, C. J., Soo, J., Ferguson, A. V., Kolar, G. R., Yosten, G. L., ve Samson, W. K. (2018). Novel regulator of vasopressin secretion: phoenixin. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 314(4), R623-R628.
- Guvenc, G., Altinbas, B., Kasikci, E., Ozyurt, E., Bas, A., Udum, D., Niaz, N., ve Yalcin, M. (2019). Contingent role of phoenixin and nesfatin-1 on secretions of the male reproductive hormones. *Andrologia*, 51(11), e13410.
- Haddock, C. J., Almeida-Pereira, G., Stein, L. M., Yosten, G. L., ve Samson, W. K. (2020). A novel regulator of thirst behavior: phoenixin. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 318(6), R1027-R1035.
- Jiang, J., He, Z., Peng, Y., Jin, W., Mu, J., Xue, H., Wang, Z., Chang, M., ve Wang, R. (2015). Effects of Phoenixin-14 on anxiolytic-like behavior in mice. *Behavioural Brain Research*, 286, 39-48.
- Jiang, J., He, Z., Peng, Y., Jin, W., Wang, Z., Mu, L., Chang, M., ve Wang, R. (2015). Phoenixin-14 enhances memory and mitigates memory impair-

- ment induced by A β 1-42 and scopolamine in mice. *Brain Research*, 1629, 298-308.
- Kaiya, H. (2021). Phoenixin. In *Handbook of Hormones*. Elsevier. (pp. 175-178).
- Kalamon, N., Błaszczyk, K., Szlaga, A., Billert, M., Skrzypski, M., Pawlicki, P., Górowska-Wójtowicz, E., Kotula-Balak, M., Błasiak, A., ve Rak, A. (2020). Levels of the neuropeptide phoenixin-14 and its receptor GRP173 in the hypothalamus, ovary and periovarian adipose tissue in rat model of polycystic ovary syndrome. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 528(4), 628-635.
- Liang, H., Zhao, Q., Lv, S., ve Ji, X. (2022). Regulation and physiological functions of phoenixin. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 9, 956500.
- Lyu, R.-M., Cowan, A., Zhang, Y., Chen, Y.-H., Dun, S. L., Chang, J.-K., Dun, N. J., ve Luo, J. J. (2018). Phoenixin: a novel brain-gut-skin peptide with multiple bioactivity. *Acta Pharmacologica Sinica*, 39(5), 770-773.
- Lyu, R.-M., Huang, X.-F., Zhang, Y., Dun, S. L., Luo, J. J., Chang, J.-K., ve Dun, N. J. (2013). Phoenixin: a novel peptide in rodent sensory ganglia. *Neuroscience*, 250, 622-631.
- Ma, H., Su, D., Wang, Q., Chong, Z., Zhu, Q., He, W., ve Wang, W. (2020). Phoenixin 14 inhibits ischemia/reperfusion-induced cytotoxicity in microglia. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 689, 108411.
- Mai, N., Prifti, V., Kim, M., ve Halterman, M. W. (2020). Characterization of neutrophil-neuronal co-cultures to investigate mechanisms of post-ischemic immune-mediated neurotoxicity. *Journal of Neuroscience Methods*, 341, 108782.
- Matsumoto, M., Saito, T., Takasaki, J., Kamohara, M., Sugimoto, T., Kobayashi, M., Tadokoro, M., Matsumoto, S.-i., Ohishi, T., ve Furuichi, K. (2000). An evolutionarily conserved G-protein coupled receptor family, SREB, expressed in the central nervous system. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 272(2), 576-582.
- McIlwraith, E. K., ve Belsham, D. D. (2018). Phoenixin: uncovering its receptor, signaling and functions. *Acta Pharmacologica Sinica*, 39(5), 774-778.
- McIlwraith, E. K., Loganathan, N., ve Belsham, D. D. (2018). Phoenixin expression is regulated by the fatty acids palmitate, docosahexaenoic acid and oleate, and the endocrine disrupting chemical bisphenol A in immortalized hypothalamic neurons. *Frontiers in Neuroscience*, 12, 838.
- McIlwraith, E. K., Loganathan, N., ve Belsham, D. D. (2019). Regulation of Gpr173 expression, a putative phoenixin receptor, by saturated fatty acid palmitate and endocrine-disrupting chemical bisphenol A through a p38-mediated mechanism in immortalized hypothalamic neurons. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 485, 54-60.

- McIlwraith, E. K., Zhang, N., ve Belsham, D. D. (2022). The regulation of phoenixin: A fascinating multidimensional peptide. *Journal of the Endocrine Society*, 6(2), bvab192.
- McKibbin, P. E., Rogers, P., ve Williams, G. (1991). Increased neuropeptide Y concentrations in the lateral hypothalamic area of the rat after the onset of darkness: possible relevance to the circadian periodicity of feeding behavior. *Life Sciences*, 48(26), 2527-2533.
- MedKoo Biosciences. (t.y.). Phoenixin-20. MedKoo Biosciences. Erişim tarihi: 29 Eylül 2025, Erişim adresi: <https://www.medkoo.com/products/45822>.
- Millar, R. P., ve Newton, C. L. (2013). Current and future applications of GnRH, kisspeptin and neurokinin B analogues. *Nature Reviews Endocrinology*, 9(8), 451-466.
- Nguyen, X. P., Nakamura, T., Osuka, S., Bayasula, B., Nakanishi, N., Kasahara, Y., Muraoka, A., Hayashi, S., Nagai, T., ve Murase, T. (2019). Effect of the neuropeptide phoenixin and its receptor GPR173 during folliculogenesis. *Reproduction*, 158(1), 25-34.
- Pałasz, A., Rojczyk, E., Bogus, K., Worthington, J. J., ve Wiaderkiewicz, R. (2015). The novel neuropeptide phoenixin is highly co-expressed with nesfatin-1 in the rat hypothalamus, an immunohistochemical study. *Neuroscience Letters*, 592, 17-21.
- Pałasz, A., Tyszkiewicz-Nwafor, M., Suszka-Świtek, A., Bacopoulou, F., Dmitrzak-Węglarz, M., Dutkiewicz, A., Słopeń, A., Janas-Kozik, M., Wilczyński, K. M., ve Filipczyk, Ł. (2021). Longitudinal study on novel neuropeptides phoenixin, spexin and kisspeptin in adolescent inpatients with anorexia nervosa—association with psychiatric symptoms. *Nutritional Neuroscience*, 24(11), 896-906.
- Prinz, P., Scharner, S., Friedrich, T., Schalla, M., Goebel-Stengel, M., Rose, M., ve Stengel, A. (2017). Central and peripheral expression sites of phoenixin-14 immunoreactivity in rats. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 493(1), 195-201.
- Rocca, C., Scavello, F., Granieri, M. C., Pasqua, T., Amodio, N., Imbrogno, S., Gattuso, A., Mazza, R., Cerra, M. C., ve Angelone, T. (2018a). Phoenixin-14: detection and novel physiological implications in cardiac modulation and cardioprotection. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 75, 743-756.
- Rocca, C., Scavello, F., Granieri, M. C., Pasqua, T., Amodio, N., Imbrogno, S., Gattuso, A., Mazza, R., Cerra, M. C., ve Angelone, T. (2018b). Phoenixin-14: detection and novel physiological implications in cardiac modulation and cardioprotection. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 75(4), 743-756.

- Schalla, M., Prinz, P., Friedrich, T., Scharner, S., Kobelt, P., Goebel-Stengel, M., Rose, M., ve Stengel, A. (2017). Phoenixin-14 injected intracerebroventricularly but not intraperitoneally stimulates food intake in rats. *Peptides*, 96, 53-60.
- Schalla, M. A., ve Stengel, A. (2018). Phoenixin—a pleiotropic gut-brain peptide. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(6), 1726.
- Schalla, M. A., ve Stengel, A. (2019). The role of phoenixin in behavior and food intake. *Peptides*, 114, 38-43.
- Soya, S., ve Sakurai, T. (2020). Evolution of orexin neuropeptide system: structure and function. *Frontiers in Neuroscience*, 14, 691.
- Stein, L. M., Haddock, C. J., Samson, W. K., Kolar, G. R., ve Yosten, G. L. (2018). The phoenixins: From discovery of the hormone to identification of the receptor and potential physiologic actions. *Peptides*, 106, 45-48.
- Stein, L. M., Tullock, C. W., Mathews, S. K., Garcia-Galiano, D., Elias, C. F., Samson, W. K., ve Yosten, G. L. (2016). Hypothalamic action of phoenixin to control reproductive hormone secretion in females: importance of the orphan G protein-coupled receptor Gpr173. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 311(3), R489-R496.
- Sun, G., Ren, Q., Bai, L., ve Zhang, L. (2020). Phoenixin-20 suppresses lipopolysaccharide-induced inflammation in dental pulp cells. *Chemico-Biological Interactions*, 318, 108971.
- Telegdy, G., Tanaka, M., ve Schally, A. V. (2009). Effects of the LHRH antagonist Cetrorelix on the brain function in mice. *Neuropeptides*, 43(3), 229-234.
- Treen, A. K., Luo, V., ve Belsham, D. D. (2016). Phoenixin activates immortalized GnRH and kisspeptin neurons through the novel receptor GPR173. *Molecular Endocrinology*, 30(8), 872-888.
- Ullah, K., ur Rahman, T., Wu, D.-D., Lin, X.-H., Liu, Y., Guo, X.-Y., Leung, P. C., Zhang, R.-J., Huang, H.-F., ve Sheng, J.-Z. (2017). Phoenixin-14 concentrations are increased in association with luteinizing hormone and nesfatin-1 concentrations in women with polycystic ovary syndrome. *Clinica Chimica Acta*, 471, 243-247.
- Umathe, S., Bhutada, P., Jain, N., Shukla, N., Mundhada, Y., ve Dixit, P. (2008). Gonadotropin-releasing hormone agonist blocks anxiogenic-like and depressant-like effect of corticotrophin-releasing hormone in mice. *Neuropeptides*, 42(4), 399-410.
- Vesce, S., Rossi, D., Brambilla, L., ve Volterra, A. (2007). Glutamate release from astrocytes in physiological conditions and in neurodegenerative disorders characterized by neuroinflammation. *International Review of Neurobiology*, 82, 57-71.

- Wang, J., Zheng, B., Yang, S., Tang, X., Wang, J., ve Wei, D. (2020). The protective effects of phoenixin-14 against lipopolysaccharide-induced inflammation and inflammasome activation in astrocytes. *Inflammation Research*, 69(8), 779-787.
- Wang, M., Deng, S.-P., Chen, H.-P., Jiang, D.-n., Tian, C.-X., Yang, W., Wu, T.-l., Zhu, C.-H., Zhang, Y., ve Li, G.-L. (2018). Phoenixin participated in regulation of food intake and growth in spotted scat, *Scatophagus argus*. *Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Biochemistry and Molecular Biology*, 226, 36-44.
- Wilkinson, M., ve Brown, R. E. (2015). *An introduction to Neuroendocrinology*. Cambridge University Press.
- Yosten, G. L., Lyu, R. M., Hsueh, A. J., Avsian-Kretchmer, O., Chang, J. K., Tullock, C. W., Dun, S., Dun, N., ve Samson, W. K. (2013). A novel reproductive peptide, phoenixin. *Journal of Neuroendocrinology*, 25(2), 206-215.
- Zandeh-Rahimi, Y., Panahi, N., Hesarakı, S., ve Shirazi-Beheshtiha, S. H. (2022). Protective effects of phoenixin-14 peptide in the indomethacin-induced duodenal ulcer: An experimental study. *International Journal of Peptide Research and Therapeutics*, 28(1), 43.
- Zhang, B., ve Li, J. (2020). Phoenixin-14 protects human brain vascular endothelial cells against oxygen-glucose deprivation/reoxygenation (OG-D/R)-induced inflammation and permeability. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 682, 108275.