

PHOENİXİN'İN FİZYOPATOLOJİK ETKİLERİ

PHYSIOPATHOLOGICAL EFFECTS OF PHOENIXIN

 MUHAMMED TAŞAR¹  RAZİYE AKCILAR²

¹ İstanbul Medeniyet University, Faculty of Medicine, Department of Physiology, İstanbul, Türkiye

² Kütahya Health Sciences University, Faculty of Medicine, Department of Physiology, Kütahya, Türkiye

ÖZET

Phoenixin (PNX), küçük integral membran protein 20'den (Smim20) üretilen yeni keşfedilmiş endojen bir nöropeptittir. En yaygın izoformları PNX-14 ve PNX-20 aminoasit peptitleridir. G proteinine bağlı reseptör 173'ün (GPR173) bir ligandı olan PNX, temel olarak hipotalamus ve hipofiz bezi gibi beyin bölgesinden ve birçok periferel dokudan izole edilmiştir. PNX, gonadotropin salgılayan hormon (GnRH) seviyesini artırarak hipofiz hücrelerinden lüteinize edici hormon (LH) salınımını uyararak üreme işlevinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Bununla birlikte, PNX sadece üreme sistemini düzenlemekle kalmaz, aynı zamanda anksiyolitik, anti-inflamatuar ve hücre koruyucu etkiler de gösterir. Ayrıca davranış, gıda alımı, duysal algı, hafıza, vücut sıvısı dengesi, kardiyovasküler fonksiyonlar ve enerji metabolizmasının düzenlenmesinde birçok işlevi bulunmaktadır. Bu derleme, PNX'in moleküler yapısı, fizyolojik etki ve işlevleri ile çeşitli hastalıkların patogenezinde ve tedavi süreçlerindeki rolünü anlamada bize yardımcı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Phoenixin, Nöropeptid, GPR173, Smim20.

ABSTRACT

Phoenixin (PNX) is a newly discovered endogenous neuropeptide produced from small integral membrane protein 20 (Smim20). The most common isoforms are PNX-14 and PNX-20 amino acid peptides. PNX, a ligand of G protein-coupled receptor 173 (GPR173), has been isolated mainly from brain regions such as the hypothalamus and pituitary gland, and from many peripheral tissues. PNX plays an important role in the regulation of reproductive function by increasing the level of gonadotropin-releasing hormone and stimulating the release of luteinizing hormone from the pituitary cells. However, PNX not only regulates the reproductive system, but also exerts anxiolytic, anti-inflammatory and cell-protective effects. In addition, it has many functions in the regulation of behavior, food intake, sensory perception, memory, body fluid balance, cardiovascular functions and energy metabolism. This review will help us to understand the molecular structure of PNX, its physiological effects and functions, and its role in the pathogenesis and treatment processes of various diseases.

Keywords: Phoenixin, Neuropeptide, GPR173, Smim20

Sorumlu yazar: Muhammed Taşar

E-posta: drmuhammedtasar@hotmail.com

ORCID: 0000-0003-1894-028X

Gönderim tarihi: 11.04.2023 **Kabul tarihi:** 02.10.2023

Atıf: Taşar M, Akcılar R. Phoenixin'in Fizyopatolojik Etkileri. Eskisehir Med J. 2023; 4(supp): 258-265. doi: 10.48176/esmj.2023.145.

GİRİŞ

İlk olarak 2013 yılında Yosten ve arkadaşları tarafından keşfedilen Phoenixin (PNX), küçük integral membran proteini 20'den (SMIM20) ayrılan bir nöropeptittir (1). PNX, sadece hipotalamus, omurilik, hipofiz bezi gibi santral sinir sisteminde değil (1, 2), kalp (3), timus, özofagus, mide, dalak, böbrek, akciğerler, duodenum, jejunum, kolon (1, 4), pankreas adacıkları (5), yağ dokusu (6), overler (7, 8), deri (9) gibi birçok periferik dokularda da ekspresyon edilen ve salgılanan bir endojen peptittir. PNX-14 ve PNX-20 gibi yaygın izoformları bilinmektedir. PNX-14 amino asit dizisi insanlarda, sıgırlarda, domuzlarda, farelerde, sıçanlarda ve tavuklarda aynıdır, PNX-20'nin insanlarda ve kemirgenlerde dizisi bir amino asitte farklılık gösterir. PNX-20 ekspresyonu hipotalamusta baskınken, PNX-14 kalp ve omurilikte baskındır (1, 9). Dokuya bağlı olarak ekspresyonda gözlenen farklılıklara rağmen, her iki PNX izoformunun da çok benzer bir biyolojik aktiviteye sahip olduğu varsayılmaktadır (10, 11).

PNX'in varsayılan reseptörü, SREB3 olarak da bilinen beyinde ifade edilen süper korunmuş reseptör (SREB) ailesine ait G-protein bağlantılı reseptör 173'tür (GPR173) (12). GPR173, PNX reseptörü olarak adlandırılmasına rağmen, bu reseptöre PNX seçici bağlanmasının kesin bir kanıtı yoktur ve PNX'in biyolojik etkileri için tek reseptör olup olmadığı bilinmemektedir. Bununla birlikte, PNX'in sadece GPR173 ile değil, aynı zamanda GPR15 ve GPR25 (13) gibi diğer reseptörlerle de etkileşime girdiği tahmin edilmektedir. PNX'e benzer şekilde, GPR173 beyin, kalp, pankreas ve yumurtalık gibi dokularda yaygın olarak ekspresyon edildiği bilinmektedir (14). Bunun yanında hipofiz hücrelerinde (12), gonadotropin salıcı hormon (GnRH) ve kisspeptin pozitif nöronlarda (13), granüloza hücreleri (8) ve murin mikroglial BV2 hücrelerinde (15) GPR173'ün PNX aktivasyonunu sağladığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.

PNX'in, üreme sistemi, gıda alımı, susama, bellek, anksiyete, ağrı, vücut sıcaklığı, glukoz ve lipid metabolizması, inflamasyon dahil olmak üzere çok çeşitli fizyolojik süreçleri etkileyebileceği gösterilmiştir (16) (Şekil 1).

Üreme Sistemi ve Phoenixin

PNX'in hipotalamus ve hipofiz üzerindeki etkileri, LH ve GnRH sekresyonu üzerindeki modülatör etkileri, hipotalamik-hipofiz-gonadal ekseninde rol oynadığını göstermektedir. Hipofiz bezinde PNX'in, GnRH reseptörünün ekspresyonunu arttırdığı ve GnRH tarafından indüklenen GnRH reseptör ekspresyonunu güçlendirdiği gösterilmiştir (17). Stein ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, diestrus sıçanlarda PNX-20'nin intraserebroventriküler uygulamasının, LH plazma konsantrasyonunun 5 ve 10 dakika sonra önemli ölçüde arttığı gösterilmiştir (12). Başka bir çalışmada erkek sıçanlarda aynı in vivo modelde, PNX

sadece LH sekresyonunu indüklemekle kalmadığı, aynı zamanda GnRH seviyesinde herhangi bir değişikliğe neden olmadan FSH ve testosteronun serum konsantrasyonlarını da arttırdığı gösterilmiştir (17). PNX'in sadece hipofiz bezini değil, aynı zamanda hipotalamik nöronları da etkilediğine dair kanıtlar vardır. Treen ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada PNX'in, GnRH ve GnRH reseptörü (GnRHR) mRNA ekspresyonunu ve GnRH sekresyonunu arttırdığı ve bu artışın siklik adenosin 3',5'-monofosfat / protein kinaz A (cAMP / PKA) yoluyla cAMP yanıt elemanı bağlayıcı protein (CREB), CCAAT/arttırıcı bağlayıcı protein-beta (C/ebp-β), ve organik katyon taşıyıcı-1 (Oct-1) transkripsiyon faktörlerinin düzenlenmesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (13).






PNX yumurtalıkta (7) ve yumurtalık foliküllerinde (8) ekspresyon edilmektedir. PNX-14'ün insan granüloza hücrelerinin proliferasyonunu ve folikül gelişimi ile ilgili genlerin ekspresyonunu uyararak yumurtalık foliküllerinin olgunlaşmasını stimüle ettiği ve oosit sayısını arttırdığı bulunmuştur. Bunun yanında cAMP / PKA yolunu aktive ederek ve CREB'nin fosforilasyonunu uyararak granüloza hücrelerinde östradiol üretimini artırır (8).

Birçok çalışmada üreme sistemi hastalıklarında kan PNX düzeyleri araştırılmıştır. Sadece testosteron ve progesteron gibi üreme hormonları ile değil, aynı zamanda artan LH konsantrasyonu ile pozitif korelasyon gösteren PNX'in serum düzeylerinin polikistik over sendromlu (PCOS) kadınlarda arttığı bulunmuştur (18). Letrozol kaynaklı polikistik over sendromlu sıçanlarla yapılan bir çalışmada, dolaşımdaki PNX-14 seviyelerinin arttığı, gen ekspresyonunun yumurtalık ve periovaryan yağ dokusunda, protein düzeylerinin ise yumurtalıkta önemli ölçüde yükseldiği gösterilmiştir. Yumurtalıkta bu PNX üretiminin artması, ERK1/2'nin yanı sıra PKA ve Akt'nin fosforilasyonunun artmasıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir (7). Bununla birlikte, dolaşımdaki artmış PNX seviyelerinin PCOS gelişimine katkıda bulunup bulunmadığı veya bunun tersi de henüz yapılan çalışmalarda netlik kazanmamıştır. PNX'in üreme sistemi kontrolünü değerlendirmek için daha fazla araştırma gereklidir.

Özetle, PNX üreme sisteminde önemli bir rol oynar. Kadınlarda, PNX LH sekresyonunu uyarır ve diestrus aşamasının süresini modüle eder. Ek olarak, yumurtalıklarda, yumurtalık foliküllerinin olgunlaşmasını stimüle eder ve yumurtlayan oositlerin sayısını artırır. PCOS kadınlarında artmış PNX seviyeleri gözlenir, bu da yüksek LH ve progesteron seviyeleri ile ilişkilidir.

Gıda Alımı, Susama ve Phoenixin

Beslenme davranışının merkezi kontrolü, metabolik homeostazda önemli bir rol oynar. PNX arkuat nükleus,

PHOENİXİN'İN ETKİLERİ		
Üreme Sistemi	Gıda Alımı , Susama, Lipid ve Glikoz Metabolizması	Sinir Sistemi
 <ul style="list-style-type: none"> GnRH ve LH'ı ↑ Östrus döngüsünü düzenler. Ovaryan follikül olgunlaşmasını ↑ Ovüle oosit sayısını ↑ Testosteron ve FSH'ı ↑ PCOS'ta ↑ 	 <ul style="list-style-type: none"> Besin alımını ↑↓ Su alımını ↑ Proadiposilerin proliferasyonunu ve farklılaşmasını ↑ Pankreasta insülin salgılanmasını ↑ Anoreksiya Nervoz'da ↓ 	 <ul style="list-style-type: none"> Hafizi ↑ Hafıza bozukluğunu ↓ Stres ve anksiyete durumunda ↑ Anksiyeteyi ↓ Ağrıyı ↓ Prüritojenik aktivasyonu ↑ Alzheimer'da hafıza bozukluğu türüne göre ↑↓
İnflamasyon	Kardiyovasküler Sistem	
 <ul style="list-style-type: none"> Oksidatif stresi ↓ Antioksidan kapasiteyi ↑ İskemik inmede ve daudonum üzerinde doku iyileşmesini ↑ Karaciğer doku hasarını ↓ 	 <ul style="list-style-type: none"> Miyokardial kontraktileti ↓ Miyokardial gevşemeyi ↓ Miyokard iskemide enfarküs boyutunu ↓ Miyokardial iskemide reperfüzyon hızında ↑ Hipertansiyonda ↓ 	

Şekil 1. Phoenixin'in Etkileri.

paraventricüler nükleus, ventromedial hipotalamus ve nükleus traktus solitarius (NTS) gibi iştahın kontrol edilmesiyle ilgili beyin bölgelerinde tespit edilmiş olup gıda alımının ve beslenme davranışının düzenlenmesinde etkili olduğu bilinmektedir. Shalla ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, sıçanlara intraserebraventricüler verilen PNX-14'ün aydınlıkta gıda alımını uyararak yemek yeme oranını ve yemek süresini arttırdığı, ancak karanlık fazda ise gıda alımını azalttığı gösterilmiştir. Sıçanlar karanlık fazda aktif olduklarından, bu dönemde oreksijenik sinyallerin daha yüksek varlığı nedeniyle, eksojen PNX-14'ün beslenmede daha fazla artışa neden olmak için yeterli olmadığı varsayılmıştır. Bununla birlikte, intraperitoneal ve intravenöz PNX-14 uygulamasının, aydınlık ve karanlık faz sırasında ölçülen gıda alımı üzerinde herhangi bir etkisi olmadığı bulunmuştur (19). Başka bir çalışma, sıçanlara ışık fazı sırasında PNX'in intraserebraventricüler enjeksiyonunun gıda alımını arttırdığı ve ayrıca lokomotor aktiviteyi arttırdığını göstermiştir (20). PNX'in oreksijenik bir rolü varsa, beslenmeden önce yükselmesi beklenir; ancak Rocca ve arkadaşları tarafından PNX-14'ün post-prandial serum düzeylerinin pre-prandial seviyelere kıyasla arttığını ve potansiyel bir anoreksijenik rol oynadığını bulmuşlardır (3). Bununla birlikte, Rajeswari ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise, 7 gün aç kalan balıkların beyin dokusundaki PNX gen ekspresyonunun azaldığı, PNX-20'nin intraperitoneal enjeksiyonunun gıda alımını baskıladığı ve anoreksijenik olduğu gösterilmiştir (21). Yapılan farklı bir çalışmada, aç bırakılan balıklarda hipotalamusta PNX gen

ekspresyonu artarken, beslenme sonrası azaldığı bulunmuş ve PNX'in bir oreksijenik faktör olabileceğini öne sürülmüştür (22). Çalışmaların sonuçlarına göre, PNX'in çeşitli türlerde anoreksijenik veya oreksijenik etkilere sahip olabileceği gösterilmiştir. Bu konuda yapılmış çalışmalarda, PNX'in dozu ve verilmiş şeklinin farklı olması sonuçların tutarsız olmasına yol açmaktadır. Bu nedenle, PNX'in gıda alımının düzenlenmesindeki rolünü aydınlatmak için insan ve hayvan çalışmalarını içeren daha fazla araştırmaya gereksinim vardır.

Gıda alımına ek olarak, PNX'in susamanın düzenlenmesinde de önemli bir role sahip olabileceği düşünülmekte ve bu etkisinin moleküler mekanizması tam olarak bilinmemektedir. PNX'in, hipotalamusun supraoptik ve paraventricüler çekirdek, sıvı ve elektrolitlerin homeostazını kontrol eden alanlarda ve median eminense, posterior, anterior hipofiz bezinde de gözlenmiştir (1). Hipotalamik magnosellüler nöronlar, aksonu median eminens yoluyla oksitosin ve vazopressinin salgıdığı arka hipofiz bezine iletirken (23), PNX peptidini kana salgılar (24). PNX-20'nin vazopressini simüle ettiği, ancak oksitosin sekresyonunu simüle etmediği ve sıvı yoksunluğuna yanıt olarak su alımını arttırdığı bulunmuştur (25). Yapılan bir çalışmada aydınlıkta PNX-20'nin su alımını arttırdığı, ancak farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gösterilmiştir (19). Bununla birlikte, PNX-20 uygulamasının hem erkek hem de dişi sıçanlarda su alımını uyardığı bulunmuştur (16). Su alımının PNX stimülasyonu, anjiyotensin reseptör blokleri (16) tarafından zayıflatılmıştır

ve bu etkinin moleküler mekanizması bilinmemektedir. PNX'in varsayılan reseptörleri olan GPR173 reseptörleri, östrus döngüsü sırasında farklı şekilde eksprese edildiği ve bunun PNX için farklı fizyolojik koşullar altında sıvı tutulmasında potansiyel bir rol oynayabileceği bildirilmiştir (16).

Anoreksiya nervoza, genellikle kısıtlı gıda alımına bağlı vücut ağırlığında anormal derecede düşüklük, kusma ve aşırı egzersiz gibi kilo verme davranışlarının eşlik ettiği kilo alma korkusu ile karakterize edilen bir beslenme bozukluğudur (26). Anoreksiya nervoza hastalarında PNX'in etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, bu hastalarda kan PNX seviyelerinin azaldığı ve vücut ağırlığının normalleşmesi sırasında arttığı gözlenmiştir (24). PNX yağ hücrelerinde (6) üretildiğinden dolayı, anoreksiya nervoza hastalarında yağ dokusunun azalması nedeniyle kandaki PNX düzeyleri azalmış olabilir.

Sonuç olarak, çeşitli çalışmalarda merkezi olarak uygulanan PNX'in gıda alımını uyardığını gösterilmiştir. Öte yandan, PNX'in zebra balıklarında iştahı bastırdığı bulunmuştur (21). Bu nedenle, PNX'in insanlarda iştahı kontrol etmedeki rolü hakkında daha fazla çalışma yapılması bu konunun aydınlatılmasına katkı sağlayacaktır.

Lipid, Glikoz Metabolizması ve Phoenixin

PNX'in metabolizmayı ve enerji hemostazını kontrol etmedeki rolü henüz yeterince açıklanmamıştır. Kan PNX seviyesinin vücut kütlesine bağlı olduğu ve kadınlarda vücut kitle indeksi ile pozitif korelasyon gösterdiği bilinmektedir (18). Yapılan bir çalışmada, GPR173 mRNA'nın kemirgen beyaz preadipositlerde ve olgun adipositlerde eksprese edildiği ve PNX peptidinin de olgun beyaz adipositlerde üretildiği ve salgılandığı gösterilmiştir. Ayrıca in vitro PNX-14'ün 3T3-L1 ve sıçan beyaz primer preadipositlerin proliferasyonunu güçlendirdiği ve cAMP'ye bağımlı yolla primer preadipositlerinin olgun beyaz yağ hücrelerine farklılaşmasını desteklediği de bilinmektedir (6). Özetle, bu sonuçlar PNX-14'ün preadipositlerin adipositlere proliferasyonunu ve farklılaşmasını teşvik ederek beyaz yağ dokusunun oluşumunda rol oynayabileceğini göstermektedir.

Alfa hücrelerinden oluşan, glikoz ve lipid metabolizmasının düzenlenmesinde etkili olan pankreas adacıklarının çevresinde bulunan PNX'in, glukagon pozitif hücreler tarafından üretilebileceği gösterilmiştir (4). Bunun yanında, çift immüno Floresan kullanarak, hem glukagon hem de insülin pozitif hücrelerde PNX peptidleri tespit edilmiştir. Ayrıca, PNX insülin üreten sıçan INS-1E hücrelerinde de eksprese edilmektedir. Ek olarak, izole edilen sıçan pankreas adacıklarında PNX sekresyonu, yüksek glikoz konsantrasyonu tarafından indüklenmektedir. INS-1E

hücrelerinde PNX-14, ERK1/2 ve Akt'ye bağımlı yollarla hücre proliferasyonunu uyardığı, insülin mRNA ekspresyonunu düzenlediği ve glukoz kaynaklı insülin sekresyonunu cAMP/Epac'a bağımlı bir mekanizma ile güçlendirdiği bilinmektedir (5). Genel olarak, bu sonuçlar PNX'in alfa hücrelerinin yanı sıra beta fonksiyonlarının modüle edilmesinde rol oynayabileceğini, insülinin neogenezini ve sekresyonunu kontrol ederek enerji homeostazı ve metabolizmasının modülasyonuna katkıda bulunabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte, PNX'in yağ dokusunun metabolizması ve endokrin aktivitelerdeki rolünü aydınlatmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Öğrenme, Hafıza ve Phoenixin

Phoenixin'in öğrenme ve hafızanın düzenlenmesinde rol oynadığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Jiang ve arkadaşları hipokampüse intraserebraventriküler enjekte edilen PNX-14'ün hafızayı artırdığı ve hafıza bozukluğunu hafiflettiğini göstermiştir (27). Son zamanlarda, klinik bir çalışma, öznel hafıza bozukluğu, hafif bilişsel bozukluk ve hafif Alzheimer hastalığı olan bireylerde PNX düzeylerini karşılaştırmış ve hafif bilişsel bozukluk grubundaki ortalama plazma PNX seviyesinin mantıksal hafıza ile negatif ilişkili olduğunu, subjektif hafıza bozukluğu grubundaki ortalama plazma PNX seviyesinin ise, anında hatırlama ile pozitif korelasyonda olduğunu göstermiştir (28). Bu bulgular, plazma PNX seviyesinin bilişsel hafıza bozukluğu üzerinde bir etkiye sahip olabileceğini düşündürmektedir. PNX, hafızayı geliştirmek ve Alzheimer hastalığını tedavi etmek için potansiyel bir hedef olabilir.

Stres, Anksiyete ve Phoenixin

PNX'in çeşitli stres türlerine verilen fizyolojik yanıtta rol oynadığını öne süren çeşitli çalışmalar mevcuttur. PNX, hipotalamik-hipofiz-adrenal (HPA) ekseninde yer alan ön beyin bölgelerine bağlantıları nedeniyle stres devrelerine sıkı bir şekilde bağlı olan soliter çekirdek (NTS) nöronlarında eksprese edilir (29). Yapılan bir çalışmada, 30 dakikalık kısıtlama stresinin, vagal sinir, raphe pallidus ve medial NTS'nin sıçan dorsal motor çekirdeğinde PNX protein ekspresyonunu önemli ölçüde artırdığı gösterilmiştir. Kısıtlama stresinin, periferik kortizolü 30, 60, 120 ve 240 dakikalarda artırırken, PNX değişikliği nispeten küçük olmasına rağmen 15 dakikada periferik PNX'i azalttığı bildirilmiştir. Dolaşımdaki PNX ve kortizol seviyelerindeki değişiklikler arasında bir korelasyon tespit edilmemiş olsa da (30, 31) sıklıkla hiperkortizolemi (24) ile ilişkili bir metabolik stres türü olan anoreksiya nervoza (32) hastalarında plazma PNX seviyelerinin daha düşük olduğu bulunmuştur.

Stres, nörojenik faktörlerin yanı sıra anksiyeteyi de tetikleyebilir. PNX, anksiyeteyi değerlendiren davranışsal testlerle gösterildiğinde, doza bağımlı olarak anksiyolitik

etkiler sağlar. Buna bağlı olarak PNX, GnRH reseptör geninin ekspresyonunu artırarak hipofiz gonadotropinlerinin salgılanmasını düzenler (1). GnRH, anksiyeteye karşı sinir sisteminin düzenlenmesinde (33) etkili olması nedeniyle, PNX'in anksiyeteyi düzenlemede potansiyel bir role sahip olabileceği gösterilmiştir. PNX-14'ün intraserebraventriküler olarak lateral ventriküllere ve anterior hipotalamusa uygulanmasından 15 dakika sonra, farelerde yükseltilmiş arti labirentte ve açık alan testinde anksiyolitik etkilere neden olduğu ve bu etkisinin GnRH tarafından aracılık edilebileceği gösterilmektedir (27). Klinik çalışmalarda, yaygın psikometrik anksiyetesi olan hastaların PNX düzeyinin obez erkeklerde anksiyete ile negatif ilişkili olduğu bulunmuştur (34). Bununla birlikte, PNX ile algılanan stres veya depresiflik arasında bir ilişki bulunamamıştır, bu nedenle PNX'in stres üzerindeki etkisini aydınlatmak için daha fazla kanıtı ihtiyaç vardır. Örneğin, merkezi PNX'in kortikotropin salgılayan faktör tarafından aktive edilip edilmediğini ve anksiyete semptomlarının endojen PNX üretimi ile hafifletilip hafifletilmediğinin incelenmesi gerekir. Sonuç olarak, PNX, stres ve anksiyete gibi duygusal davranışlarda çok önemli bir role sahip olup yeni bir anksiyolitik ilaç olabilir ve anksiyete bozuklukları için yeni bir potansiyel tedavi sağlayabilir. Bu ilişkinin daha fazla araştırılması, strese ilişkili bozuklukların patogenezi ve tedavisini anlamak için avantajlı olabilir.

Duyusal Algı ve Phoenixin

Omurilikte dorsal kök ganglion hücrelerinde eksprese edilen PNX-14'ün, duyuşal süreçlerde, nosisepsiyonda rol oynadığı ve pruritojenik olduğu gösterilmiştir (2, 9). İntratekal olarak enjekte edilen PNX-14, kuyruk hareketi testi sırasında termal ağrı algısını değiştirmede, viseral ağrı modeli oluşturulan farelere intraperitoneal verilen PNX-14'ün daralma ve kıvrılma sayısını azaltarak viseral ağrıyı azalttığı gösterilmiştir (2). Cowan ve arkadaşları, PNX'in dorsal boynuz ve dorsal kök ganglionunda, kaşıntıya neden olan gastrin salgılayan peptid ile benzer bir dağılıma sahip olduğunu belirtmişlerdir (9). Boynun arkasına deri altından enjekte edilen PNX-14 farelerde tekrarlayan kaşınma nöbetlerine neden oldu ve kaşıntı indükleyici reseptör olan kappo opioid reseptör agonisti nalfurafin kullanılarak PNX-14'ün pruritojenik etkisi ortadan kaldırıldı. Yapılan bu çalışmada PNX'in, muhtemelen spinal inhibitör glisin / gama-aminobütirik asit nöronlarını kappo opioidine bağımlı bir şekilde inhibe eden dinorfin salınımı yoluyla primer afferentlerden salgılandıktan sonra kaşıntı hissini indüklediği ve spinal nöronların disinhibisyonuna yol açtığı öne sürülmüştür (9). PNX'in diğer duyuşal modalitelerde yer alıp almadığı ve işlevi diğer periferik alanlarda araştırılmamıştır.

İnflamasyon ve Phoenixin

Psikolojik ve fizyolojik stresin yanı sıra, yapılan çalışmalar PNX'in oksidatif stres ve inflamatuvar yollardaki koruyucu etkilerini doğrulamaktadır. Wang ve arkadaşları hücre kültürü çalışmasında, PNX-14'ün fare astrositlerinde lipopolisakkarit (LPS) kaynaklı hücre hasarına ve inflamasyona karşı koruyucu etki oluşturduğunu bildirmişlerdir (35). Phoenixin-14, reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini zayıflatabilir ve LPS tarafından indüklenen süperoksit dismutaz (SOD) seviyesini azaltabilir (35). Zeng ve arkadaşları da, PNX-20'nin mikroglial hücrelerde LPS kaynaklı hücre hasarını nod benzeri reseptör proteini 3'ün (NLRP3) aktivasyonunu baskılayarak anti-inflamatuvar etkiye sahip olduğunu göstermişlerdir (36). Yapılan başka bir çalışmada PNX'in, tümör nekrozis faktör- α (TNF- α), interlökin-1 β (IL-1 β) ve interlökin-6 (IL-6) dahil olmak üzere sitokinlerin ekspresyonunu düzenlediği ve ROS salınımını azaltıp hücre ölümünü inhibe ettiği ve glutatyon üretimini artırarak nöronal hasara karşı koruduğu ve anti-inflamatuvar etkiye sahip olduğu bulunmuştur (37). Bu çalışmalarda, PNX'in iskemi/reperfüzyon hasarına karşı koruyucu etkileri, enfarktüs hacmini azaltıp ve orta serebral arter tıkanıklığı sıçan modelinde mikroglia aktivasyonunu baskıladığı bulunmuştur. PNX'in oksijen-glukoz yoksunluğu/reoksijenasyon hasarına karşı koruma yeteneği, insan beyin endotel hücrelerinde de rapor edilmiştir. PNX-14'ün, nitrik oksit sentaz ve nitrik oksit ekspresyonunu arttırdığı ve insan beyin endotel hücrelerinde endotel tek katmanının geçirgenliğini azalttığı gösterilmiştir (33). Bu hücrelerde oksijen-glikoz yoksunluğu/reoksijenasyon hasarı üzerine PNX'in, ROS aşırı üretimini baskılayarak ve yüksek mobilite grup kutusu 1 (HMGB1) ekspresyonunu düşürerek oksidatif stresi azalttığı bulunmuştur (38). Bu çalışmalar, PNX'in iskemik inme geçiren hastalarda kan-beyin bariyeri fonksiyonunu iyileştirebileceğini göstermiştir.

Phoenixin-20, diş pulpası hücrelerinde LPS tarafından indüklenen pro-inflamatuvar sitokinlerin ve inflamatuvar mediatörlerin salınımını inhibe etmektedir (39). GPR173'ü aktive eden PNX-20, insan aort endotel hücrelerinde nükleer faktör- κ B (NF- κ B) yolunu baskılayarak oksitlenmiş düşük yoğunluklu lipoproteinin neden olduğu inflamatuvar sitokinlerin salınımının artışına bağılı olan zararlı etkileri önemli ölçüde iyileştirdiği bilinmektedir (40). Son zamanlarda, Zandeh-Rahimi ve arkadaşları, PNX-14'ün sıçanlarda indometasin kaynaklı duodenum ülserini koruyabildiğini ve PNX-14'ün serum inflamatuvar sitokinler (IL-1 β , TNF- α , IL-6 ve IL-12), malondialdehit (MDA) ve miyeloperoksidaz (MPO) aktivitesinde bir azalma gösterdiğini ve duodenum ülserinde SOD ve katalaz aktivitesinde bir artış gösterdiğini bulmuşlardır. Bu sonuç, PNX-14'ün inflamatuvar sitokinleri azaltarak ve oksidatif içeriği baskılayarak inflamasyona karşı duodenum ülserini hafiflettiğini göstermiştir (41).

Yüksek yağlı diyet verilerek karaciğer hasarı oluşturulan farelere oral olarak verilen PNX-14'ün, hepatik SOD aktivitesini, glutatyon (GSH) üretimini ve antioksidan genlerin ekspresyonunu arttırdığı ve MDA aktivitesini azalttığı, ayrıca TNF- α ve IL-6 gibi pro-inflamatuar sitokin üretimini azaltarak karaciğer dokusu hasarını hafiflettiği gösterilmiştir (42). Bunun yanında, PNX'in dolaşımdaki alanin ve aspartat aminotransferazlar, kolesterol ve trigliserit seviyelerini baskıladığı ve karaciğerde lipit birikimini azalttığı bulunmuştur. Aynı çalışma, PNX uygulamasının yüksek yağlı diyete bağlı karaciğer hastalığı üzerindeki yararlı etkilerinin, adenosin monofosfat ile aktiveleştirilen protein kinaz/sirtuin-1 (AMPK/SIRT) aktivasyonunun (42) zayıflatılması yoluyla aracılık ettiğini göstermiştir.

Bu bulgulara dayanarak, PNX'in çeşitli protektif etkileri göz önüne alındığında, bu peptidin diğer dokulardaki inflammatuar süreçleri de koruduğu ve inhibe ettiği varsayılabilir. Ayrıca iskemik inme, gastrointestinal inflammatuar bozukluklar ve diğer merkezi sinir sistemi bozuklukları için yeni bir potansiyel terapötik ajan olarak kullanılabilir.

Kardiyovasküler Sistem ve Phoenixin

Hipotalamusun yanında, PNX-14, kalp dokusunda oldukça yüksek konsantrasyonlarda 550 pg/g olarak tespit edildiğinden, kardiyovasküler fonksiyonlarda önemli bir role sahip olabileceği gösterilmiştir (1). PNX, kan-beyin bariyerini geçebilir ve bu da periferik modülasyonda bir rol oynadığını gösterir. PNX, miyokard hücrelerini doğrudan etkiler ve kontraktileteyi ve gevşemeyi doza bağımlı bir şekilde azaltır. Aynı zamanda, PNX koroner basıncı ve kalp atış hızını değiştirmez (3).

Otuz dakika boyunca iskemi ve ardından 120 dakikalık reperfüzyon uygulanan kardiyak iskemi-reperfüzyon modelinde, reperfüzyondan sonra kardiyak PNX protein seviyeleri yükselmiştir. Bazal koşullar altında, izole sıçan kalplerinin PNX-14 ile perfüzyonu, miyokard kontraktilesini ve gevşemesini azaltmıştır. İskemi sonrası PNX-14'ün reperfüzyonun sol ventrikül basıncının düzenlenmesinde ve reperfüzyon sonunda sol ventrikül sonu diyastolik basıncını normalleştirmede etkili olduğu ve iskemi sonrası enfarktüs boyutunu azalttığı bildirilmiştir (3). Ayrıca PNX-14, Bax ve kaspaz 3 gibi pro-apoptotik genlerin regülasyonunu bloke ederek ve Bcl-2 gibi anti-apoptotik genin ekspresyonunu artırarak enfarktüs boyutunu azaltıp miyokard apoptozunu önlemektedir. Öte yandan, standart bir diyetle beslenen erkek sıçanlarda postprandiyal fazda artmış plazma PNX seviyesi gözlenmiştir, ancak yüksek yağlı diyetle beslenenlerde gözlenmemiştir (3). Obezitede plazma PNX seviyeleri arttığından, muhtemelen miyokard hücrelerinde

PNX'in lokal üretimi inhibe edilebilir. Rocca ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada, iskeminin bir sonucu olarak kalbin PNX sekresyonunu arttıramaması, obez hayvanlarda kalp hasarı riskini artırabilir (3). Bunun yanında aterosklerozda, oksitlenmiş düşük yoğunluklu lipoproteine maruz kalma üzerine insan aortik endotel hücrelerinde GPR173 ekspresyonunun azaldığı, dolayısıyla hastalığın başlangıcında PNX'in bir rolü olabileceği gösterilmiştir. Ayrıca PNX-20 agonizmi, insan lösemi monosit hücrelerinin (THP-1) insan aortik endotel hücrelerine bağlanmasını önleyerek ve NF- κ B yolunu zayıflatarak hastalığın ilerlemesini iyileştirebilir (40). Hipertansiyon hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada, hipertansiyon grubunda serum PNX-14 ve PNX-20 düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede düşük olduğu düzeyleri ve ağırlık, vücut kitle indeksi, sistolik ve diyastolik kan basıncı ile negatif korelasyon gösterdiği bulunmuştur (43). Bu bulgular serum PNX-14 ve PNX-20'nin hipertansiyon riskini öngörmede potansiyel bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir. Streptozotosin verilerek diyabet oluşturulan farelerde yapılan bir çalışmada ise PNX-14 oksidatif stres ve inflamasyonu azaltarak diyabete bağlı oluşan miyokardiyal hasarı, kalp fonksiyon bozukluğu ve kalp hipertrofini iyileştirdiği ve koruyucu etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (44).

Sonuç olarak, iskemi/reperfüzyonun reperfüzyon fazında uygulanan PNX'in kardiyoprotektif olarak hareket ettiği, izole ve Langendorff perfüzyonlu sıçan kalbinde daha küçük enfarktüs boyutuna ve daha iyi bir sistolik iyileşmeye yol açtığı gösterilmiştir. Apoptozun inhibisyonuna bağlı olarak kardiyoprotektif etkileri olan PNX, çeşitli kardiyovasküler hastalıkları önlemek için iyi bir terapötik ajan olabilir.

SONUÇ

Sonuç olarak, PNX sadece santral sinir sisteminde değil, periferik dokularda da eksprese edilen ve salgılanan yeni bir nöropeptittir. Hücrel aktivitesini G proteinine bağlı GPR173 ile reseptörü aracılığıyla gösteren PNX, üreme, davranış, hafıza, duyuusal süreçler, sıvı homeostazı, gıda alımı, glikoz ve lipit metabolizmasında önemli roller oynadığı görülmektedir. PNX, aynı zamanda in vitro veya in vivo deneysel hastalık modellerinde inflamasyonu ve oksidatif stresi inhibe ederek yararlı etkilere sahiptir. Bu nedenle, anti-inflamatuar ve anti-tümör ilaçların geliştirilmesi için umut verici olabilir. PNX'in fizyolojik rolleri göz önüne alındığında, endokrin bozukluklar ve nörodejeneratif hastalıklar üzerindeki etkileri daha fazla araştırılmaya devam etmektedir. Gelecekte, phoenixin'in fizyolojik işlevini açıklığa kavuşturmak ve terapötik potansiyelini değerlendirmek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Teşekkür

Bu çalışmadaki şekillerin hazırlanmasında "https://biorender.com/" internet sitesinden yararlanılmıştır.

Etik kurul onayı: Makale derleme olduğundan, insan veya hayvanlar üzerinde herhangi bir çalışma içermediğinden dolayı etik kurul onayına ihtiyaç bulunmamaktadır.

Yazarlık Katkısı: Fikir/Kavram: MT, RA, Tasarım/Dizayn: MT, RA, Denetleme: RA, Veri Toplama/işleme: MT, Analiz:-, Literatür Taraması: MT, Makalenin yazımı: MT, RA, Eleştirel İnceleme: RA, Kaynaklar ve Fon sağlama:- Malzemeler:-

Çıkar Çatışması: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması beyan etmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışmada finansal destek almadığını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

- 1- Yosten GL, Lyu RM, Hsueh AJ, et al. A novel reproductive peptide, phoenixin. *J Neuroendocrinol* 2013;25:206-15.
2. Lyu RM, Huang XF, Zhang Y, et al. Phoenixin: a novel peptide in rodent sensory ganglia. *Neuroscience* 2013;10:622-31.
3. Rocca C, Scavello F, Granieri MC, et al. Phoenixin-14: detection and novel physiological implications in cardiac modulation and cardioprotection. *Cell Mol Life Sci*. 2018;75:743-756.
4. Prinz P, Scharner S, Friedrich T, et al. Central and peripheral expression sites of phoenixin-14 immunoreactivity in rats. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017;4:195-201.
5. Billert M, Kołodziejcki PA, Strowski MZ, Nowak KW, Skrzypski M. Phoenixin-14 stimulates proliferation and insulin secretion in insulin producing INS-1E cells. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*. 2019;1866:118533.
6. Billert M, Wojciechowicz T, Jaszczwili M et al. Phoenixin-14 stimulates differentiation of 3T3-L1 preadipocytes via cAMP/Epac-dependent mechanism. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*. 2018;1863:1449-1457.
7. Kalamon N, Błaszczak K, Szlaga A, et al. 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. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020;6:628-635.
8. Nguyen XP, Nakamura T, Osuka S, et al. Effect of the neuropeptide phoenixin and its receptor GPR173 during folliculogenesis. *Reproduction*. 2019;158:25-34.
9. Cowan A, Lyu RM, Chen YH, Dun SL, Chang JK, Dun NJ. Phoenixin: A candidate pruritogen in the mouse. *Neuroscience*. 2015;3:541-8.
10. Stein LM, Haddock CJ, Samson WK, Kolar GR, Yosten GL. The phoenixins: From discovery of the hormone to

identification of the receptor and potential physiologic actions. *Peptides*. 2018;106:45-48.

11. McIlwraith EK, Belsham DD. Phoenixin: Uncovering its receptor, signaling and functions. *Acta Pharmacol Sin*. 2018;39:774-778.
12. Stein LM, Tullock CW, Mathews SK, et al. Hypothalamic action of phoenixin to control reproductive hormone secretion in females: Importance of the orphan G protein-coupled receptor Gpr173. *Am J Physiol Integr Comp Physiol*. 2016;311:R489-R496.
13. Treen AK, Luo V, Belsham DD. Phoenixin Activates Immortalized GnRH and Kisspeptin Neurons Through the Novel Receptor GPR173. *Mol Endocrinol* 2016;30:872-888.
14. Matsumoto M, Saito T, Takasaki J, et al. An evolutionarily conserved G-protein coupled receptor family, SREB, expressed in the central nervous system. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;272:576-582.
15. Ma H, Su D, Wang Q, et al. Phoenixin 14 inhibits ischemia/reperfusion-induced cytotoxicity in microglia. *Arch Biochem Biophys* 2020; 689:108411.
16. Haddock CJ, Almeida-Pereira G, Stein LM, Yosten GL, Samson WK. A novel regulator of thirst behavior: phoenixin. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2020;318:R1027-R1035.
17. Guvenc G, Altınbaş B, Kasıkcı E, et al. Contingent role of phoenixin and nesfatin-1 on secretions of the male reproductive hormones. *Andrologia* 2019;51:e13410.
18. Ullah K, Ur Rahman T, Wu DD, et al. Phoenixin-14 concentrations are increased in association with luteinizing hormone and nesfatin-1 concentrations in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Chim Acta* 2017;471:243-247.
19. Schalla M, Prinz P, Friedrich T, et al. Phoenixin-14 injected intracerebroventricularly but not intraperitoneally stimulates food intake in rats. *Peptides* 2017;96:53-60.
20. Friedrich T, Schalla MA, Scharner S, et al. Intracerebroventricular injection of phoenixin alters feeding behavior and activates nesfatin-1 immunoreactive neurons in rats. *Brain Res* 2019;15:188-195.
21. Rajeswari JJ, Blanco AM, Unniappan S. Phoenixin-20 suppresses food intake, modulates gluco-regulatory enzymes, and enhances glycolysis in zebrafish. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2020;318:R917-R928.
22. Wang M, Deng SP, Chen HP, et al. Phoenixin participated in regulation of food intake and growth in spotted scat, *Scatophagus argus*. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol* 2018;226:36-44.
23. Brown CH. Magnocellular Neurons and Posterior Pituitary Function. *Compr. Physiol*. 2016;6:1701-1741.
24. Pałasz A, Tyszkiewicz-Nwafor M, Suszka-Świtek A, et al. Longitudinal study on novel neuropeptides phoenixin, spexin and kisspeptin in adolescent inpatients with anorexia nervosa - association with psychiatric symptoms. *Nutr Neurosci* 2021;24:896-906.

25. Gasparini S, Stein LM, Loewen SP, et al. Novel regulator of vasopressin secretion: Phoenixin. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2018;314:R623-R628.
26. Zhu R, Tian P, Zhang H, Wang G, Chen W. Gut microbiome-brain interactions in anorexia nervosa: Potential mechanisms and regulatory strategies. *Neuropharmacology* 2023;15:109315.
27. Jiang JH, He Z, Peng YL, et al. Phoenixin-14 enhances memory and mitigates memory impairment induced by A β 1-42 and scopolamine in mice. *Brain Res* 2015;10:298-308.
28. Yuruyen M, Gultekin G, Batun GC, et al. Does plasma phoenixin level associate with cognition? Comparison between subjective memory complaint, mild cognitive impairment, and mild Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr* 2017;29:1-8.
29. Ter Horst GJ, de Boer P, Luiten PG, van Willigen JD. Ascending projections from the solitary tract nucleus to the hypothalamus. A Phaseolus vulgaris lectin tracing study in the rat. *Neuroscience* 1989;31:785-797.
30. Friedrich T, Schalla MA, Lommel R, et al. Restraint stress increases the expression of phoenixin immunoreactivity in rat brain nuclei. *Brain Res* 2020;1743:146904.
31. Schalla MA, Goebel-Stengel M, Friedrich T, et al. Restraint stress affects circulating NUCB2/nesfatin-1 and phoenixin levels in male rats. *Psychoneuroendocrinology* 2020;122:104906.
32. Lawson EA, Donoho D, Miller KK, et al. Hypercortisolemia is associated with severity of bone loss and depression in hypothalamic amenorrhea and anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:4710-4716.
33. Umathe SN, Bhutada PS, Jain NS, Shukla NR, Mundhada YR, Dixit PV. Gonadotropin-releasing hormone agonist blocks anxiogenic-like and depressant-like effect of corticotrophin-releasing hormone in mice. *Neuropeptides* 2008;42:399-410.
34. Hofmann T, Weibert E, Ahnis A, et al. Phoenixin is negatively associated with anxiety in obese men. *Peptides* 2017;88:32-36.
35. Wang J, Zheng B, Yang S, Tang X, Wang J, Wei D. The protective effects of phoenixin-14 against lipopolysaccharide-induced inflammation and inflammasome activation in astrocytes. *Inflamm Res* 2020;69:779-787.
36. Zeng X, Li Y, Ma S, Tang Y, Li H. Phoenixin-20 Ameliorates Lipopolysaccharide-Induced Activation of Microglial NLRP3 Inflammasome. *Neurotox Res* 2020;38:785-792.
37. Mai N, Prifti V, Kim M, Halterman MW. Characterization of neutrophil-neuronal co-cultures to investigate mechanisms of post-ischemic immune-mediated neurotoxicity. *J Neurosci Methods* 2020;15:108782.
38. Singh V, Roth S, Veltkamp R, Liesz A. HMGB1 as a Key Mediator of Immune Mechanisms in Ischemic Stroke. *Antioxid. Redox Signal* 2016;24:635-651.
39. Sun G, Ren Q, Bai L, Zhang L. Phoenixin-20 suppresses lipopolysaccharide-induced inflammation in dental pulp cells. *Chem Biol Interact* 2020;25:108971.
40. Wei X, Lin H, Zhang B, et al. Phoenixin-20 Prevents ox-LDL-Induced Attachment of Monocytes to Human Aortic Endothelial Cells (HAECs): A Protective Implication in Atherosclerosis. *ACS Chem Neurosci* 2021;17:990-997.
41. Zandeh-Rahimi Y, Panahi N, Hesaraki S, Shirazi-Beheshtiha SH. Protective Effects of Phoenixin-14 Peptide in the Indomethacin-Induced Duodenal Ulcer: An Experimental Study. *Int J Pept Res Ther* 2022;28(1):43.
42. Yang F, Huang P, Shi L, Liu F, Tang A, Xu S. Phoenixin 14 inhibits high-fat diet-induced non-alcoholic fatty liver disease in experimental mice. *Drug Design, Develop Therapy* 2020;14: 3865.
43. Akdu S, Can U, Polat E. Investigation of serum phoenixin levels in patients with hypertension. *Rev Assoc Med Bras* (1992. 2022;24;68(6):814-819.
44. Yao B, Lv J, Du L, Zhang H, Xu Z. Phoenixin-14 protects cardiac damages in a streptozotocin-induced diabetes mice model through SIRT3. *Arch Physiol Biochem* 2021;7:1-9.



Bu eser Creative Commons Atıfı-GayriTicari-Türetilemez 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır