

EWA MLYCZYŃSKA*¹ , **MONIKA DAWID**^{1,2} , **KAROLINA KUBICKA**¹ 
NATALIA RESPEKTA-DŁUGOSZ¹ , **PATRYCJA KUROWSKA**¹ 
AGNIESZKA RAK¹ 

Autor korespondencyjny / Corresponding author: ewa.mlyczynska@alumni.uj.edu.pl

¹ Pracownia Fizjologii i Toksykologii Rozrodu, Instytut Zoologii i Badań Biomedycznych, Wydział Biologii, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie, 30-387 Kraków, Polska

Laboratory of Physiology and Toxicology of Reproduction, Institute of Zoology and Biomedical Research, Faculty of Biology, Jagiellonian University in Krakow, 30-387 Krakow, Poland.

² Zakład Biotechnologii Rozrodu i Kriokonserwacji, Instytut Zootechniki – Państwowy Instytut Badawczy, 32-03 Balice k. Krakowa, Polska

Department of Reproductive Biotechnology and Cryoconservation, National Research Institute of Animal Production, 32-083 Balice n. Krakow, Poland

Rola feniksyny w regulacji funkcji hormonalnej organizmu

The role of phoenixin in the regulation of endocrine function

DOI: <https://doi.org/10.12775/KOSMOS.2025.030>

Abstrakt

Układ hormonalny jest bardzo ważnym systemem kontrolującym homeostazę organizmu dzięki hormonom wydzielanym przez gruczoły dokrewne. Działa on przede wszystkim na zasadzie pętli zwrotnych pomiędzy gruczołami centralnymi a docelowymi. Oprócz klasycznej drogi regulacji, istnieją biologicznie czynne cząsteczki, jak neuropeptydy, które również regulują gospodarkę hormonalną organizmu. Odkryta dekadę temu, feniksyna jest neuropeptydem, występującym w dwóch aktywnych izoformach o długości 20 (feniksyna-20) i 14 (feniksyna-14) reszt aminokwasowych. Obie izoformy wykazują wielokierunkowe działanie

w organizmie, również na wydzielanie hormonów. Niniejszy przegląd stanowi podsumowanie dotychczas dostępnej literatury na temat roli feniksyny w układzie hormonalnym. Jak dotąd wykazano jej działanie na takie gruczoły dokrewne jak: podwzgórze, przysadka, trzustka, wątroba, żołądek, tkanka tłuszczowa oraz gonady, gdzie jest zaangażowana w regulację przyjmowania pokarmu, metabolizm, wzrost czy reprodukcję. Dodatkowo synteza feniksyny jest zaburzona w niektórych chorobach o podłożu endokrynnym. Dlatego dalszy rozwój badań nad jej działaniem w układzie hormonalnym może zaowocować opracowaniem nowych sposobów leczenia tych schorzeń.

Słowa kluczowe: feniksyna, receptor feniksyny GPR173, neuropeptydy, układ hormonalny

Abstract

The endocrine system is a crucial system controlling the homeostasis of the organism, thanks to hormones secreted by the endocrine glands. It primarily acts through feedback loops between central and target glands. In addition to the classical regulatory pathway, there are biologically active molecules such as neuropeptides that also modulate the hormonal balance. Discovered a decade ago, phoenixin is a neuropeptide that exists in two active isoforms consisting of 20 (phoenixin-20) and 14 (phoenixin-14) amino acid residues. Both forms exert multidirectional action on the body, including hormone secretion. This review summarizes the existing literature on the role of phoenixin in the hormonal system. So far, its influence has been demonstrated on endocrine glands such as hypothalamus, pituitary gland, pancreas, liver, stomach, adipose tissue, and gonads, where it is involved in regulating food intake, metabolism, growth, and reproduction. Moreover, phoenixin synthesis is disrupted in certain hormonal disorders. Therefore, further research on its function in the hormonal system could lead to the development of new therapy for these diseases.

Keywords: phoenixin, phoenixin receptor of GPR173, neuropeptides, endocrine system

WSTĘP

Aby organizm mógł prawidłowo funkcjonować, jego narządy i poszczególne komórki muszą się ze sobą komunikować, zapewniając w ten sposób utrzymanie stałego środowiska wewnętrznego. Dwa systemy, które zapewniają komunikację to układ nerwowy i hormonalny tworząc razem tzw. układ neurohormonalny. System nerwowy zapewnia szybką łączność za pomocą impulsów nerwowych przesyłanych przez neurony. Natomiast układ dokrewny działa wolniej i długofalowo poprzez hormony, wydzielane do krwioobiegu przez liczne gruczoły. Regulują one szereg procesów takich jak wzrost, rozwój, metabolizm, rozrodczość wpływając w ten sposób na homeostazę całego organizmu (Sam i Frohman, 2008). Nawet niewielkie wahania w poziomach hormonów potrafią spowodować poważne zaburzenia prowadzące w dłuższej perspektywie do rozwoju chorób (Ashwell, 2022).

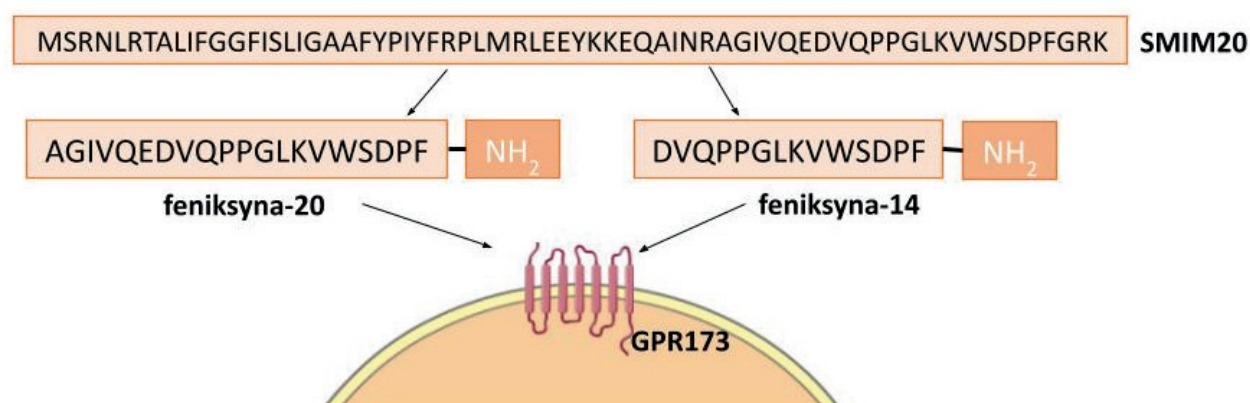
Podwzgórze wytwarza kilka hormonów uwalniających – zwanych liberynami np. gonadoliberyna (GnRH), tyreoliberyna lub kortykoliberyna oraz hamujących – statyny np. somatostatyna, które działają na przysadkę mózgową. Z kolei hormony przysadkowe do których należy hormon adrenokortykotropowy (ACTH), hormon tyreotropowy (TSH), hormon folikulotropowy (FSH), hormon luteinizujący (LH), hormon wzrostu (GH) i prolaktyna (PRL) działają na inne gruczoły i narządy docelowe zlokalizowane w różnych obszarach ciała. Pozostałe gruczoły i wytwarzane przez nie hormony w organizmie to nadnercza (kortyzol), tarczyca (tyroksyna, trójiodotyronina), przytarczyce (parathormon), trzustka (insulina, glukagon), wątroba (angiotensynogen), żołądek (gastryna, grelina), gonady (androgeny i estrogeny) oraz tkanka tłuszczowa (adipokiny). Impulsy nerwowe mogą stymulować gruczoły dokrewne do uwalniania niektórych hormonów, jak i uwalnianie niektórych hormonów, działających jako neuroprzekazniki

może wpływać na funkcjonowanie układu nerwowego, w ten sposób oba układy wzajemnie na siebie oddziałują (Sam i Frohman, 2008). Kolejnym sposobem wzajemnej komunikacji są cząsteczki zwane neuropeptydami, wydzielane zarówno przez obszary mózgu jak i gruczoły układu hormonalnego. Dziś znany jest szereg neuropeptydów o bardziej centralnym charakterze działania, np. neuropeptyd Y i PP, ale także takie jak grelina, speksyna czy feniksyna, które są obecne również w tkankach obwodowych i wykazują wielokierunkowe działanie na organizm (Polińska i in., 2011; Lv i in., 2019; Billert i in., 2020). Przedmiotem niniejszej pracy przeglądowej jest podsumowanie dostępnej wiedzy na temat roli feniksyny w modulowaniu działania układu dokrewnego podkreślając, iż jest ona ważnym łącznikiem w neurohormonalnej regulacji homeostazy organizmu. Dekada badań nad biologiczną rolą feniksyny dostarczyła szeregu istotnych danych, wskazujących na regulację wydzielania hormonów przez ten peptyd (Billert i in., 2020).

CHARAKTERYSTYKA FENIKSYNY

Historia odkrycia feniksyny wiąże się z użyciem bioinformatycznych narzędzi oraz baz danych SMART, SignalP, BioReEx. W 2013 r. grupa Yosten, stosując własne algorytmy, przeszukiwała dostępne sekwencje kodujące w ludz-

kim genomie i wykryła wcześniej nieznaną peptyd, który nazwano feniksyną. Analiza sekwencji wykazała, iż feniksyna jest wysoce konserwatywnym peptydem wśród kręgowców. Wykryto ją bowiem u ludzi, gryzoni, świń, krów, psów a nawet u ryb, a jej szeroka ekspresja i dobrze zachowana sekwencja aminokwasowa pozwalała już w momencie odkrycia przypuszczać, iż reguluje podstawowe funkcje fizjologiczne w organizmie (Yosten i in., 2013). Jest to peptyd występujący w wielu izoformach, które różnią się długością sekwencji aminokwasowej. Jednak spośród wszystkich powstałych form tylko feniksyna-14 i -20 są aktywnymi formami mogącymi wywierać efekt biologiczny (Ryc. 1). Prekursorem feniksyny jest małe integralne białko błonowe 20 (SMIM20), kodowane przez gen C4orf52, które posiada kilka potencjalnych miejsc cięcia, a w wyniku jego proteolitycznego rozszczepienia powstają wyżej wymienione izoformy. Sekwencja feniksyny-14 jest identyczna u ludzi, myszy, szczurów, świń i psów, podczas gdy istnieje różnica w jednym aminokwasie w feniksynie-20 pomiędzy formami występującymi u ludzi, świń i psów (Yosten i in., 2013). Co ciekawe feniksyna-14 zawiera sekwencję aminokwasową, występującą w ciężkim łańcuchu białka MITRAC7, które znajduje się na wewnętrznej błonie mitochondrium, gdzie uczestniczy w łańcuchu oddechowym, ale jest także niezbędna podczas syntezy prostaglandyn (Schalla i Stendel, 2018).



Ryc. 1. Schemat sekwencji aminokwasowej prekursora feniksyny oraz jej aktywnych biologicznie izoform

Opracowanie własne.

Obecność feniksyny, zarówno na poziomie mRNA jak i białka, wykazano powszechnie w centralnym układzie nerwowym u gryzoni i ryb, w szczególności w obszarach podwzgórza (Schalla i Stendel, 2018). Dodatkowo obecność feniksyny wykryto w innych obszarach mózgu, jak część gruczołowa i nerwowa przysadki mózgowej, substancja czarna, jądro grzbietowe nerwu błędnego a także w rdzeniu nerwowym (Schalla i Stendel, 2018). Przy czym istnieją dowody, iż feniksyna nie przekracza bariery krew – mózg (Schalla i in., 2023). Nie tylko mózg jest miejscem ekspresji feniksyny. Przy użyciu testu immunoenzymatycznego peptyd ten został wykryty w dużych ilościach u szczurów w sercu, grasicy, przełyku, żołądka, a nieco niższą jego koncentrację odnotowano w śledzionie, trzustce, płucach i nerkach, zaś bardzo niską w jelitach (Yosten i in., 2013). Kolejne badania nad rolą tego neuropeptydu pozwoliły na wykrycie feniksyny w jajniku (Clarke i Dhillo, 2019, Mlyczyńska i in., 2024, Kurowska i in., 2024). Poziom tego peptydu może być regulowany przez wiele czynników (Tabela 1). Przykładowo, kwasy tłuszczowe takie jak kwas palmitynowy, kwas dokozaheksaenowy i oleinian podnoszą ekspresję genu feniksyny w neuronach podwzgórza, podczas gdy jeden ze związków endokrynnie czynnych naśladujący działanie estrogenów, bisfenol A, ma efekt odwrotny.

Co ciekawe, estradiol (E_2) nie wpływa na ekspresję białka prekursorowego, *SMIM20* (McIlwraith i in., 2018), natomiast progesteron (P_4) zwiększa ekspresję mRNA *SMIM20* w endometrium bydła (Mówińska i in., 2025). W wyspach trzustkowych szczura wykazano, iż glukoza stymuluje ekspresję feniksyny-14 (Billert i in., 2019). Powszechna obecność feniksyny w wielu tkankach i narządach przekłada się na jej wielokierunkowe działanie, w tym na układ dokrewny, co szerzej zostanie opisane w kolejnych rozdziałach.

CHARAKTERYSTYKA RECEPTORA FENIKSYNY – GPR173

Stosując metodę dedukcyjnego łączenia liganda i receptora, wykazano, że feniksyna może wiązać się z receptorem sprzężonym z białkiem G, 173 (GPR173), co zostało potwierdzone na modelu szczurzym, gdzie po wy-ciszeniu ekspresji GPR173 zaobserwowano wydłużenie cyklu estralnego i zniesienie stymulującego wpływu feniksyny na sekrecję hormonu luteinizującego (LH). GPR173 należy do grupy superkonserwatywnych receptorów wykazujących ekspresję w mózgu, a jego budowa, jak sama nazwa mówi, jest silnie konserwatywna w obrębie ssaków (Matsumoto i in., 2000). Białko budujące ten receptor u ludzi składa się

Tabela 1. Regulacja ekspresji feniksyny/SMIM20 i GPR173

Czynnik regulujący	Co jest regulowane	Gdzie
kwas palmitynowy, kwas dokozaheksaenowy i oleinian	↑ SMIM20 (mRNA)	podwzgórze szczura
bisfenol A	↓ SMIM20 (mRNA) ↓ GPR173 (mRNA)	podwzgórze myszy
P_4	↑ SMIM20 (mRNA)	komórki endometrium bydła
glukoza	↑ feniksyna-14 (białko)	wyspy trzustkowe szczura
feniksyna	↑ GPR173 (mRNA)	podwzgórze myszy, ciało żółte świni
LPS	↓ GPR173 (mRNA, białko)	astrocyty myszy
lipoproteiny o niskiej gęstości	↑ GPR173 (mRNA, białko)	komórki endotelialne człowieka
E_2	↑ GPR173 (mRNA)	podwzgórze szczura

Skróty: P_4 – progesteron, LPS – lipopolisacharyd, E_2 – estradiol, ↑ – wzrost, ↓ – spadek

z 373 aminokwasów, a ekspresję wykazano prawie we wszystkich tkankach, w tym w mózgu, jelicie, sercu, nerkach, wątrobie, płucach, jajniku, jądrach, łożysku, trzustce czy skórze (Billert i in., 2020). Ponadto ekspresję mRNA i białka GPR173 opisano w mózgu myszy i komórkach prekursorowych osteoblastów MC3T3-E1 (Gu i in., 2021), łożysku (Chi i in., 2021), jak również w preadipocytach myszy i szczurów (Billert i in., 2018). Ekspresję mRNA wykazano też w podwzgórzu danio pręgowanego (Ceriani i in., 2021) oraz w sercu, wątrobie, jelicie, jajniku i jądrze u innych ryb (Breton i in., 2021). Poziom GPR173 jest regulowany przez wiele czynników fizjologicznych związanych z metabolizmem, stanem zapalnym, czy też hormonalnie (Tabela 1). Po pierwsze sama feniksyna może wpływać na ekspresję swojego receptora, zwiększając poziom genu w podwzgórzu myszy czy też ciała żółtym świni (Treen i in., 2016; Młyńczyńska i in., 2024). Lipopolisacharyd (LPS) wywołujący zapalenie, obniża ekspresję mRNA i białka GPR173 w astrocytach myszy (Wang i in., 2020), co wskazuje, że receptor ten może być zaangażowany w regulację procesów zapalnych w organizmie. Co więcej, lipoproteiny o niskiej gęstości, które uczestniczą w inicjacji i progresji miażdżycy, obniżają ekspresję mRNA i białka receptora GPR173 w ludzkich komórkach endotelialnych (Wei i in., 2021), co wskazuje na potencjalną nową strategię leczenia miażdżycy uwzględniającą rolę receptora GPR173. Ważny aspekt regulacji GPR173 stanowią hormony: E_2 stymuluje ekspresję jego mRNA w podwzgórzu szczurów (Bauman i in., 2017), natomiast bisfenol A obniża poziom w podwzgórzu myszy przez aktywację szlaku kinazy białkowej aktywowanej mitogenami (McIlwraith i in., 2019).

Pleiotropowa rola feniksyny w organizmie związana jest z aktywacją receptora GPR173 i szeregu kinaz sygnałowych. Co ciekawe, model wiązania liganda z receptorem nie został jeszcze opisany. Dane literaturowe wskazują, że aktywując swój receptor i szlak białka p38, feniksyna-20 stymuluje różnicowanie osteoblastów (Gu i in., 2020). Natomiast, wpływając na szlak czynnika jądrowego kappa B, hamuje in-

dukowaną LPS sekrecję cytokin prozapalnych w miazdze zęba u ludzi (Sun i in., 2020). Podobnie feniksyna-14 działa przeciwzapalnie obniżając sekrecję interleukiny-18 w astrocytach myszy (Wang i in., 2020). Dodatkowo przez aktywację GPR173, feniksyna-20 zwiększa poziom mRNA i białka regulatorów mitochondrialnych, promując w ten sposób biogenezę mitochondrialną (Yang i in., 2020b). Co ciekawe, feniksyna oddziałuje też z receptorami sierocymi związanymi z białkiem G: GPR15 i GPR25 (Treen i in., 2016), a dalsze badania dotyczące tego neuropeptydu powinny wyjaśnić kolejne mechanizmy aktywacji różnych receptorów i szlaków sygnałowych, tłumacząc w ten sposób jej złożoną funkcję w organizmie.

WPLYW FENIKSYNY NA FUNKCJĘ CENTRALNYCH GRUCZOŁÓW DOKREWNYCH

Centralnym narządem układu endokrynnego jest podwzgórze, które reguluje szereg podstawowych procesów niezbędnych do prawidłowego funkcjonowania organizmu w tym: metabolizm energetyczny, termoregulację, cykle snu i czuwania, a nawet reprodukcję. Kontrola tych procesów jest jednak ściśle skorelowana z odpowiedziami podwzgórza na bodźce dochodzące z innych narządów, obserwowanymi w postaci reakcji: anatomicznych, behawioralnych czy też endokrynnych (Saper i Lowell, 2014). Procesy endokrynnego podwzgórza są związane z trzema różnymi rejonami w obrębie narządu. Pierwszy z nich stanowią duże neurony wydzielnicze, zlokalizowane w jądrach nadwzrokowym i przykomorowym, w których zachodzi ekspresja oksytocyny czy wazopresyny (Baribeau i Anagnostou, 2015). Aksony opisanych neuronów przechodzą przez szypułkę przysadki i kończą się wzdłuż naczyń krwionośnych zlokalizowanych w obrębie tylnego płata przysadki, skąd transportują wspomniane hormony do całego organizmu. Ważną rolę pełni tylny płat przysadki, który specjalizuje się w magazynowaniu wazopresyny i oksytocyny produkowanych przez neurony podwzgórza. Oba hormony pełnią zasadniczą rolę w organizmie, pierwszy z wymienionych reguluje go-

spodarkę wodno-elektrolitową sprzyjając reabsorpcji wody z moczu, przy czym oksytocyna odpowiada za kurczliwość macicy podczas porodu oraz proces laktacji (Baribeau i Anagnostou, 2015).

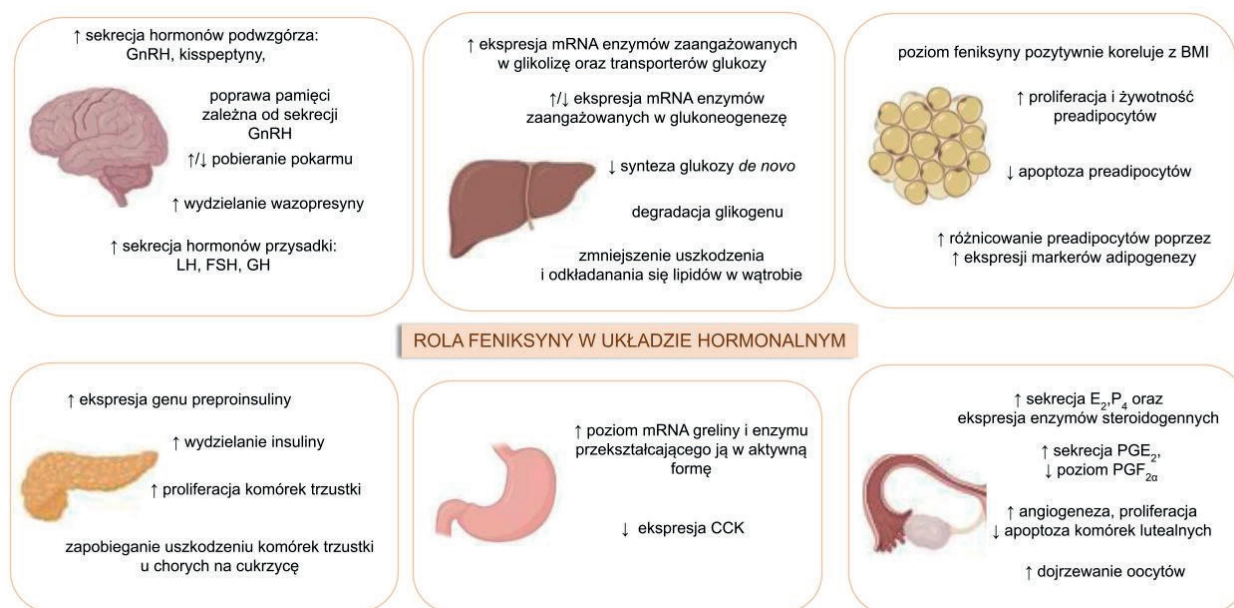
Drugą strukturę endokrynną stanowią mniejsze neurony obecne w przyśrodkowej części jądra przykomorowego oraz w jądrze łukowatym. Dzięki nim możliwy jest transport hormonów regulujących (uwalniających / hamujących) procesy endokrynne przedniego płata przysadki, a tym samym pośrednia kontrola wydzielania hormonów przysadkowych. Natomiast trzeci rodzaj regulacji procesów endokrynnych przez podwzgórze jest ściśle związany z autonomicznym unerwieniem gruczołów dokrewnych, takich jak np. trzustka, co z kolei przekłada się na zdolność tego gruczołu do sekrecji insuliny i glukagonu (Saper i Lowell, 2014).

Drugim centralnym narządem endokrynnym organizmu jest przysadka. Narząd ten zlokalizowany jest bezpośrednio pod podwzgórzem i dzieli się go strukturalnie na dwie części, przedni i tylny płat. Pierwszy z nich odpowiada za produkcję hormonów takich jak: ACTH, TSH, FSH, LH, GH i PRL (Amar i Wiss, 2003). Niektóre z hormonów wydzielanych przez przedni płat, mogą stymulować pracę kolejnych gruczołów wydzielniczych. Przykładowo, FSH i LH odgrywają znaczącą rolę w męskim i żeńskim układzie rozrodczym, gdzie wpływają na rozwój komórek rozrodczych oraz produkcję hormonów płciowych (Raju i in., 2013). Z kolei w przypadku GH i PRL, zbadano ich bezpośredni wpływ na regulowanie funkcji narządów docelowych. Hormon wzrostu odgrywa rolę nie tylko we wzroście elementów układu kostnego, determinuje wzrost narządów wewnętrznych, mięśni i tkanki tłuszczowej, ale także reguluje procesy metaboliczne organizmu (Vijayakumar i in., 2011). Natomiast PRL odgrywa kluczową rolę w procesie laktacji u samic ssaków kobiet (Buvat, 2003).

Jak dotąd zebrane dane wskazują na szeroką ekspresję i działanie feniksyny w centralnym układzie nerwowym, szczególnie w regulacji wydzielania hormonu uwalniającego gonadotropiny (GnRH) oraz samych gonadotro-

pin, wskazując na udział tego peptydu w regulacji rozrodu (Ryc. 2). Dodatkowo wykazano, iż immunoreaktywność feniksyny w jądrach nadwzrokowym i łukowatym podwzgórza u szczurów zmienia się w zależności od fazy cyklu estralnego a najwyższa jest podczas rui (Parlak i in., 2023). W podwzgórzu wykazano również wysoką, sięgającą od 70 do 86%, kolokalizację feniksyny-14 z innym neuropeptydem, nesfatyną-1 (Palasz i in., 2015). U samic szczurów dokomorowe wstrzyknięcie feniksyny-14 zwiększa poziom GnRH (Yosten i in., 2013). Z kolei u danio pręgowanego feniksyna-20 może także zwiększać ekspresję zarówno receptora gonadoliberyny (GnRHR) jak i kisspeptyny (Kiss) – peptydu biorącego udział w uwalnianiu GnRH, szczególnie na początku okresu dojrzewania (Rajeswari i Unniappan, 2020). W hodowli *in vitro* komórek podwzgórza mHypoA-GnRH/GFP i mHypoA-Kiss/GFP-3 zastosowanie feniksyny-20 w stężeniu 10 i 100 nM prowadziło do zwiększenia wydzielania GnRH oraz poziomu mRNA dla *gnrh* i *kiss1* poprzez aktywację szlaku kinazy regulowanej sygnałem zewnątrzkomórkowym 1/2 (ERK1/2) oraz fosforylację białka wiążącego element odpowiedzi cAMP (CREB). Co więcej, feniksyna podnosiła również ekspresję swojego receptora (Treen i in., 2016). Warto zauważyć, że zarówno buszerelina, agonista GnRHR, jak i cetoreliks, antagonistą mogą modulować ekspresję mRNA dla *Smim20* i *Gpr173* w całej osi podwzgórze-przysadka-jajnik (HPO) u dorosłych szczurów. W przypadku *Smim20* dochodzi do podniesienia jego ekspresji, natomiast poziom *Gpr173* spada w podwzgórzu i przysadce, a w jajniku obserwowany jest efekt zależny od zastosowanej dawki (Suszka-Świtek i in., 2019).

Badania przeprowadzone *in vivo* wykazały, że obie izoformy feniksyny istotnie zwiększają wydzielanie LH u samic szczurów szczepu Sprague-Dawley a wyciszenie genu GPR173 przy pomocy siRNA prowadzi do zniesienia tego efektu (Stein i in., 2016). Co więcej, wstrzyknięcie siRNA dla GPR173 cyklicznym samicom prowadzi do przesunięcia rui średnio o dwa dni, a w podwzgórzu obserwowany jest spadek poziomu feniksyny (Stein i in., 2016). Kolejno



Ryc. 2. Rola feniksyny w regulacji funkcjonowania układu hormonalnego

Opracowanie własne.

Skróty: GnRH – gonadoliberyna, LH – hormon luteinizujący, FSH – hormon folikulotropowy, GH – hormon wzrostu, BMI – wskaźnik masy ciała, CCK – cholecystokinina, E_2 – estradiol, P_4 – progesteron, PGE_2 – prostaglandyna E_2 , $PGF_{2\alpha}$ – prostaglandyna $F_{2\alpha}$, ↑ – wzrost, ↓ – spadek.

dane zebrane na podstawie badań przeprowadzone na rybach z gatunku argus zielony (*Scatophagus argus*) wskazują, że feniksyna stymuluje ekspresję genu zarówno *lh* jak i *fsh* a także *gnhr* w przysadce mózgowej, bez wpływu na *gnrh* w podwzgórzu (Wang i in., 2019). Feniksyna może regulować również pamięć, zależnie od wydzielania GnRH. W badaniach behawioralnych, szczury które nastrzykiwano feniksyną-14, wykazywały mniejszy poziom stresu i lęku, dłużej eksplorowały otoczenie jak również poprawiła się ich pamięć. Natomiast podanie cetoreliksu powodowało zniesienie efektu podania feniksyny, co sugeruje, że efekt ten jest zależny od wydzielania GnRH (Schalla i Stengel, 2017).

Feniksyna zaangażowana jest również w regulację pobierania pokarmu, a dotychczas zebrane dowody wskazują na jej działanie oreksygeniczne. Podanie feniksyny dokomorowo samcom szczurów powodowało wzrost spożycia pokarmu, nie miało jednak wpływu na częstotliwość przyjmowania wody (Schalla i in., 2017). W innym badaniu wykazano również, iż fenik-

syna znacząco zwiększyła zachowania związane z karmieniem i piciem, a także aktywność lokomotoryczną (Friedrich i in., 2019). U ryb argus zielony głódzenie powodowało wzrost ekspresji feniksyny w mózgu. Co więcej, dodanie zarówno feniksyny-14 jak i -20 do skrawków przysadki mózgowej powodowało zwiększenie ekspresji receptora dla hormonu uwalniającego hormon wzrostu jak i samego GH. *In vivo*, po wstrzyknięciu feniksyny, zaobserwowano taki sam efekt u argusa zielonego (Wang i in., 2018). Co ciekawe, u danio pręgowanego dane zebrane przez grupę Rajeswari wskazują na anoreksygeniczne działanie feniksyny. Przede wszystkim, głódzenie danio skutkowało obniżeniem ekspresji feniksyny i to zarówno w mózgu jak i jelitach, wątrobie, gonadach i mięśniach. Po jedynym dootrzewnowym wstrzyknięciu feniksyny-20 w dawce 1000 ng/g masy ciała, zmniejszyło żerowanie zarówno samców, jak i samic danio, prawdopodobnie częściowo poprzez zmniejszenie poziomu mRNA preprogreliny w podwzgórzu i jelitach (Rajeswari i in., 2020). Z kolei grupa Rajaei zaobserwowała, iż u nowo

wyklutych kurcząt, wstrzyknięcie feniksyny-14 do komórek mózgowych powodowało zwiększenie spożycia pokarmu w porównaniu z grupą kontrolną (Rajaei i in., 2022). Co więcej, blokowanie receptorów dla neuropeptydu Y: NPY1 i NPY5 jak również receptora hormonu uwalniającego kortykotropinę 1 i 2 (CRF1/CRF2) powodowało zniesienie działania feniksyny, co wskazuje, że hiperfagia wywołana przez feniksynę-14 odbywa się za pośrednictwem tych receptorów u kurcząt, a także na interakcję feniksyny z NPY oraz melanotropinami i kortykotropinami (Rajaei i in., 2022).

Zastosowanie roztworu z dodatkiem feniksyny w preparatach wycinków podwzgórza spowodowało depolaryzację neuronów jądra przykomorowego, co sugeruje bezpośrednio, neuronalne działanie feniksyny w podwzgórzu a także, że może ona przyczyniać się do fizjologicznych mechanizmów regulujących homeostazę płynów i elektrolitów (Gasparini i in., 2018). Feniksyna reguluje również poziom wazopresyny; dokomorowe podanie szczurom znacząco zwiększyło poziom wazopresyny w osoczu i ekspresję jej genu w jądrach nadwzrostkowych, ale nie miało wpływu na poziom oksytocyny (Gasparini i in., 2018). Silna immunoreaktywność feniksyny została wykryta również w obrębie *raphe pallidus* w dużej mierze zaangażowanym w wydzielanie serotoniny (Schalla i Stengel, 2017).

WPŁYW FENIKSYNY NA FUNKCJE WYDZIELNICZE TRZUSTKI

Trzustka jest narządem zbudowanym z komórek zewnątrzwydzielniczych, wydzielających enzymy do przewodu pokarmowego oraz z komórek endokrynnych, specjalizujących się w wydzielaniu insuliny i glukagonu do krwiobiegu (Slack, 1995). Stwierdzono, że wydzielanie egzo- i endokrynnie trzustki może być kontrolowane za pośrednictwem licznych substancji np. poprzez cholecystokininę (CCK), melatoninę czy grelinę (Chandra i Liddle, 2009). Dodatkowo istnieją dane świadczące o tym, że procesy endokrynnie trzustki mogą być kontrolowane przez podwzgórze (Borg i in., 1995). Zarówno

insulina jak i glukagon uczestniczą w procesie metabolizmu glukozy. Podczas gdy glukagon zapobiega nadmiernemu spadkowi poziomu glukozy, insulina działa przeciwnie i obniża poziom glukozy we krwi po posiłku. Obydwa hormony równoważą się wzajemnie, stabilizując poziom glukozy we krwi (Aronoff i in., 2004). Co ciekawe, receptory insuliny występują również w przednim płacie przysadki mózgowej i są powiązane z β -endorfinami, co umożliwia kontrolę procesów związanych z pobieraniem pokarmu (Unger i in., 1998).

Billert i współaut. (2019) po raz pierwszy wykazali wpływ feniksyny-14 na funkcję trzustki wykorzystując w swoich badaniach izolowane wysepki trzustkowe szczurów rasy Wistar oraz linię komórek β trzustki (INS-1E) szczurów. Autorzy badania wykazali, że wysepki trzustkowe wydzielają do medium hodowlanego feniksynę-14, a proces ten jest stymulowany przez wysoki poziom glukozy. Ponadto, zaobserwowano, iż po 24-godzinnej inkubacji, feniksyna zwiększała ekspresję mRNA preproinsuliny 1, ale nie miała wpływu na poziom preproinsuliny 2 (Billert i in., 2019). Feniksyna-14 stymuluje również wydzielanie insuliny w komórkach trzustki szczura aktywując szlak sygnałowy zależny od cyklicznego AMP (cAMP). Co więcej, peptyd ten zwiększa proliferację komórek INS-1E, w czym uczestniczy szlak sygnalizacyjny kinazy ERK1/2 i kinazy białkowej B (Billert i in., 2019). Co ciekawe, powyższe badania wskazują, że przeprowadzenie w przyszłości kompleksowych badań dotyczących wpływu feniksyny na proliferację komórek β trzustki, może mieć istotne znaczenie w terapii cukrzycy typu 1, charakteryzującej się nadmierną apoptozą tych komórek. Pierwsze badania z zużyciem modelu cukrzycy szczura indukowanej streptozotocyną i nikotynamidem, potwierdzają te przypuszczenia, ponieważ podanie feniksyny-14 zapobiega uszkodzeniu trzustki i utracie komórek β u chorych zwierząt oraz zmniejsza poziom glukozy we krwi na czczo. Dodatkowo leczenie feniksyną-14 łagodziło zwiększone poziomy luminolu i lucygeniny w tkankach trzustki, jelita krętego i wątroby w grupach szczurów z cukrzycą (Ozdemir-Kumral i in., 2022).

WPLYW FENIKSYNY NA FUNKCJE WYDZIELNICZE WĄTROBY

Ciekawym narządem z punktu widzenia układu endokrynnego wydaje się być także wątroba. Ten specjalizujący się przede wszystkim w metabolizmie glukozy, białek czy lipidów organ, uczestniczy w dużej mierze w procesach metabolicznych wcześniej wymienionych hormonów tarczycy oraz GH, a także hormonów płciowych (Malespin i Nassri, 2019). Wykazano, że zaburzona praca gruczołów endokrynnych może nieść poważne konsekwencje dla prawidłowej funkcjonalności wątroby np. dysfunkcja tarczycy może odgrywać bezpośrednią i/lub pośrednią rolę w patogenezie niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby i niealkoholowym stłuszczeniowym zapaleniu wątroby (D'Ambrosio i in., 2021). Ponadto, wątrobowa oporność na GH przyczynia się do upośledzenia metabolizmu lipidów, insulinooporności i zwiększonej otyłości (Liu i in., 2016).

Wykazano również wpływ feniksyny-20 na ekspresję enzymów regulujących poziom glukozy i zaangażowanych w glikolizę u danio pręgowanego (Rajeswari i in., 2020). Ocenę tę przeprowadzono poprzez zastosowanie linii komórkowej jelita i wątroby danio pręgowanego ZFL, w której feniksyna-20 zwiększała ekspresję mRNA transportera glukozy 2, kanału sodowego aktywowanego glukozą, enzymów glikolitycznych: glukokinazy, fosfofruktokinazy a i b i kinazy pirogronianowej oraz enzymu zaangażowanego w glukoneogenezę – glukozo-6-fosfatazy b. Uzyskane wyniki zostały także potwierdzone poprzez zwiększenie produkcji ATP w procesie glikolizy po podaniu feniksyny. Ekspresja mRNA pozostałych enzymów glukoneogenezy (glukozo-6-fosfatazy a; 1, 6-bisfosfatazy fruktozowej a i b; oraz karboksykinazy fosfoenolopirogronianowej 1 i 2) została natomiast obniżona po stymulacji komórek feniksyną-20 po godzinnej lub 3-godzinnej inkubacji, co wskazuje na hamującą rolę tego peptydu w procesie glukoneogenezy. Rajeswari i współaut. (2020) wykazali również, że feniksyna-20 po godzinnej inkubacji zwiększyła ekspresję mRNA syntazy glikogenowej 2, a po 3-godzinnej inkubacji

obniżyła ekspresję tego enzymu. W przypadku drugiego kluczowego enzymu zaangażowanego w metabolizm glikogenu – fosforylasy glikogenu, feniksyna-14 zwiększyła jego poziom. Uzyskane wyniki wskazują, że feniksyna-20 jest zaangażowana w obniżanie poziomu glukozy, poprzez zmniejszenie jej syntezy *de novo* i degradacji glikogenu (Rajeswari i in., 2020). Yang i współaut. (2020a) dowiedli natomiast, że feniksyna-14 odgrywa ochronną rolę w czynności wątroby i metabolizmie lipidów. W mysim modelu niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby na diecie wysokotłuszczowej po podaniu feniksyny-14 (100 ng/g masy ciała) zmniejszała się masa wątroby, poziom markerów funkcji wątroby: aminotransferazy alaninowej i aminotransferazy asparaginianowej oraz poziom cholesterolu i trójglicerydów (Yang i in., 2020a). Przeprowadzone barwienie skrawków wątroby wykazało, że feniksyna-14 zmniejszała uszkodzenia i odkładanie się lipidów w wątrobie. Autorzy wykazali również, że feniksyna-14 poprzez zwiększoną aktywność dysmutazy ponadtlenkowej, poziom zredukowanego glutationu, a także ekspresję genów związków przeciwutleniających, może pełnić rolę ochronną w wątrobie, a w jej pozytywnym wpływie na wątrobę pośredniczy hamowanie aktywacji ścieżki sygnalizacyjnej kinazy białkowej aktywowanej AMP i deacetylazy histonowo-białkowej (Yang i in., 2020a).

WPLYW FENIKSYNY NA FUNKCJE WYDZIELNICZE ŻOŁĄDKA

Procesy trawienne w tym m.in. wydzielanie soku żołądkowego i jelitowego, mogą być kontrolowane za pośrednictwem hormonów żołądkowo-jelitowych, takich jak: CCK, gastryna czy sekretyna (McGuigan, 1978). Oprócz zdolności do promowania procesu wydzielania kwasu z komórek okładzinowych żołądka, gastryna stanowi najważniejszy hormon troficzny tego narządu. Zbadano, iż szczególnie wrażliwe na troficzne działanie gastryny są komórki błony śluzowej żołądka oraz komórki enterochromafinopodobne (Johnson, 1976). Z kolei dożylnie podane sekretyny hamuje wydzielanie kwasu żołądkowego

(Afroze i in., 2013). W przypadku CCK zbadano, że stymuluje ona sekrecję dwuwęglanów z komórek przewodowych wątroby (Shaw i Jones, 1978) oraz produkcję enzymów trawiennych tj. amylazy trzustkowej, chymotrypsynogenu i trypsynogenu (Chandra i Liddle, 2007).

Wykorzystując barwienie immunohistochemiczne, wykazano obecność feniksyny-20 i *Gpr173* w żołądku i jelitach samców myszy szczepu C57/BL6J oraz w mysich liniach komórek endokrynnych żołądka MGN-3. Dodatkowo, wykazano obecność feniksyny w mysiej linii komórkowej jelita STC-1 (Mukherjee i Unniappan, 2021), co sugeruje, że peptyd ten może regulować hormony metaboliczne, oddziałując na komórki jelitowe. Co interesujące, zaobserwowano zwiększony poziom mRNA greliny i O-acylotransferazy greliny, enzymu zaangażowanego w przekształcanie des-acylo greliny w bioaktywną formę, po traktowaniu komórek MGN-3 feniksyną-20. Ponadto zanotowano, że w linii STC-1, feniksyna-20 obniża ekspresję CCK, co jest kolejnym dowodem na oreksygenne działanie feniksyny (Mukherjee i Unniappan, 2021). U cieląt i dorosłego bydła domowego również wykryto ekspresję mRNA dla *SMIM20* i *GPR173* w różnych częściach przewodu pokarmowego, takich jak: przedżołądki, jelito kręte oraz jelito czcze (Kras i in., 2023).

WPLYW FENIKSYNY NA WYDZIELANIE HORMONÓW PRZEZ TKANKĘ TŁUSZCZOWĄ

Powszechnie wiadomo, że tkanka tłuszczowa pełni istotną rolę w procesach związanych z termoregulacją, magazynowaniem energii oraz ma właściwości izolacyjne. Co więcej, biała tkanka tłuszczowa stanowi największy gruczoł endokrynnny naszego organizmu, syntetyzując liczne hormony zwane adipokinami (Kuryszek i in., 2016). Wśród najważniejszych funkcji adipokin wyróżnia się udział w metabolizmie glukozy i lipidów oraz odpowiedzi immunologicznej organizmu. Badania ostatnich lat wskazują jednak na znacznie szersze oddziaływanie tych substancji w organizmie, mogą bowiem regulować procesy związane z układem naczyniowo-sercowym, nerwowym lub rozrodczym (Coelho

i in., 2013). Do najlepiej zbadanych związków tej grupy z pewnością można zaliczyć leptynę. Wykazano m.in., że może ona modulować apetyt poprzez pętlę ujemnego sprzężenia zwrotnego w podwzgórzu, kontroluje balans energetyczny u ludzi i gryzoni, a częściowe obniżenie poziomu leptyny w osoczu przywraca wrażliwość podwzgórza na leptynę i zwiększa wrażliwość na insulinę u myszy z otyłością indukowaną dietą (Kelesidis i in., 2010).

Najnowsze badania sugerują udział feniksyny w kontrolowaniu fizjologii tkanki tłuszczowej. Po pierwsze udowodniono, że ten neuropeptyd wykazuje pozytywną korelację ze wskaźnikiem masy ciała u kobiet z zespołem policystycznych jajników (PCOS) (Ullah i in., 2017; Cundubey i in., 2023) oraz u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi (Yuruyen i in., 2017). U szczurów z indukowanym letrozolem PCOS, wykazano wzrost poziomu mRNA *Smim20* i obniżony poziom *Gpr173* w okołojajnikowej tkance tłuszczowej (Kalamon i in., 2020). Z kolei we krwi szczurów o prawidłowej masie ciała i diecie, poziom feniksyny był wyższy po posiłku (Rocca i in., 2018). Przedstawione dowody wskazują na to, że feniksyna może być zaangażowana w regulację masy ciała. Badania prowadzone na preadipocytach szczurów oraz linii preadipocytów 3T3-L1 myszy wskazują na wydzielanie feniksyny przez te komórki, a podczas procesu różnicowania adipocytów (adipogenezy) poziom mRNA prekursora *Smim20* i receptora *Gpr173* wzrasta (Billert i in., 2018). W linii 3T3-L1 omawiany neuropeptyd zależnie od dawki zwiększał żywotność i proliferację komórek, jednocześnie zmniejszając apoptozę komórek, co wskazuje na rolę feniksyny w modulacji adipogenezy poprzez zwiększanie liczby preadipocytów. Ponadto, feniksyna stymulowała ekspresję markerów adipogenezy. Badając potencjalny mechanizm działania feniksyny-14 na różnicowanie preadipocytów wykazano, że obejmuje sygnalizację zależną od cAMP (Jiang i in., 2005; Billert i in., 2018). U kurcząt feniksyna-14 zwiększała ekspresję genów markerów adipogenezy, co może ułatwiać różnicowanie preadipocytów u tych zwierząt. Co ciekawe feniksyna-20 nie wpływała na badane parametry (Liu i in., 2023).

ROLA FENIKSYNY W HORMONALNEJ
REGULACJI FUNKCJI UKŁADU
ROZRODCZEGO

Zarówno jajniki jak i jądra specjalizują się w syntezie i sekrecji specyficznych hormonów płciowych, które odpowiadają za regulację procesów zachodzących w całym organizmie. Ich produkcja koordynowana jest za pośrednictwem osi podwzgórze–przysadka–gonady i ważną funkcję odgrywa tutaj FSH (wzrost pęcherzyków jajnikowych; prawidłowa spermatogeneza) oraz LH (u kobiet: owulacja, synteza P_4 oraz prekursorów estrogenów; u mężczyzn: synteza testosteronu) (Raju i in., 2013). W obrębie jąder znajdują się komórki Sertoliego, które wspierają rozwój plemników (spermatogenezę), odżywiają je i chronią, ale także produkują hormony, takie jak inhibina czy hormon antymüllerowski we wczesnym rozwoju płciowym (Tran i in., 1987). Drugi typ komórek występujących w jądrach to komórki Leydiga, specjalizujące się w syntezie testosteronu (Lin i in., 2001). Natomiast wśród kobiecych hormonów płciowych należy wyróżnić P_4 , dehydroepiandrosteron, androstendion i estrogeny. Powstający z przekształceń cholesterolu, P_4 odpowiada za kontrolę procesu owulacji, ułatwia implantację zarodka, zmniejsza kurczliwość macicy podczas porodu czy przygotowuje gruczoły mlekowe do laktacji. Kolejne z tej grupy hormonów, estrogeny są kluczowe w regulacji cyklu menstruacyjnego, implantacji zarodka, gospodarki wapniowej organizmu czy akcji porodowej – zwiększając kurczliwość macicy (Adashi i in., 1994).

Obecność feniksyny i jej receptora wykazano dotychczas w jajnikach ryb, gryzoni, świni, psów a także u kobiet (Clarke i Dhillon 2019; Młyńczyńska i in., 2024; Kurowska i in., 2024; Rybska i in., 2023). W 2019 r. Nguyen i współaut., wykazali, że ekspresja feniksyny i GPR173 wzrasta wraz z rozwojem pęcherzyków jajnikowych, osiągając najwyższy poziom w pęcherzyku antralnym oraz ciałku żółtym, zarówno u myszy jak i kobiet. Doświadczenia *in vitro* na ludzkiej linii nieluteinizowanych komórek granulozy HGrC1 wykazały, że feniksyna-20

znaczaco zwiększa ich proliferację jak i wydzielanie E_2 . Co więcej, feniksyna stymuluje ekspresję białek i enzymów zaangażowanych w szlak syntezy tego steroidu, m.in. aromatazy (CYP19A1) oraz receptorów dla FSH i LH (Nguyen i in., 2019). U danio przegowanego feniksyna-20 ma również podobny wpływ: stymuluje steroidogenezę poprzez zwiększenie ekspresji mRNA enzymów steroidogennych z rodziny cytochromów P450 takich jak, *cyp11*, *cyp17a1*, *cyp19a1*, a także receptorów estrogenowych α i β (*esr2a* i *esr2b*) w jajniku (Rajswari i in., 2020). Co więcej, niedawna analiza proteomiczna wykazała, iż feniksyna-14 znacząco zmienia ekspresję wielu białek zaangażowanych w proces steroidogenezy u ryb (Breton i in., 2022). Wykazano również, iż feniksyna-20 zwiększa liczbę owulowanych mysich oocytów przy wyższym poziomie dojrzałości (Nguyen i in., 2019). Ostatnie badania naszego zespołu wskazały również, że jest ona ważnym czynnikiem w regulacji funkcji jajnika u świni. Analiza immunohistochemiczna wykazała obecność feniksyny-14 w komórkach granulozy i osłonce, podczas gdy GPR173 stwierdzono głównie w osłonce. Oba białka wykazują także ekspresję podczas całej fazy lutealnej w małych i dużych komórkach lutealnych (Kurowska i in., 2024; Młyńczyńska i in., 2024). W badaniach *in vitro*, feniksyna-14 stymulowała wydzielanie E_2 , proliferację komórek granulozy, a także progresję cyklu komórkowego i związaną z nim ekspresję cyklin (Kurowska i in., 2024). W komórkach lutealnych świń zwiększa ona poziom P_4 i E_2 a także ekspresję białek steroidogennych. Dodatkowo stymuluje wydzielanie prostaglandyny E_2 , przy równoczesnym hamowaniu prostaglandyny $F_{2\alpha}$, co świadczy o jej luteotropowym działaniu w ciałku żółtym i wspomaganie jego wydzielniczej funkcji (Młyńczyńska i in., 2024). Feniksyna-14 stymuluje również wydzielanie czynników angiogennych i proliferację komórek lutealnych oraz hamuje ich apoptozę (Młyńczyńska i in., 2025). Obecność feniksyny wykazano również w macicy szczurów, bydła czy psów (Parlak i in., 2023; Mówińska i in., 2025; Rybska i in., 2023). Co więcej, feniksyna-14 wpływa na funkcję wydzielniczą endometrium stymulu-

jąc wydzielanie prostaglandyny E_2 przez skrawki macicy u bydła (Mówińska i in., 2025).

Poza fizjologiczną rolą w jajniku, feniksyna jest również zaangażowana w patofizjologię chorób układu rozrodczego. U kobiet z PCOS, jedną z najczęstszych patologii rozrodu charakteryzujących się nadmierną syntezą androgenów, zaobserwowano wyższe stężenie feniksyny-14 w porównaniu z grupą kontrolną. Co więcej stężenie tego peptydu korelowało dodatnio z poziomem LH, FSH i całkowitego testosteronu, natomiast ujemnie korelowało z poziomem E_2 i insuliną na czczo (Ullah i in., 2017; Cundubey i in., 2023). Badania naszego zespołu również potwierdzają te doniesienia u szczurów. Wyższy poziom feniksyny-14 zanotowaliśmy w osoczu modelu PCOS u szczurów (Kalamon i in., 2019). Natomiast obniżony poziom feniksyny i GPR173 odnotowano w macicy u psów z torbielowatym rozrostem endometrium i ropniakami jak również u kobiet z endometriozą (Rybicka i in., 2024; Kulinska i in., 2021).

Zgromadzona literatura dowodzi, iż feniksyna jest bardzo ważnym „graczem” w fizjologicznej regulacji żeńskiego układu rozrodczego, począwszy od centralnych gruczołów wydzielniczych po sam jajnik. Natomiast wiedza na temat roli feniksyny w męskim układzie rozrodczym jest ograniczona. W kilku badaniach jądra wykazywały bardzo niską lub znikomą ekspresję (Schalla i Stengel 2018). Niemniej jednak Rajeswari i Unniappan (2020) wykazali ekspresję feniksyny-20 i jej receptora u danio pręgowanego. Dootrzewnowe wstrzyknięcie feniksyny-20 powodowało zwiększenie poziomu mRNA dla *lhr* w jądrach danio (Rajeswari i Unniappan, 2020), sugerując potencjalny wpływ feniksyny na wydzielanie testosteronu. Najnowsze badania wskazują również, że feniksyna może być potencjalnym środkiem terapeutycznym w przypadku uszkodzenia tkanki jąder i stanu zapalnego w jej obrębie. Podawanie feniksyny-14 szczurom z powyższymi objawami spowodowało obniżenie parametrów stresu oksydacyjnego i stanu zapalnego a także wzrost liczby spermatogoniów (Yilmaz i in., 2024).

PODSUMOWANIE

Zebrane dane dotyczące roli feniksyny w funkcjonowaniu poszczególnych gruczołów dokrewnych wskazują na szerokie spektrum jej działania w układzie hormonalnym. Jej funkcja jako neuropeptydu nie ogranicza się jedynie do działania w obrębie podwzgórza czy przysadki. Liczne badania potwierdzają, że feniksyna wpływa również na procesy zachodzące w trzustce, wątrobie, żołądku, tkance tłuszczowej oraz gonadach. Podsumowując, feniksyna reguluje takie procesy jak funkcje rozrodcze, w tym sekrecję hormonów płciowych, pobieranie pokarmu, metabolizm glukozy i tłuszczów oraz adipogenezę. Ponadto wykazano zmienne poziomy feniksyny w przebiegu takich chorób jak cukrzyca, otyłość, PCOS czy endometrioza. Z tego względu badania nad rolą tego peptydu w fizjologii gruczołów dokrewnych, jak również nad udziałem feniksyny w rozwoju patologii tego układu, powinny być kontynuowane. Feniksyna może bowiem w przyszłości stać się czynnikiem wykorzystywanym w leczeniu niektórych zaburzeń hormonalnych.

OŚWIADCZENIA AUTORÓW

Wszyscy autorzy niniejszej pracy wnieśli istotny wkład w jej powstanie, zebranie literatury oraz przygotowanie manuskryptu. Wszyscy autorzy zapoznali się z ostateczną wersją artykułu, zaakceptowali jej treść oraz kolejność autorów i wyrażają zgodę na publikację pracy w czasopiśmie *KOSMOS*. Autorzy deklarują brak konfliktu interesów, który mógłby mieć wpływ na treść niniejszej publikacji. Praca była finansowana ze środków Narodowego Centrum Nauki, w ramach grantu PRELUDIUM 19 nr 2020/37/N/NZ9/00981.

BIBLIOGRAFIA

- Adashi, E.Y., 1994. Endocrinology of the ovary. *Human Reproduction* 9, 815-827. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.hum-rep.a138602>
- Afroze, S., Meng, F., Jensen, K., McDaniel, K., Rahal, K., i in., 2013. The physiological roles of secretin and its receptor. *Annals of Translational Medicine* 1, 29. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2305-5839.2012.12.01>
- Amar, A.P., Weiss, M.H., 2003. Pituitary anatomy and physiology. *Neurosurgery Clinics*, 14, 11–23. [https://doi.org/10.1016/s1042-3680\(02\)00017-7](https://doi.org/10.1016/s1042-3680(02)00017-7)
- Aronoff, S.L., Berkowitz, K., Shreiner, B., Want, L., 2004. Glucose metabolism and regulation: beyond insulin and glucagon. *Diabetes spectrum* 17, 183–190. <https://doi.org/10.2337/diaspect.17.3.183>
- Ashwell, E., 2022. The endocrine system and associated disorders. *British Journal of Nursing* 31, 316–320. <https://doi.org/10.12968/bjon.2022.31.6.316>
- Baribeau, D.A., Anagnostou, E., 2015. Oxytocin and vasopressin: linking pituitary neuropeptides and their receptors to social neurocircuits. *Frontiers in Neuroscience* 9, 335. <https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00335>
- Bauman, B.M., Yin, W., Gore, A.C., Wu, T.J., 2017. Regulation of Gonadotropin-Releasing Hormone-(1–5) Signaling Genes by Estradiol Is Age Dependent. *Frontiers in Endocrinology* 8, 282. <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00282>
- Billert, M., Kołodziejcki, P.A., Strowski, M.Z., Nowak, K.W., Skrzypski, M., 2019. Phoenixin-14 stimulates proliferation and insulin secretion in insulin producing INS-1E cells. *Biochimica et Biophysica Acta. Molecular Cell Research* 1866, 118533. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2019.118533>
- Billert, M., Rak, A., Nowak, K.W., Skrzypski, M., 2020. Phoenixin: More than Reproductive Peptide. *International Journal of Molecular Sciences* 21, 8378. <https://doi.org/10.3390/ijms21218378>
- Billert, M., Wojciechowicz, T., Jasaszewili, M., Szczepankiewicz, D., Waśko, J., i in., 2018. Phoenixin-14 stimulates differentiation of 3T3-L1 preadipocytes via cAMP/Epac-dependent mechanism. *Biochimica et Biophysica Acta. Molecular and Cell Biology of Lipids* 1863, 1449–1457. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2018.09.006>
- Borg, W.P., Sherwin, R.S., During, M.J., Borg, M.A., Shulman, G.I., 1995. Local ventromedial hypothalamus glucopenia triggers counterregulatory hormone release. *Diabetes* 44, 180–184. <https://doi.org/10.2337/diab.44.2.180>
- Breton, T.S., Murray, C.A., Huff, S.R., Phaneuf, A.M., Tripp, B.M., i in., 2022. Phoenixin-14 alters transcriptome and steroid profiles in female green-spotted puffer (*Dichotomyctere nigroviridis*). *Scientific Reports* 12, 9454. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-13695-z>
- Buvat, J., 2003. Hyperprolactinemia and sexual function in men: a short review. *International Journal of Impotence Research* 15, 373–377. <https://doi.org/10.1038/sj.ijir.3901043>
- Ceriani, R., Calfún, C., Whitlock, K.E., 2021. Phoenixin(smim20), a gene coding for a novel reproductive ligand, is expressed in the brain of adult zebrafish. *Gene Expression Patterns* 39, 119164. <https://doi.org/10.1016/j.gep.2020.119164>
- Chandra, R., Liddle, R.A., 2007. Cholecystokinin. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes, and Obesity* 14, 63–67. <https://doi.org/10.1097/MED.0b013e3280122850>
- Chandra, R., Liddle, R.A., 2009. Neural and hormonal regulation of pancreatic secretion. *Current Opinion in Gastroenterology* 25, 441–446. <https://doi.org/10.1097/MOG.0b013e32832e9c41>
- Chi, X., Li, Z., Zhang, L., Xie, X., Huang, M., 2021. Phoenixin-20 ameliorates gestational diabetes mellitus (GDM) symptoms and placental insults in an experimental mouse model. *International Immunopharmacology* 101, 108171. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.108171>

- Clarke, S.A., Dhillon, W.S., 2019. Phoenixin and Its Role in Reproductive Hormone Release. *Seminars in Reproductive Medicine* 37, 191–196. <https://doi.org/10.1055/s-0039-3400964>
- Coelho, M., Oliveira, T., Fernandes, R., 2013. Biochemistry of adipose tissue: an endocrine organ. *Archives of Medical Science* 9, 191–200. <https://doi.org/10.5114/aoms.2013.33181>
- Cundubey, C.R., Cam, S.D., 2023. Serum Phoenixin-14 levels of women with polycystic ovary syndrome increase proportionally with BMI. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 27, 3519–3525. https://doi.org/10.26355/eur-rev_202304_32125
- D'Ambrosio, R., Campi, I., Maggioni, M., Perbellini, R., Giammona, E., i in., 2021. The relationship between liver histology and thyroid function tests in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *PLoS One* 16, e0249614. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0249614>
- Friedrich, T., Schalla, M.A., Scharner, S., Kühne, S.G., Goebel-Stengel, M., i in., 2019. Intracerebroventricular injection of phoenixin alters feeding behavior and activates nesfatin-1 immunoreactive neurons in rats. *Brain Research* 1715, 188–195. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2019.03.034>
- Gasparini, S., Stein, L.M., Loewen, S.P., Haddock, C.J., Soo, J., i in., 2018. Novel regulator of vasopressin secretion: phoenixin. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 314, R623–R628. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00426.2017>
- Gu, Z., Xie, D., Ding, R., Huang, C., Qiu, Y., 2020. GPR173 agonist phoenixin 20 promotes osteoblastic differentiation of MC3T3-E1 cells. *Aging* 13, 4976–4985. <https://doi.org/10.18632/aging.103717>
- Jiang, Z.Y., Zhou, Q.L., Holik, J., Patel, S., Leszyk, J., i in., 2005. Identification of WNK1 as a substrate of Akt/protein kinase B and a negative regulator of insulin-stimulated mitogenesis in 3T3-L1 cells. *Journal of Biological Chemistry* 280, 21622–21628. <https://doi.org/10.1074/jbc.M414464200>
- Johnson, L.R., 1976. The trophic action of gastrointestinal hormones. *Gastroenterology* 70, 278–288. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(76\)80024-8](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(76)80024-8)
- Kalamon, N., Błaszczak, K., Szlaga, A., Billert, M., Skrzypski, M., i in., 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, 628–635. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.05.101>
- Kelesidis, T., Kelesidis, I., Chou, S., Mantzoros, C.S., 2010. Narrative review: the role of leptin in human physiology: emerging clinical applications. *Annals of Internal Medicine* 152, 93–100. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-152-2-201001190-00008>
- Kras, K., Ropka-Molik, K., Muszyński, S., Arciszewski, M.B., 2023. Expression of Genes Encoding Selected Orexigenic and Anorexigenic Peptides and Their Receptors in the Organs of the Gastrointestinal Tract of Calves and Adult Domestic Cattle (*Bos taurus taurus*). *International Journal of Molecular Sciences* 25, 533. <https://doi.org/10.3390/ijms25010533>
- Kulinska, K.I., Andrusiewicz, M., Dera-Szymanowska, A., Billert, M., Skrzypski, M., i in., 2021. Phoenixin as a New Target in the Development of Strategies for Endometriosis Diagnosis and Treatment. *Biomedicines* 9, 1427. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9101427>
- Kurowska, P., Mlyczyńska, E., Wajda, J., Król, K., Pich, K., i in., 2024. Expression and in vitro effect of phoenixin-14 on the porcine ovarian granulosa cells. *Reproductive Biology* 24, 100827. <https://doi.org/10.1016/j.repbio.2023.100827>
- Kuryszko, J., Ślawuta, P., Sapikowski, G., 2016. Secretory function of adipose tissue. *Polish Journal of Veterinary Sciences* 19, 441–446. <https://doi.org/10.1515/pjvs-2016-0056>

- Lin, H., Wang, S.W., Wang, R.Y., Wang, P.S., 2001. Stimulatory effect of lactate on testosterone production by rat Leydig cells. *Journal of Cellular Biochemistry* 83, 147–154. <https://doi.org/10.1002/jcb.1213>
- Liu, T., Yang, M., Wu, Y., Bu, G., Han, X., i in., 2023. PNX14 but not PNX20 as a novel regulator of preadipocyte differentiation via activating Epac-ERK signaling pathway in *Gallus gallus*. *General and Comparative Endocrinology* 335, 114232. <https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2023.114232>
- Liu, Z., Cordoba-Chacon, J., Kineman, R.D., Cronstein, B.N., i in., 2016. Growth hormone control of hepatic lipid metabolism. *Diabetes* 65, 3598–3609. <https://doi.org/10.2337/db16-0649>
- Lv, S.Y., Zhou, Y.C., Zhang, X.M., Chen, W.D., Wang, Y.D., 2019. Emerging Roles of NPQ/Spexin in Physiology and Pathology. *Frontier in Pharmacology* 10, 457. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00457>
- Malespin, M., Nassri, A., 2019. Endocrine diseases and the liver: an update. *Clinics in Liver Disease*, 23, 233–246. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2018.12.006>
- Matsumoto, M., Saito, T., Takasaki, J., Kamohara, M., Sugimoto, T., i in., 2000. An evolutionarily conserved G-protein coupled receptor family, SREB, expressed in the central nervous system. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 272, 576–582. <https://doi.org/10.1006/bbrc.2000.2829>
- McGuigan, J.E., 1978. Gastrointestinal hormones. *Annual Review of Medicine* 29, 307–318. <https://doi.org/10.1146/annurev.me.29.020178.001515>
- McIlwraith, E.K., Loganathan, N., 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. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00838>
- Mlyczyńska, E., Kurowska, P., Wachowska, D., Grzesiak, M., Dupont, J., i in., 2024. Phoenixin-14 as a novel direct regulator of porcine luteal cell functions. *Biology of Reproduction* 110, 154–168. <https://doi.org/10.1093/biolre/ioad138>
- Mlyczyńska, E., Pich, K., Dupont, J., Rak, A., 2025. Effect of phoenixin-14 on angiogenesis, cell proliferation, and apoptosis in porcine corpus luteum: Role of GPR173 and ERK1/2, AKT, and AMPK signal pathway. *Theriogenology* 2025, 238, 117366. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2025.117366>
- Mówińska, A., Rękawiecki, R., Zając, P., Kowalik, M.K., 2025. Phoenixin-14 and its receptor GPR173 in the bovine endometrium: Expression and regulation during the estrous cycle and impact on secretory activity. *Theriogenology* 243, 117456. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2025.117456>
- Mukherjee, K., Unniappan, S., 2021. Mouse gastric mucosal endocrine cells are sources and sites of action of Phoenixin-20. *Peptides* 141, 170551. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2021.170551>
- Nguyen, X.P., Nakamura, T., Osuka, S., Bayasula, B., Nakanishi, N., i in., 2019. Effect of the neuropeptide phoenixin and its receptor GPR173 during folliculogenesis. *Reproduction* 158, 25–34. <https://doi.org/10.1530/REP-19-0025>
- Ozdemir-Kumral, Z.N., Sen, E., Yapici, H.B., Atakul, N., Domruk, O.F., i in., 2022. Phoenixin 14 ameliorates pancreatic injury in streptozotocin-induced diabetic rats by alleviating oxidative burden. *The Journal of Pharmacy and Pharmacology* 74, 1651–1659. <https://doi.org/10.1093/jpp/rgac055>
- Pałasz, A., Rojczyk, E., Bogus, K., Worthington, J.J., 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. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2015.02.060>
- Parlak Ak, T., Yaman, M., Bayrakdar, A., Bulmus, O., 2023. Expression of phoenixin-14 and nesfatin-1 in the hypothalamo-pituitary-gonadal axis in the phases of the estrous cycle. *Neuropeptides* 97, 102299. <https://doi.org/10.1016/j.npep.2022.102299>

- Polińska, B., Matowicka-Karna, J., Kemon, H., 2011. Rola greliny w organizmie. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej* 65, 1–7. <https://doi.org/10.5604/17322693.931085>
- Rajaei, S., Zendehdel, M., Rahnema, M., Hassanpour, S., Asle-Rousta, M., 2022. Mediator role of the central NPY, melanocortin and corticotrophin systems on phoenixin-14 induced hyperphagia in neonatal chicken. *General and Comparative Endocrinology* 315, 113930. <https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2021.113930>
- Rajeswari, J.J., Blanco, A.M., Unniappan, S., 2020. Phoenixin-20 suppresses food intake, modulates glucoregulatory enzymes, and enhances glycolysis in zebrafish. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 318, R917–R928. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00019.2020>
- Rajeswari, J.J., Unniappan, S., 2020. Phoenixin-20 Stimulates mRNAs Encoding Hypothalamo-Pituitary-Gonadal Hormones, is Pro-Vitellogenetic, and Promotes Oocyte Maturation in Zebrafish. *Scientific Reports* 10, 6264. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-63226-x>
- Raju, G.A., Chavan, R., Deenadayal, M., Gunasheela, D., Gutgutia, R., i in., 2013. Luteinizing hormone and follicle stimulating hormone synergy: A review of role in controlled ovarian hyper-stimulation. *Journal of Human Reproductive Sciences* 6, 227–234. <https://doi.org/10.4103/0974-1208.126285>
- Rocca, C., Scavello, F., Granieri, M.C., Pasqua, T., Amodio, N., i in., 2018. Phoenixin-14: detection and novel physiological implications in cardiac modulation and cardioprotection. *Cellular and Molecular Life Sciences* 75, 743–756. <https://doi.org/10.1007/s00018-017-2661-3>
- Rybska, M., Billert, M., Skrzypski, M., Wojciechowicz, T., Kubiak, M., i in., 2023. Expression and localization of the neuropeptide phoenixin-14 and its receptor GRP173 in the canine reproductive organs and periovarian adipose tissue. *Animal Reproduction Science* 255, 107282. <https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2023.107282>
- Rybska, M., Skrzypski, M., Billert, M., Wojciechowicz, T., Łukomska, A., 2024. Nesfatin-1 expression and blood plasma concentration in female dogs suffering from cystic endometrial hyperplasia and pyometra and its possible interaction with phoenixin-14. *BMC Veterinary Research* 20, 486. <https://doi.org/10.1186/s12917-024-04336-w>
- Sam, S., Frohman, L.A., 2008. Normal physiology of hypothalamic pituitary regulation. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 37, 1–22. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2007.10.007>
- Saper, C.B., Lowell, B.B., 2014. The hypothalamus. *Current Biology* 24, R1111–R1116. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2014.10.023>
- Schalla, M., Prinz, P., Friedrich, T., Scharner, S., Kobelt, P., i in., 2017. Phoenixin-14 injected intracerebroventricularly but not intraperitoneally stimulates food intake in rats. *Peptides* 96, 53–60. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2017.08.004>
- Schalla, M.A., Oerter, S., Cubukova, A., Metzger, M., Appelt-Menzel, A., i in., 2023. Locked Out: Phoenixin-14 Does Not Cross a Stem-Cell-Derived Blood-Brain Barrier Model. *Brain Sciences* 13, 980. <https://doi.org/10.3390/brainsci13070980>
- Schalla, M.A., Stengel, A., 2018. Phoenixin-A Pleiotropic Gut-Brain Peptide. *International Journal of Molecular Sciences* 19, 1726. <https://doi.org/10.3390/ijms19061726>
- Shaw R.A., Jones R.S., 1978. The choleric action of cholecystokinin in dogs. *Surgery* 84, 622–625.
- Slack, J.M., 1995. Developmental biology of the pancreas. *Development* 121, 1569–1580. <https://doi.org/10.1242/dev.121.6.1569>
- Stein, L.M., Tullock, C.W., Mathews, S.K., Garcia-Galiano, D., Elias, C.F., i in., 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, R489–R496. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00191.2016>

- Sun, G., Ren, Q., Bai, L., Zhang, L., 2020. Phoenixin-20 suppresses lipopolysaccharide-induced inflammation in dental pulp cells. *Chem Biol Interact* 318, 108971. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2020.108971>
- Suszkka-Świtek, A., Pałasz, A., Filipczyk, Ł., Menezes, I.C., Mordecka-Chamera, K., i in., 2019. The GnRH analogues affect novel neuropeptide SMIM20/phoenixin and GPR173 receptor expressions in the female rat hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) axis. *Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology* 46, 350–359. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.13061>
- Tran, D., Picard, J.Y., Campargue, J., Josso, N., 1987. Immunocytochemical detection of anti-müllerian hormone in Sertoli cells of various mammalian species including human. *The Journal of Histochemistry and Cytochemistry* 35, 733–743. <https://doi.org/10.1177/35.7.3295030>
- Treen, A.K., Luo, V., Belsham, D.D., 2016. Phoenixin Activates Immortalized GnRH and Kisspeptin Neurons Through the Novel Receptor GPR173. *Molecular Endocrinology* 30, 872–888. <https://doi.org/10.1210/me.2016-1039>
- Ullah, K., Ur Rahman, T., Wu, D.D., Lin, X.H., Liu, Y., i in., 2017. Phoenixin-14 concentrations are increased in association with luteinizing hormone and nesfatin-1 concentrations in women with polycystic ovary syndrome. *International Journal of Clinical Chemistry* 471, 243–247. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2017.06.013>
- Unger, J.W., Betz, M., 1998. Insulin receptors and signal transduction proteins in the hypothalamo-hypophyseal system: are view on morphological findings and functional implications. *Histology and Histopathology* 13, 1215–1224. <https://doi.org/10.14670/HH-13.1215>
- Vijayakumar, A., Yakar, S., Leroith, D., 2011. The intricate role of growth hormone in metabolism. *Frontiers in Endocrinology* 2, 32. <https://doi.org/10.3389/fendo.2011.00032>
- Wang, J., Zheng, B., Yang, S., Tang, X., Wang, J., i in., 2020. The protective effects of phoenixin-14 against lipopolysaccharide-induced inflammation and inflammasome activation in astrocytes. *Inflammation Research* 69, 779–787. <https://doi.org/10.1007/s00011-020-01355-9>
- Wang, M., Chen, H.P., Zhai, Y., Jiang, D.N., Liu, J.Y., i in., 2019. Phoenixin: Expression at different ovarian development stages and effects on genes related to reproduction in spotted scat, *Scatophagus argus*. *Comparative Biochemistry and Physiology. Part B, Biochemistry & Molecular Biology* 228, 17–25. <https://doi.org/10.1016/j.cbpb.2018.10.005>
- Wang, M., Deng, S.P., Chen, H.P., Jiang, D.N., Tian, C.X., i in., 2018. Phoenixin participated in regulation of food intake and growth in spotted scat, *Scatophagus argus*. *Comparative Biochemistry and Physiology. Part B, Biochemistry & Molecular Biology* 226, 36–44. <https://doi.org/10.1016/j.cbpb.2018.07.007>
- Wei, X., Lin, H., Zhang, B., Li, M., Chen, Y., i in., 2021. Phoenixin-20 Prevents ox-LDL-Induced Attachment of Monocytes to Human Aortic Endothelial Cells (HAECs): A Protective Implication in Atherosclerosis. *ACS Chemical Neuroscience* 12, 990–997. <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.0c00787>
- Yang, F., Huang, P., Shi, L., Liu, F., Tang, A., i in., 2020a. Phoenixin 14 Inhibits High-Fat Diet-Induced Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Experimental Mice. *Drug Design, Development and Therapy* 14, 3865–3874. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S258857>
- Yang, Y., Lv, Y., Liu, J., Zhang, S., Li, Y., i in., 2020b. Phoenixin 20 promotes neuronal mitochondrial biogenesis via CREB-PGC-1 α pathway. *Journal of Molecular Histology* 51, 173–181. <https://doi.org/10.1007/s10735-020-09867-8>
- Yilmaz, N., Hudaykulyeva, J., Gul, S., 2024. Phoenixin-14 may ameliorate testicular damage caused by torsion-detorsion by reducing oxidative stress and inflammation in pre-pubertal rats. *Tissue and Cell* 88, 102405. <https://doi.org/10.1016/j.tice.2024.102405>
- Yosten, G.L., Lyu, R.M., Hsueh, A.J., Avsian-Kretchmer, O., Chang, J.K., i in., 2013. A nov-

el reproductive peptide, phoenixin. *Journal of Neuroendocrinology* 25, 206–215. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2012.02381.x>

Yuruyen, M., Gultekin, G., Batun, G.C., Yavuzer, H., Akcan, F.E., i in., 2017. Does plasma phoenixin level associate with cognition? Comparison between subjective memory complaint, mild cognitive impairment, and mild Alzheimer's disease. *International Psychogeriatrics* 29, 1–8. <https://doi.org/10.1017/S1041610217000825>