

Leptin İlişkili Sinyal Yolaklarının Obezitedeki Rolü

Eda EVGEN TÛLÛCEOĞLU^{1*}, Nilüfer ŞAHİN CALAPOĞLU²

1Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıbbi Biyoloji A.D; eda.ksu@hotmail.com

2 Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıbbi Biyoloji A.D; nilufercalaoglu@sdu.edu.tr

*Sorumlu iletişim yazarı eda.ksu@hotmail.com

Özet

Obezite; vücutta fazla yağ birikimi ile sonuçlanan fizyolojik bir bozukluk olup, vücut kitle indeksi değerine göre sınıflandırılmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü tarafından 2016 yılı itibarı ile 18 yaş ve üzeri 650 milyondan fazla kişinin obez olduğu rapor edilmiştir. Vücut ağırlığı ve enerji dengesi hücre içi sinyal yolaklarının koordinasyonu ile düzenlenmektedir. Adipoz doku tarafından kana salınan ve çeşitli çalışmalar ile obez hastalarda seviyesinin arttığı belirlenen leptinin, reseptörüne (LEPR) bağlanması ile ilişkili olduğu reseptör olmayan protein tirozin kinazların (JAK) çapraz fosforillenmesi meydana gelmektedir. JAK'lar, ligand reseptörünün hücre içi bölümündeki tirozin kalıntılarını fosforiller. Fosfo- Tyr⁹⁸⁵, Tyr¹⁰⁷⁷ ve Tyr¹¹³⁸ alt yoldaki moleküllere bağlanarak JAK2/STAT3, JAK2/STAT5, PI3K/IRS/AKT ve SHP2/ERK yolaklarını aktive etmektedir. Bu derlemede leptin sinyal yolağı, bu yoldaki moleküllerin işlevleri ve obezite ile ilişkileri açıklanmaya çalışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Obezite, leptin, leptin reseptörü, leptin sinyal yolağı

The Role of Leptin-Related Signal Pathways in Obesity

Abstract

Obesity is a physiological disorder that results in the accumulation of excess fat in the body and usually estimated on the basis of body-mass index. World Health Organization reported, more than 650 million adults, 18 years and older, were obese in 2016. Body weight and energy balance are regulated by the coordination of intracellular signaling pathways. Leptin levels are also increased in obese patients. Leptin is secreted into bloodstream by adipocytes and binding to its receptor (LEPR). Leptin stimulates JAK2 activation that subsequently auto-phosphorylates on multiple tyrosines. JAK2 also phosphorylates LEPRb on three tyrosine residues (Tyr⁹⁸⁵, Tyr¹⁰⁷⁷, and Tyr¹¹³⁸). Phospho- Tyr⁹⁸⁵, Tyr¹⁰⁷⁷, and Tyr¹¹³⁸ bind to downstream molecules and active the JAK2/STAT3, JAK2/STAT5, PI3K/IRS/AKT SHP2/ERK pathway. In this review, we had focused on leptin signaling pathway, function of molecules in this pathway and their role in obesity.

Anahtar Kelimeler: Obesity, leptin, leptin receptor, leptin signal pathway

1 Giriş

Obezite; vücutta fazla yağ birikimi ile sonuçlanan fizyolojik bir bozukluk olup vücut kitle indeksi (VKİ) değerine göre sınıflandırılmaktadır. VKİ, kilonun (kg) boyun karesine (m²) bölünmesiyle elde edilen ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından kabul edilen obezite belirleme ve sınıflandırma kriteridir. 25≤VKİ<30 fazla kilolu, 30≤VKİ<40 obez ve 40≤VKİ aşırı obez olarak kabul edilmektedir. 2016 yılında yayınlanan WHO verilerine göre 18 yaş ve üzeri 1,9 milyar insanın fazla kilolu, 650 milyondan fazla kişinin de obez olduğu rapor edilmiştir (Anonim, 2018). Ülkemizde obezite oranı 2008 yılında %15,2 iken 2015 yılı Türkiye İstatistik kurumu verilerine göre ise bu oranın 2014 yılında %31,1 artarak %19,9'a ulaştığı ifade edilmektedir (Anonim, 2015).

Zhang ve arkadaşları (1994) tarafından keşfedilen ve 167 aminoasit içeren protein yapıda bir hormon olan leptin, insanlarda 7. kromozomun uzun kolunda (7q31.3) bulunan, 3 ekzon ve 2 introna sahip *obese (ob)* geni tarafından kodlanmaktadır (Campfield ve ark., 1995; Friedman, 1997). Vücutta başlıca adipoz dokuda sentezlenen leptinin, bir miktar plasenta, gastrik epitel, iskelet kası, hipofiz ve meme bezi tarafından da salgılandığı gösterilmiştir (Mantzoros ve ark., 2011; Margetic ve ark., 2002).

Leptin'in, 1p31.3'de lokalize olan gen tarafından kodlanan ve başlıca hipotalamusta ifade edilen reseptörüne (LEPR) bağlanarak besin alınımlarını azaltıcı ve enerji harcamasını arttırıcı yönde etki gösterdiği ve bu suretle vücut ağırlığı homeostazını düzenlediği ortaya konulmuştur (Wrann ve ark., 2012).

Tek bir LEPR geninde alternatif mRNA kesip çıkartma işlemi sonucunda 6 tane LEPR (LEPR a, b, c, d, e, f) izoformu üretilmektedir. Tüm izoformlar leptinin bağlanması için gerekli N-terminal hücre dışı alana sahiptirler (Fei ve ark., 1997; Morris & Rui, 2009). İzoformlar sahip oldukları bir diğer bölge olan C-terminal hücre içi alanlarına göre 3 gruba ayrılabilir. Bunlar; Uzun (LEPRb), kısa(a, c, d, f) ve salgılanan (LEPRE) formlar olarak ifade edilmektedir (Myers ve ark., 2008).

LEPRb tipi leptin reseptörü en çok hipotalamusta, vücut ağırlığının düzenlenmesinde etkin alanlarda (arkuat dorsomedial, paraventriküler, dorsomedial ve lateral nukleus) bulunur. Sitokin reseptör ailesinden interlökin 6 (IL-6) üyesi olan LEPRb'nin N ucu hücre dışı kısımda bulunurken, hücre içi kısımda yaklaşık 300 aminoasitten oluşan C ucu bulunmaktadır (Baumann ve ark., 1996; Chen ve ark., 1996; Chua, 1996).

Leptinin obezite üzerine etkisini, leptin reseptör sinyali ve İnsulin reseptör substratı (IRS)/Fosfoinositol 3 Kinaz (PI3K) sinyali olarak bilinen 2 temel yolak üzerinden gösterdiği bugüne kadar yapılan çalışmalar ile ortaya konulmuştur.

2 Leptin reseptör sinyali yolu

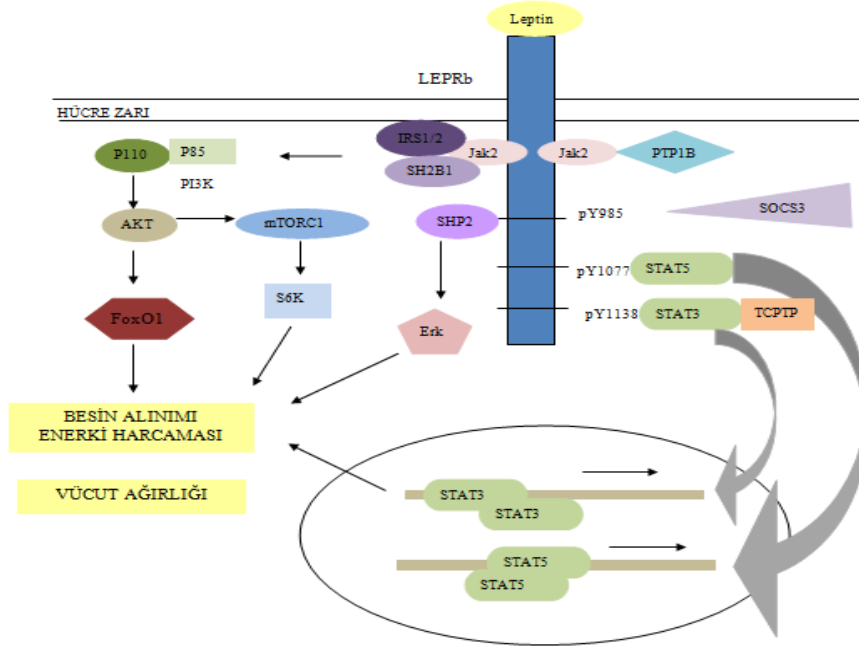
Leptinin reseptörüne bağlanması ile meydana gelen olaylar aşağıdaki sıra ile gerçekleşmektedir:

1. Ligand tarafından uyarılan reseptör dimerizasyonu ve ilişkili olduğu reseptör olmayan protein tirozin kinazların (JAK) çapraz fosforillenmesi.
2. JAK'lar, ligand reseptörünün hücre içi bölümündeki tirozin kalıntılarını fosforillenmesi.

Yapılan çalışmada farelerde aktifleşen JAK'ların LepRb'yi Tyr⁹⁸⁵, Tyr¹⁰⁷⁷ ve Tyr¹¹³⁸ olmak üzere üç rezidüsünden fosforillediği bulunmuştur (Banks ve ark., 2000; Gong ve ark., 2007).

3. Fosfo- Tyr⁹⁸⁵, Tyr¹⁰⁷⁷ ve Tyr¹¹³⁸ alt yoldaki moleküllere bağlanarak JAK2/STAT3, JAK2/STAT5, PI3K/IRS/AKT ve SHP2/ERK yollarını aktive etmeleri.

Bu yollar koordineli hareket ederek vücut ağırlığı ve enerji dengesini düzenlerler.



Şekil 1. Leptin sinyali yolu (Zhou & Rui, 2014) (Modifiye edilmiştir)

2.1 JAK2/ STAT3 Sinyalinde Tyr¹¹³⁸

Reseptörün Tyr¹¹³⁸ rezidüsünden fosforillenmesi, bu konuma STAT3'ün bağlanması ve JAK2 tarafından fosforillenerek aktive olması ile sonuçlanır (Banks ve ark., 2000; White ve ark., 1997). Aktifleşen ve dimer oluşturan STAT3 nükleusa geçerek DNA üzerindeki hedef bölgelere bağlanır. STAT3'ün çekirdekteki hedef bölgeleri içinde pro-opiomelanokortin (POMC) promotör bölgesi de bulunmaktadır (Munzberg ve ark., 2003) (Şekil 1). STAT3 çıkarılarak yapılan çalışmalarda POMC ekspresyonunun azaldığı görülmüştür (Bates ve ark., 2003; Gao ve ark., 2004).

Sitokin sinyali 3'ün hücre içi baskılayıcısı (SOCS3) ve protein tirozin fosfat 1B (PTP1B) leptin sinyalinin negatif düzenleyicileridir. JAK/STAT sinyalini inhibe ederek etki gösterirler. Aktifleşen STAT3 SOCS3'ün de ekspresyonunu artırır (Bjorbaek ve ark., 1999). İfade düzeyi artan SOCS3 peptidi Tyr⁹⁸⁵ ve JAK2'ye bağlanarak leptin sinyalini devre dışı bırakır (Bjorbaek ve ark., 2000). SOCS3, JAK2'ye doğrudan bağlanarak JAK2 kinaz aktivitesini inhibe eder (Bjorbaek ve ark., 1999). Yapılan çalışmalar, SOCS3'ün nöron spesifik delesyonu sonucunda JAK2 aktivitesi üzerine etkili olmadığını ve yolun akışına izin vererek diyetle ilgili leptin direnci ve obeziteye karşı koruma geliştirdiğini göstermiştir (Mori ve ark., 2004; Peralta ve ark., 2002). Transgenik şekilde aşırı ifade edilen SOCS3'ün ise POMC nöronları aracılığı ile leptin direnci ve obeziteye neden olduğu belirlenmiştir (Reed ve ark., 2010).

Tyr⁹⁸⁵'in seçici mutasyonlarının söz konusu olduğu çalışmalarda, leptin-Tyr⁹⁸⁵ fosforillenmesi engellenerek artan leptin sinyali sonucunda farelerin zayıfladığı görülmüştür. Bu da negatif feedback sinyaliindeki Tyr⁹⁸⁵'nin rolünü göstermektedir (Bjornholm ve ark., 2007). Benzer şekilde STAT3 sinyali yolunun etkisi ile PTP1B mRNA'sının arttığı belirlenmiştir. LEPRb ile PTP1B arasındaki ilişki tam olarak bilinmemesine rağmen PTP1B noksanlığı durumunda leptin sinyalinin atıldığı görülmüştür (Zabolotny ve ark., 2002). Leptin ve insülin sinyalinin düzenlenmesinde kritik bir öneme sahip diğer bir önemli protein tirozin fosfat TCPTP'dir (Tsou & Bence, 2013).

2.2 SHP2/ ERK Sinyalinde Tyr⁹⁸⁵

LEPRb'nin Tyr⁹⁸⁵ rezidüsünün fosforillenmesi Protein Tirozin Fosfataz 2 (SHP2)'nin aktifleŐerek ERK sinyal yolağının aktive olmasına katkıda bulunur (Banks ve ark.,2000; Bjorbaek ve ark., 2000). SHP2 geninde delesyonun olduğu farelerde erken evrede obezite görülmüştür. Bu durum SHP2 yolağının leptinin obeziteye karşı olan iŐlevini gerçekleŐtirmesinde büyük bir öneme sahip olduğunu ortaya koymaktadır (He ve ark., 2012; Krajewska ve ark., 2008; St- Pierre & Tremblay, 2012; Zhang ve ark., 2004). Ayrıca Tyr⁹⁸⁵, SOCS3'n bağlanması ile LepRb'nin inhibisyonunu sağlayacak feedback mekanizmasında önemli rol oynamaktadır (Bjorbaek ve ark., 2000). Leptin uyarımının baŐlangıç aŐamasından itibaren, fosforillenen Tyr⁹⁸⁵ ağırlıklı olarak SHP2/ERK yolağında leptinin anti-obezite etkisine katkı sağlamaktadır . 985. pozisyonadaki Tyr ile Phe'nin yer deđiŐtirilmesi sonucunda, fosforillenen Tyr⁹⁸⁵'in devre dışı bırakıldığı çalışmada, leptin direnci ve obezitenin görülmesi de bu görüŐü destekler niteliktedir (You ve ark., 2010).

2.3 JAK2/STAT5 Sinyalinde Tyr¹⁰⁷⁷

Tyr¹⁰⁷⁷ rezidsnde fosforillenme STAT5'in aktifleŐmesini sağlamaktadır. Ayrıca STAT5'in aktivasyonuna Tyr¹¹³⁸ de katkıda bulunmaktadır (Gong ve ark., 2007). Farelerde hipotalamik nöronlarda besin alınıma üzerine baskı oluşturan STAT5'in elimine edilmesi durumunda aşırı yeme (hiperfaji) ve obezite görülmüştür (Lee ve ark., 2008). Bu durum da JAK2/STAT5'in leptinin anti-obezite etkisi üzerinde katkısı olduğunu göstermektedir.

3 İnsulin Reseptör Substratı (IRS)/ Fosfoinositol 3 Kinaz (PI3K) Sinyal Yolağı

Leptin ayrıca IRS/PI3K yolağını da aktifleŐtirmektedir (Kim ve ark., 2000; Zhao ve ark., 2002; Xu ve ark., 2005; Morris & Rui, 2009) (Şekil 1). SH2B1 adaptör proteini SH2 bölgesi aracılığı ile JAK2 ve IRS proteinini birbirine bağlayarak PI3K yolağının aktifleŐmesine aracılık eder (Duan, Li & Rui, 2004). SH2B1 geninin delesyonu Őeklinde yapılan çalışmalarda leptin direnci ve obezitenin oluŐtuđu (Ren ve ark., 2005; Ren ve ark., 2007) beyindeki IRS2 delesyonunun da farelerde obeziteye neden olduğu görülmüştür. Hipotalamusta PI3K'nin farmakolojik inhibisyonunda ise leptin artışı ile uyarılan anoreksiya engellenmiŐtir (Kubota ve ark., 2004; Lin ve ark., 2004; Niswender ve ark. 2001). IRS/PI3K yolağı FoxO1 (forkhead box O1) ve mTOR (the mammalian target of rapamycin) olmak üzere iki alt basamakta ilerlemektedir (Şekil 1).

3.1 Forkhead Box O1 (FOXO1):

FoxO1 glukoneogenez için anahtar bir transkripsiyon faktörüdür. AKT'nin çoklu fosforilasyonu sonucunda FoxO1 inaktif forma geçerek sitoplazmada birikir (Kim ve ark., 2006; Taniguchi ve ark., 2006). Arkuat nükleus (ARC)'da oluŐturulan aktif FoxO1 mutantların aşırı ifade edilmesi sonucunda leptin cevabında bozulma, besin alınıma ve vücut ağırlığında artma meydana gelmektedir. ARC'de susturulan FoxO1 ya da mutant kusurlu FoxO1'in aşırı ifadesi durumunda ise aksine besin alınıma ve vücut ağırlığında azalma görülmüştür. Farelerde yapılan çalışmada, POMC nöronlarındaki bir transkripsiyon faktörü olan FoxO1'in sensiz hale getirildiğinde ise vücut ağırlığı ve besin alınıma azalma olduğu belirlenmiştir (Plum ve ark., 2009). LEPRb reseptörlerinde IRS2'nin ortadan kaldırılması durumunda enerji dengesizliği ve obezite görülürken, IRS2 geni susturulmuŐ obez fenotiplerde ise FoxO1 delesyonu sonucunda tam tersi durum gözlenmiŐtir (Sadagurski ve ark., 2012). Sonuç olarak, FoxO1'in POMC, nöropeptid-Y (NPY) ve agouti-related peptid (AgRP) gibi önemli nöropeptidlerin ekspresyonunu düzenlediği ifade edilmektedir (Kitamura ve ark., 2006; Yang ve ark., 2009).

3.2 The Mammalian Target Of Rapamycin (mTORC1):

IRS/PI3K yolağının diğer bir alt basamağı mTOR ve ribozomal S6 kinaz (S6K) zerinden ilerlemektedir (Morris & Rui, 2009). Hipotalamusta leptin uyarımı ile aktifleşen mTOR kompleks 1 (mTORC1) S6K'ı fosforilleyerek aktive eder (Cota ve ark., 2006; Maya-Monterio & Bozza, 2008). Ratlarda aktifleşen mTORC1 besin alınıma ve vücut ağırlığının azalması yönünde etkili olmaktadır. Ayrıca rapamycin mTORC1 için bir inhibitördür (Cota ve ark., 2006). Mediobazal hipotalamusta (MBH) S6K aktivasyonu ratları artan obezite-HFD (yüksek yağ oranlı diyet)'e karşı korurken; MBH'de S6K aktivasyon inhibisyonunun besin alınıma ve vücut ağırlığının artmasına neden olduğu görülmüştür (Blouet, Ono & Schwartz, 2008). Yapılan çalıŐmalardan elde edilen sonuçlar, memelilerde mTORC1/S6K yolağının leptinin enerji homeostazını düzenlemesine aracılık ettiğini göstermektedir.

4 Sonuç

Derleme olarak sunulan bu çalışmada günümüzde hızla artan ve büyük bir tehlike oluŐturmakta olan obezite hastalığının moleküler düzeydeki sebepleri üzerinde durulmuŐtur. Obezitenin dislipidemi, kardiyovasküler hastalıklar, fel, insülin direnci ve tip 2 diyabetinde içinde bulunduğu çeşitli metabolik hastalıklar ile çok yakından ilişkili olduğu bilinmektedir (Kopelman, 2000). Bu durum obezite hastalığını çok daha tehlikeli bir boyuta taŐıtmaktadır. Yukarıda ifade edilen yollar üzerindeki genetik varyasyonlar ise bu hastalığın tedavisindeki hedef noktalar olarak karŐımıza çıkmaktadır

5 Kaynaklar

Anonim (2015). Türkiye İstatistik Kurumu.[27.09.2017]. Available from: <http://www.tuik.gov.tr/basinOdasi/haberler/2015>

Anonim (2018) World Health Organization. 20.02.2018 tarihinde <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/> adresinden eriŐilmiŐtir.

Banks, A. S., Davis, S. M., Bates S. H., & Myers M. G. 2000. . Activation of downstream signals by the long form of the Leptin Receptor. *Journal of Biological Chemistry*, 275, 14563–14572.

- Bates, S.H., Stearns, W.H., Schubert, M., Tso, A.W., Wang, Y., Banks, A.S., Dundon, T.A., Lavery, H.J., Haq, A.K., Maratos-Flier, E., Neel, B.G., Schwartz, M.W., Myers, M.G. (2003). STAT3 Signaling is Required for Leptin Regulation of Energy Balance but not Reproduction. *Nature*, *421*, 856–859.
- Baumann, H., Morella, K.K., White, D.W., Dembski, M., Bailon, P.S., Kim, H., Lai, C.F., Tartaglia, L.A. (1996). The Full-length Leptin Receptor has Signaling Capabilities of Interleukin 6-type Cytokine Receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *93*(16), 8374–8378.
- Bjorbaek, C., El-Haschimi, K., Frantz, J.D., Flier, J.S. 1999. The Role of SOCS-3 in Leptin Signaling and Leptin Resistance. *J Biol Chem*, *274*(42), 30059–30065
- Bjorbaek, C., Lavery, H.J., Bates, S.H., Olson, R.K., Davis, S.M., Flier, J.S., Myers, M.G. (2000). SOCS3 Mediates Feedback Inhibition of the Leptin Receptor via Tyr985. *Journal of Biological Chemistry*, *275*, 40649–40657.
- Bjornholm, M., Munzberg, H., Leshan, R.L., Villanueva, E.C., Bates, S.H., Louis, G.W., Jones, J.C., Ishida-Takahashi, R., Bjorbaek, C., Myers, M.G. (2007). Mice Lacking Inhibitory Leptin Receptor Signals are Lean with Normal Endocrine function. *J Clin Invest*, *117*(5), 1354–60.
- Blouet, C., Ono, H., Schwartz, G.J. 2008. Mediobasal Hypothalamic p70 S6 Kinase 1 Modulates the Control of Energy Homeostasis. *Cell Metab.*, *8*(6), 459–467.
- Campfield, L.A., Smith, F.J., Guisez, Y., Devos, R., Burn, P. (1995). Recombinant Mouse ob Protein: Evidence for a Peripheral Signal Linking Adiposity and Central Neural Networks. *Science*, *269*, 546 – 549.
- Chen, H., Charlat, O., Tartaglia, L.A., Woolf, E.A., Weng, X., Ellis, S.J., Lokey, N.D., Culpepper, J., More, K.J., Breitbart, R.E, Duyk G.M., Tepper, R.I., Margenstem, J.P. (1996). Evidence that the Diabetes Gene Encodes the Leptin Receptor: Identification of a Mutation in the Leptin Receptor Gene in db/db Mice. *Cell*, *84*, 491–5.
- Chua, S.C., Chung, W.K., Wu-Peng, X.S., Zhang, Y., Liu, S.M., Tartaglia, L., Leibel, R.L. (1996). Phenotypes of Mouse Diabetes and Rat Fatty due to Mutations in the OB (leptin) Receptor. *Science*, *271*(5251), 994–996.
- Cota, D., Proulx, K., Smith, K.A., Kozma, S.C., Thomas, G., Woods, S.C., Seeley, R.J. (2006). Hypothalamic mTOR Signaling Regulates Food Intake. *Science*, *312*(5775), 927–930.
- Duan, C., Li, M., Rui, L. 2004. SH2-B Promotes Insulin Receptor Substrate 1 (IRS1)- and IRS2-Mediated Activation of the Phosphatidylinositol 3-Kinase Pathway in Response to Leptin. *J Biol Chem*, *279*(42), 43684–43691.
- Fei, H., Okano, H.J., Li, C., Lee, G.H., Zhao, C., Darnell, R., Friedman, J.M. 1997. Anatomic Localization Of Alternatively Spliced Leptin Receptors (Ob-R) in Mouse Brain and Other Tissues. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *94*(13), 7001–7005.
- Friedman, J.M. 1997. Role of leptin and its receptors in the control of body weight.. Johann Ambrosius Barth Verlag, 3-22.
- Gao, Q., Wolfgang, M.J., Neschen, S., Morino, K., Horvath, T.L., Shulman, G.I. & Fu, X.Y. (2004). Disruption of Neural Signal Transducer and Activator of Transcription 3 Causes Obesity, Diabetes, Infertility, And Thermal Dysregulation. *PNAS*, *101*, 4661–4666.
- Gong, Y., Ishida-Takahashi, R., Villanueva, E.C., Fingar, D.C., Munzberg, H. & Myers, M.G. (2007). The Long Form of The Leptin Receptor Regulates STAT5 and Ribosomal Protein S6 Via Alternate Mechanisms. *Journal of Biological Chemistry*, *282*, 31019–31027.
- He, Z., Zhang, S.S., Meng, Q., Li, S., Zhu, H.H., Raquil, M.A., Anderson, N., Zhang, H., Wu, J., Rui, L., Cai, D., Feng, G.S. (2012). Shp2 Controls Female Body Weight and Energy Balance by Integrating Leptin and Estrogen Signals. *Mol. Cell. Biol.* *32*, 1867– 1878.
- Kim, M.S., Pak, Y.K., Jang, P.G., Namkoong, C., Choi, Y.S., Won, J.C., Kim, K.S., Kim, H.S., Park, J.Y., Kim, Y.B., Lee, K.U. (2006). Role of Hypothalamic Foxo1 in The Regulation of Food Intake And Energy Homeostasis. *Nat Neurosci.* *9*(7), 901–906.
- Kim, Y.B., Uotani, S., Pierroz, D.D., Flier, J.S., Kahn, B.B. 2000. In Vivo Administration of Leptin Activates Signal Transduction Directly In Insulin-Sensitive Tissues: Overlapping but Distinct Pathways From Insulin. *Endocrinology.* *141*(7), 2328–2339.
- Kitamura, T., Feng, Y., Kitamura, Y.I., Chua, S.C. r, Xu, A.W., Barsh, G.S., Rosetti, L., Accili, D. 2006. Forkhead Protein Foxo1 Mediates Agrp-Dependent Effects of Leptin on Food Intake. *Nat Med.* *12*(5), 534–540.
- Kopelman, P.G. 2000. Obesity as a Medical Problem. *Nature.* *404*(6778), 635-43.
- Krajewska, M., Banares, S., Zhang, E.E., Huang, X., Scadeng, M., Jhala, U.S., Feng, G.S., Krajewski, S. 2008. Development of Diabesity in Mice With Neuronal Deletion Of Shp2 Tyrosine Phosphatase. *Am J Pathol.* *172*(5), 1312–1324.
- Kubota, N., Terauchi, Y., Tobe, K., Yano, W., Suzuki, R., Ueki, K., Takamota, I., Satoh, H., Maki, T., Kubota, T., Maroi, M., Okado-Iwababu, M., Ezaki, O., Nagai, R., Ueto, Y., Kadowaki, T., Noda, T. 2004. Insulin Receptor Substrate 2 Plays a Crucial Role In Beta Cells And The Hypothalamus. *J Clin Invest.*, *114*(7), 917–927. Lee, J.Y., Muenzberg, H., Gavrilo, O., Reed, J.A., Berryman, D., Villanueva, E.C., Louis, G.W., Leininger, G.M., Bertuzzi, S., Seeley, R.J., Robinson, G.W., Myers, M.G., Hennighausen, L. 2008. Loss of Cytokine-Stat5 Signaling In The Cns And Pituitary Gland Alters Energy Balance And Leads To Obesity. *PLoS One.*, *3*(2), e1639.
- Lin, X., Taguchi, A., Park, S., Kushner, J.A., Li, F., Li, Y., White, M.F. (2004). Dysregulation Of Insulin Receptor Substrate 2 In Beta Cells And Brain Causes Obesity And Diabetes. *J Clin Invest.*, *114*(7), 908– 916.
- Mantzoros, C.S., Magkos, F., Brinkoetter, M., Sienkiewicz, E., Dardeno, T.A., Kim, S.Y., Hamnvik, O.P., Koniaris, A. (2011). Leptin In Human Physiology And Pathophysiology. *Am J Physiol Endocrinol Metab.*, *301*(4), E567–E584.
- Margetic, S., Gazzola, C., Pegg, G.G., Hill, R.A. (2002). Leptin: a Review of its Peripheral Actions and Interactions. *Int J Obes Relat Metab Disord.*, *26*(11), 1407–1433.
- Maya-Monteiro, C.M., Bozza, P.T. (2008). Leptin and mTOR: Partners in Metabolism and Inflammation. *Cell Cycle*, *7*(12), 1713–1717.

- Mori H, Hanada R, Hanada T, Aki D, Mashima R, Nishinakamura H, Torisu T, Chien KR, Yasukawa H, Yoshimura A. (2004). Socs3 Deficiency in The Brain Elevates Leptin Sensitivity and Confers Resistance to Diet-Induced Obesity. *Nat Med.*, 10(7),739–743.
- Morris, D.L., Rui, L. (2009). Recent Advances in Understanding Leptin Signaling and Leptin Resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab.*, 297(6),E1247–E1259.
- Munzberg, H., Huo, L., Nillni, E.A., Hollenberg, A.N.Bjorbaek, C. (2003). Role of Signal Transducer and Activator of Transcription 3 in Regulation of Hypothalamic Proopiomelanocortin Gene Expression by Leptin. *Endocrinology*, 144, 2121–2131.
- Myers, M.G., Cowley, M.A., Munzberg, H. (2008). Mechanisms of Leptin Action and Leptin Resistance. *Annu Rev Physiol.*, 70, 537–556.
- Niswender, K.D., Morton, G.J., Stearns, W.H., Rhodes, C.J., Myers, M.G. Schwartz, M.W. (2001). Intracellular signalling. Key enzyme in leptin-induced anorexia. *Nature.*, 413(6858),794–795.
- Peralta, S., Carrascosa, J.M., Gallardo, N., Ros, M., Arribas, C. 2002.Ageing Increases SOCS-3 Expression in Rat Hypothalamus: Effects of Food Restriction. *Biochem Biophys Res Commun.*, 296(2),425–428.
- Plum, L., Lin, H.V., Dutia, R., Tanaka, J., Aizawa, K.S., Matsumoto, M., Kim, A.J., Cawley, N.X., Paik, J.H., Loh, Y.P., DePinho, R.A., Wardlaw, S.L., Accili, D. (2009). The Obesity Susceptibility Gene Cpe Links Foxo1 Signaling In Hypothalamic Pro-Opiomelanocortin Neurons with Regulation of Food Intake. *Nat Med.*, 15(10),1195–1201.
- Reed, A.S., Unger, E.K., Olofsson, L.E., Piper, M.L., Myers, M.G. Xu, A.W. (2010). Functional Role of Suppressor of Cytokine Signaling 3 Upregulation in Hypothalamic Leptin Resistance and Long-Term Energy Homeostasis. *Diabetes*, 59(4),894–906.
- Ren, D., Li, M., Duan, C., Rui, L. 2005.Identification of SH2-B as a Key Regulator Of Leptin Sensitivity, Energy Balance, and Body Weight in mice. *Cell Metab.*, 2(2),95–104.
- Ren, D., Zhou, Y., Morris, D., Li, M., Li, Z., Rui, L. (2007). Neuronal SH2B1 is Essential for Controlling Energy and Glucose Homeostasis. *J Clin Invest.*, 117(2),397–406.
- Sadagurski, M., Leshan, R.L., Patterson, C., Rozzo, A., Kuznetsova, A., Skorupski, J., Jones, J.C., Depinho, R.A., Myers, M.G. , White, M.F. (2012). IRS2 Signaling in LepR-b Neurons Suppresses FoxO1 to Control Energy Balance Independently of Leptin Action. *Cell Metab.*, 15(5),703–712.
- St-Pierre, J., Tremblay, M.L. (2012). Modulation of Leptin Resistance by Protein Tyrosine Phosphatases. *Cell Metab.*, 15(3), 292–297.
- Taniguchi, C.M., Emanuelli, B., Kahn, C.R. (2006). Critical Nodes in Signalling Pathways: Insights into Insulin Action. *Nat Rev Mol Cell Biol.*, 7(2),85–96.
- Tsou, R.C. & Bence, K.K. (2013). Central Regulation of Metabolism by Protein Tyrosine Phosphatases. *Frontiers in Neuroscience*, 6, 192.
- White, D.W., Kuropatwinski, K.K., Devos, R., Baumann, H.,Tartaglia, L.A. (1997). Leptin Receptor (OB-R) Signaling. Cytoplasmic Domain Mutational Analysis and Evidence for Receptor Homo-Oligomerization. *Journal of Biological Chemistry*, 272, 4065–4071.
- Wrann, C.D., Eguchi, J., Bozec, A., Xu, Z., Mikkelsen, T., Gimble, J., Nave, H., Wagner, E.F., Ong, S.E., Rosen, E.D. (2012). FOSL2 Promotes Leptin Gene Expression In Human and Mouse Adipocytes. *J Clin Invest.*, 122(3), 1010–1021.
- Xu, A.W., Kaelin, C.B., Takeda, K., Akira, S., Schwartz, M.W., Barsh, G.S. (2005). PI3K Integrates the Action of insulin and Leptin on Hypothalamic Neurons. *J Clin Invest.*, 115(4) ,951–958.
- Yang, G., Lim, C.Y., Li, C., Xiao, X., Radda, G.K., Cao, X.,Han, W. (2009). FoxO1 Inhibits Leptin Regulation of Pro-Opiomelanocortin Promoter Activity by Blocking STAT3 Interaction With Specificity Protein 1. *J Biol Chem.*, 284(6),3719–3727.
- You, J., Yu, Y., Jiang, L., Li, W., Yu, X., Gonzalez, L., Yang G., Ke, Z., Li, W., Li, C.,Liu, Y. (2010). Signaling Through Tyr985 of Leptin Receptor as an Age/Diet-Dependent Switch in the Regulation Of Energy Balance. *Mol Cell Biol.*, 30(7),1650–1659.
- Zabolotny, J.M., Bence-Hanulec, K.K., Stricker-Krongrad, A., Haj, F., Wang, Y., Minokoshi, Y., Kim, Y.B., Elmquist, J.K., Tartaglia, L.A., Kahn, B.B., Neel, B.G. (2002). PTP1B Regulates Leptin Signal Transduction In Vivo. *Dev Cell.*, 2(4), 489–495.
- Zhang, S.Q., Yang, W., Kontaridis, M.I., Bivona, T.G., Wen, G., Araki, T., Luo, J., Thompson, J.A., Schraven, B.L., Philips, M.R., Neel, B.G.2004 Shp2 Regulates SRC Family Kinase Activity and Ras/Erk Activation by Controlling Csk Recruitment. *Mol. Cell*, 13, 341–355.
- Zhao, A.Z., Huan, J.N., Gupta, S., Pal, R., Sahu, A. 2002.A Phosphatidylinositol 3-Kinase Phosphodiesterase 3B-Cyclic AMP Pathway In Hypothalamic Action Of Leptin On Feeding. *Nat Neurosci.* 5(8), 727–728.
- Zhou, Y., Rui, L. (2014). Leptin signaling and leptin resistance. *Front Med.* 7(2), 207–222.

Bilgilendirme ve TeŐekkr

Çalışmada yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Extended Abstract

Obesity is a physiological disorder that results in the accumulation of excess fat in the body and usually estimated on the basis of body-mass index (BMI). BMI is the criteria for obesity determination and classification accepted by the World Health Organization (WHO). It is defined as the weight in kilograms divided by the square of the height in meters (kg/m²). 25≤ BMI ≤29,9 overweight, BMI ≥30 obese, BMI≥45 morbid obese. World Health Organization estimates that approximately 700 million people will be obese in 2015. Leptin is a 167 amino-acid protein and is coded by ob gene which is consist of 2 introns, 3 exons (Friedman, 1997; Campfield et al,

1995). Leptin levels are also increased in obese patients. Leptin is secreted into bloodstream by adipocytes and binding to its receptor (LEPR) expressed mainly in hypothalamus it regulates the maintenance of energy homeostasis and body weight by increasing energy expenditure and decreasing appetite. LEPR is located 1p31.3 and mainly is expressed in hypothalamus (Wrann ve ark., 2012). LEPR gene produces six LEPR isoforms (LEPRa,b,c,d,e,f) and the LEPRb type receptor is effective in regulating body weight (Fei ve ark. 1997; Morris & Rui, 2009). LEPRb is a member of interleukin 6 (IL-6)-type cytokine receptor family and has an extracellular domain and an intracellular domain. LEPRb does not contain intrinsic enzymatic activity but bind to a cytoplasmic tyrosine kinase called Janus kinase 2 (JAK2). Leptin stimulates JAK2 activation that subsequently auto-phosphorylates on multiple tyrosines. JAK2 also phosphorylates LEPRb on three tyrosine residues (Tyr⁹⁸⁵, Tyr¹⁰⁷⁷, and Tyr¹¹³⁸). Phospho- Tyr⁹⁸⁵, Tyr¹⁰⁷⁷, and Tyr¹¹³⁸ bind to downstream molecules and active the JAK2/STAT3, JAK2/STAT5, PI3K/IRS/AKT SHP2/ERK pathways which is act coordinately and regulate food intake and energy expenditure (Zhou & Rui, 2014). The SH2 domain of STAT3 binds to Phospho-Tyr¹¹³⁸ and is activated by JAK2. STAT3 mediated the transcription of several genes including POMC. Phospho- Tyr⁹⁸⁵ provides a binding site for SHP2 and SHP2 mediated the activation ERK pathway. SHP2/ERK pathway has anti-obesity effect. Deletion of the SHP2 gene in the brain results in early-onset obesity in mice (He et al., 2012; Zhang et al., 2004; Krajewska et al., 2008; St- Pierre & Tremblay, 2012). Leptin activates STAT5 via phospho-Tyr¹⁰⁷⁷ and STAT5 shows anti-obesity effect. Elimination of STAT5 in CNS results hyperphagia and obesity. Activation of STAT5 has an opposite effect (Lee et al., 2008). Leptin also activates IRS/PI3K pathway. SH2B1 is a adaptor protein and It mediates activation of IRS/PI3K pathway by JAK2. IRS/PI3K pathway consist of Forkhead Box O1 (FoxO1) and The Mammalian Target Of Rapamycin (mTORC1) pathways. FoxO1 is a key transcription factor for gluconeogenesis AKT phosphorylates FoxO1 and resulting accumulation of inactive FoxO1 in cytoplasm. Overexpression of a constitutively active FoxO1 mutant in the ARC abolishes leptin responses and increases food intake and body weight, whereas overexpression of a transcription-deficient FoxO1 mutant or FoxO1 knockdown in the ARC has an opposite effect (Kim et al., 2006; Kitamura et al., 2006). Deletion of FoxO1 in POMC neurons results in decreased food intake and body weight in mice (Plum et al., 2009). The Mammalian Target Of Rapamycin (mTORC1)/ribosomal S6 kinase pathway is another pathway of the IRS/PI3K pathway. Leptin stimulates the activation mTOR. The active mTOR phosphorylates and activates S6K. The active mTOR decreases food intake and body weight in rats (Cota et al., 2006). In addition to, leptin signaling is negatively regulated by SOCS3, PTP1B, TCPTP. Obesity is closely associated with various metabolic diseases including dyslipidemia, cardiovascular disease, stroke, insulin resistance, and Type 2 diabetes (Kopelman ,2000). In this study, leptin signaling pathway and function of molecules in this pathway is explained. Genetic variations in the above-mentioned pathways emerges as target points for the treatment of the disease.