

## Lipin Protein Ailesi

The Lipin Protein Family

Birgül VANİZOR KURAL<sup>1</sup>, Sevil KÖR<sup>2</sup>

### ÖZ

Lipin proteinleri hem fosfatidik asidin diaçilgliserole defosforilasyonunu kalatizleyen fosfatit fosfataz enzimi olarak hem de DNA-bağımlı transkripsiyon faktörlerinin koregülatörü olarak fonksiyon görürler. Bu fonksiyonları ile özellikle triaçilgliserol ve fosfolipid metabolizmasında önemli rol üstlenirler. Lipin protein genleri insan için *LPIN* geni ve diğer memeliler için *lpin* geni şeklinde ifade edilmektedir. Memelilerde doku spesifik ekspresyonlarına göre lipin-1, lipin-2 ve lipin-3 olmak üç lipin paralogu vardır. Ayrıca lipin-1'in insanda  $\alpha$ ,  $\beta$  ve  $\gamma$  izoformları mevcuttur. Lipin-1 en fazla adipoz doku ve iskelet kasında; lipin-2 en fazla karaciğer ve beyinde; lipin-3 ise gastrointestinal sistemde bulunur. Bu derlemenin amacı lipin proteinlerinin çeşitleri, yapıları ve genel fonksiyonları hakkında bilgi vermektir.

**Anahtar Kelimeler:** Lipin, Fosfatidat Fosfataz, Transkripsiyon Faktörü.

### ABSTRACT

Lipin proteins function both as a phosphatidate phosphatase enzyme which catalyzes the dephosphorylation of phosphatidic acid to diacylglycerol and as a coregulator for DNA-dependent transcription factors. By these functions, they play important roles, especially in triacylglycerol and phospholipid metabolism, The genes of lipin proteins are expressed as the *LPIN* gene for human and the *lpin* gene for other mammals. There are three lipin paralogues in mammals, lipin-1, lipin-2 and lipin-3, according to their tissue-specific expression. There are also  $\alpha$ ,  $\beta$  and  $\gamma$  isoforms of lipin-1 in the human. Lipin-1 is most abundant in adipose tissue and skeletal muscle; lipin-2 in liver and brain; lipin-3 in gastrointestinal system. The aim of this review is to give information about the types, structures and general functions of the lipin proteins.

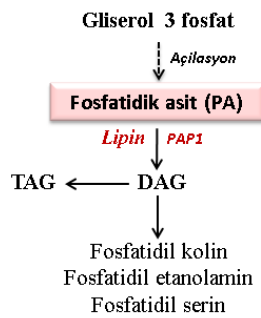
**Keywords:** Lipin, Phosphatidate Phosphatase, Transcriptional Factor.

<sup>1</sup>Prof. Dr., Tıbbi Biyokimya, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, bvanizorkural@ktu.edu.tr, ORCID: 0000-0003-0730-9660  
<sup>2</sup>Arş. Gör., Tıbbi Biyokimya, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, sevil.aaydin@hotmail.com, ORCID:000-0001-6935-2889

## GİRİŞ

Lipinler, lipid metabolizmasının homeostazının sürdürülmesinde çift yönlü fonksiyona sahip olan ve bu özelliği ile lipid biyosentezi enzimlerinden ayrılan önemli proteinlerdir. Hem lipid homeostazında fosfatidik asit (PA) ve diaçilgliserol (DAG) seviyesini kontrol eden enzim olarak hem de lipid metabolizması enzimlerini kodlayan genlerin transkripsiyonunu kontrol eden protein olarak fonksiyon göstermektedirler.<sup>1,2</sup>

Lipinler,  $Mg^{2+}$  bağımlı fosfatidik asit fosfataz (PAP1, fosfatidik asit fosfohidrolaz, EC 3.1.3.4) olarak fonksiyon görürler.<sup>1</sup> Lipid ve membran biyogenezinde önemli bir reaksiyon olan, fosfatidatın DAG'a defosforilasyonunu katalizlerler. Gliserol 3-fosfatın ardışık açılması sonucu oluşan fosfatidik asit, PAP enzimi vasıtası ile DAG'e dönüşmektedir.<sup>3</sup> PA ve DAG, hem sinyal molekülü hem de membran fizyolojik fonksiyonlarının düzenleyicisi olarak fonksiyon görür. DAG, ayrıca, enerji homeostazının sürdürülmesinde kilit role sahip olan triaçilgliserolün (TAG) ile fosfatidiletanolamin ve fosfatidilkolin gibi fosfolipidlerin sentezinde kullanılmaktadır (Şekil 1).<sup>3-5</sup>

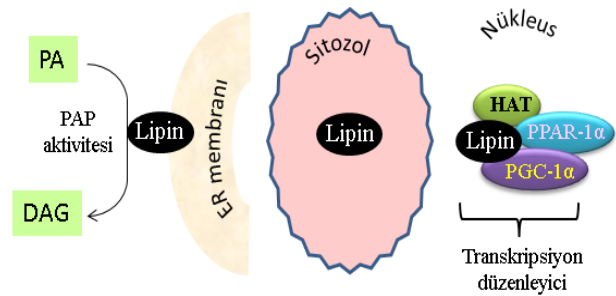


Şekil 1. Lipinlerin Triaçilgliserol ve Fosfolipidlerin Sentezindeki Rolü.<sup>3-5</sup>

Lipinlerin düzenlenmesi, gliserol omurgasının akıbetini belirler. Lipin aktivitesinin geçici ve aralıklı kontrolü, organel biyosentezini etkiler.<sup>5</sup> Memeli lipin proteinleri, metabolik ve kardiyovasküler hastalıklarda rol oynarlar.<sup>6</sup>

Lipin protein ailesi genellikle sitozolde bulunur. Ancak yağ asidi seviyesi yüksek

olduğunda ve PAP enzim aktivitesi gerektiğinde endoplazmik retikulum (ER) membranına yerleşir.<sup>1,7</sup> Ayrıca hızlı bir şekilde hücre içine de girebilir ve transkripsiyonu düzenleyici proteinler olarak nükleusta önemli rol alırlar. Nükleusta bulunan lipin ise peroksizom proliferatörüyle aktive reseptör-1 alpha (PPAR-1 $\alpha$ ), PPAR gamma koaktivatör 1 alpha (PGC-1 $\alpha$ ) ve histon asetiltransferaz (HAT) gibi faktörler ile kompleks halindedir (Şekil 2). Böylece lipinler, DNA-bağımlı transkripsiyon faktörlerinin koregülatörü olarak ve PA'yı DAG'a defosforile ederek, birden fazla kilit noktada, hücrel lipid metabolizmasını düzenlemede rol alırlar.<sup>1,6,8</sup>



Şekil 2. Lipin Proteinlerinin Gliserolipid Biyosentezinde Enzim Olarak ve Transkripsiyon Kofaktörü Olarak Görevi.<sup>1,6,8</sup>

### Lipin Protein Yapıları

Mantarlarda, nematod ve böceklerde bir lipin geni eksprese olurken, memelilerde doku spesifik ekspresyonlarına göre üç lipin paralogu görülür: lipin-1, -2 ve -3. Bu lipinler, %44–48 homoloji gösterirler. Her üçü de PAP aktivitesine sahiptir, ancak enzimatik aktiviteleri farklıdır (lipin-1>> lipin-2>> lipin-3).

Bütün lipinlerde iki korunmuş bölge vardır: N-terminal (NLIP) ve C-terminal (C-LIP) domainleri. Ayrıca lipinin nükleusa geçişini sağlayan lizin ve arginine zengin nükleer lokalizasyon sinyali (NLS) bulundurlar. C-LIP domaininde iki önemli fonksiyonel motif bulunur: PAP enzim aktivitesinden sorumlu olan haloasit

dehalojenaz (HAD)-benzeri fosfataz motif (DXDXT); ve transkripsiyonal koaktivatör fonksiyonundan sorumlu nükleer reseptör etkileşim motifi (LXXIL). C-LIP domainindeki DXDXTV motifi PA defosforilasyonu için gereklidir. N-LIP domaininin fonksiyonu henüz bilinmemektedir. Ancak bazı çalışmalar bu domainin katalitik aktivitede, nükleer lokalizasyonda ve protein fosfataz-1cγ (PP-1cγ)'ya bağlanabilmede önemli olduğunu ifade etmektedir.<sup>1, 2, 8-10</sup>

## Lipin-1

2001 yılında nükleer bir protein olan lipin-1 genindeki mutasyonun yağlı karaciğer distrofisine (*fld*) neden olduğu belirlenmesi ve lipinin bir lipodistrofi ve obezite geni olabileceği ifade edilmesi ile lipin-1 proteini ve diğer lipin proteinleri ile ilgili çalışmalar hız kazanmıştır.<sup>12, 13</sup>

Lipin-1 en fazla adipoz doku ve iskelet kasında eksprese olur.<sup>14</sup> Kardiyak kasında ve testislerde yüksek; karaciğer, akciğer, böbrek ve beyinde ise daha düşük seviyede bulunur.<sup>7, 8, 15</sup> Ayrıca periferel sinirlerin schwan hücrelerinde de eksprese olur.<sup>7</sup> Lipin-1'i nakavt farelerin yağ, beyin, böbrek, akciğer, kalp ve iskelet kası, ve karaciğer PAP aktivitesinin %50 oranında düşük olduğu belirtilmiştir.<sup>8</sup>

Lipin-1'in PAP aktivitesine ilaveten adiposit farklılaşmasında, yağ asidi sentezi, depolanması ve oksidasyonunda rol alan genlerin transkripsiyonunu düzenlemede de rolü vardır. PPAR $\alpha$  ve onun koaktivatör proteini PGC-1 $\alpha$  ile etkileşerek karaciğerde yağ asidi oksidasyonunda yer alan genlerinin ekspresyonunu artırır.<sup>1, 7</sup> mRNA seviyesi PPAR $\alpha$  mRNA ekspresyon seviyesi ile orantılıdır.<sup>16</sup> Lipin-1; PGC-1 $\alpha$  ve PPAR $\alpha$ 'ya ilaveten PPAR $\gamma$ , hepatosit nükleer faktör-4 alfa (HNF-4 $\alpha$ ) ve glukokortikoid reseptör transkripsiyon faktörü gibi diğer nükleer reseptörlerle ve nükleer faktör aktive T-hücre c4 (NFATc4) ve miyosit artırıcı faktor 2 (MEF2) gibi nükleer olmayan transkripsiyon faktörleri ile de etkileşime girebilir.<sup>1</sup>

Memeli lipin proteinleri, kararlı oligomerik kompleksler oluşturur. Lipin-1 doğal halinde dimerik veya tetramerik halde bulunur. Lipin proteinleri N ve C terminallerinde baş-baş veya kuyruk-kuyruk şeklinde dizilirler. Lipin-1; lipin-2 ve lipin-3 ile de heterooligomer oluşturabilir.<sup>2, 8</sup> Amino terminalleri amfipatik olan maya lipinlerinin oligomer oluşturup oluşturmadıkları bilinmemektedir.<sup>7, 11</sup>

Lipin-1'in alternatif splicing işlemi ile farede sadece  $\alpha$  (891 amino asit) ve  $\beta$  (924 amino asit) izoformları oluşurken insanda  $\alpha$  (890 amino asit),  $\beta$  (926 amino asit) ve  $\gamma$  (916 amino asit) izoformları oluşur.<sup>9</sup> İnsanda *LPIN1* geni tarafından kodlanan lipin 1'in  $\alpha$  formunda N-terminal kısmında ilk 114 amino asit ve 674.-830. amino asitler arasındaki katalitik LNS2 (Lipin/Ned/Smp2) bölgeleri korunmuştur.<sup>17</sup> 1 $\gamma$ 'da 26 amino asitlik (536.-567.), 1 $\beta$ 'da 36 amino asitlik (242.-277.) spesifik dizi vardır.<sup>18</sup>  $\alpha$  ve  $\beta$  formlarının PAP aktivitesi hemen hemen aynıdır.  $\gamma$  formunun ise oldukça düşüktür. PAP aktivitesi yönünden lipin-1 $\beta$  > lipin-1 $\alpha$  > lipin-1 $\gamma$  şeklinde sıralanırken fosfatidik aside en yüksek ilgi lipin-1 $\gamma$ 'dadır.<sup>1, 7, 19</sup> Lipin-1 $\alpha$  ve lipin-1 $\beta$  aynı NLS'ye sahip olmasına rağmen, ağırlıklı olarak lipin-1 $\alpha$  nükleer ve lipin-1 $\beta$  ise sitoplazmik yerleşke gösterir.<sup>5, 18</sup>

Preadipositlerde lipin-1 $\alpha$ 'nın %70'i, farklılaşmış adipositlerde ise %90'ı bulunur. Lipin-1 $\beta$ , preadipositlerde sitozol ve nükleusta hemen hemen eşit düzeyde bulunurken, olgun adipositlerde %80'i sitozolde bulunur.<sup>20</sup> Lipin-1 $\alpha$  NLS'si ile membrana bağlı yerleşke de gösterebilir. Her iki yerleşkedeki NLS ve PA bağlama motifi kısadır ve bazik amino asitlerden oluşmaktadır.<sup>5, 18</sup> Lipin-1 $\beta$ 'nın NLS'si PA bağlama motifi olarak da fonksiyon görür. PA bağlama ve nükleer giriş arasındaki bağlantı mayalarda gösterilmiştir.<sup>5</sup> Lipin-1 $\gamma$ , lipid damlacıklarına bulunur ve özellikle

insan beyninde oldukça yüksek oranda eksprese olur. Lipin-1 $\alpha$  ve -1 $\beta$  ise beyin'de oldukça düşüktür. Bu nedenle lipin-1 $\gamma$ 'nın beyin lipid metabolizması için özelleşmiş düzenleyici protein olabileceği düşünülmektedir.<sup>18</sup> Diğer taraftan lipin-1 $\alpha$ 'nın nöronal hücrelerde PGC1 $\alpha$  ve MEF2'yi koaktive ettiği ifade edilmektedir.<sup>5</sup>

Sitoplazmada Mg<sup>2+</sup>-bağımlı PAP olarak fonksiyon gören lipin-1 $\beta$ , TAG sentezini hızlandırır. Karaciğerde lipid metabolizması transkripsiyon faktörü olan PPAR $\alpha$  ve koaktivatörü PGC-1 $\alpha$  ile doğrudan etkileşmektedir. Yani, yağ asidi oksidasyonu ve mitokondriyal oksidatif fosforilasyonda yer alan PPAR $\alpha$ -PGC-1 $\alpha$  hedef genlerini koaktive eder.<sup>21</sup> Nükleusta transkripsiyon koaktivatörü olan lipin-1 $\alpha$  ise, PPAR $\alpha$  ve PGC-1 $\alpha$  aktivitelerini inhibe ederek mitokondrideki yağ asidi oksidasyonunu azaltır.<sup>21</sup> Lipid sentezinde yer alan genleri düzenler ve adipogenezde rol alır.<sup>3</sup>

Lipin'in 1 $\alpha$  ve 1 $\beta$  formları, adiposit farklılaşmasında rol alırlar. Lipin-1 $\alpha$ , özellikle preadipositlerde meydana gelir ve adiposit farklılaşmasının erken evresinde fonksiyon görür. Lipin-1 $\beta$  ise daha çok olgun adipositlerde hakimdir ve lipojenik genleri ve lipid depolanmasını indükler. Lipin-1 $\alpha$  adipojenik transkripsiyon faktörlerinin indüksiyonu (adiposit farklılaşması) için gerekli iken lipin-1 $\beta$  lipojenik genlerin indüksiyonu (lipid biyosentezi) için gereklidir.<sup>5, 20</sup> Nükleer reseptör aktivasyonu fare adipositlerinde de gösterilmiştir: Bu adipositlerde lipin-1 $\beta$ , adipogenez ve olgun adiposit fonksiyonları için gerekli bir faktör olan PPAR $\gamma$ 'yi koaktive eder.<sup>3</sup>

## Lipin-2

Lipin-2, karaciğer ve beyinde (özellikle serebelyumda) zengin bulunan lipin izoformudur.<sup>22</sup> Akciğer, adipoz doku, böbrek gastrointestinal kanallar, tükürük bezleri, eritrositler ve lenfoid hücrelerde bulunur.<sup>7, 23</sup>

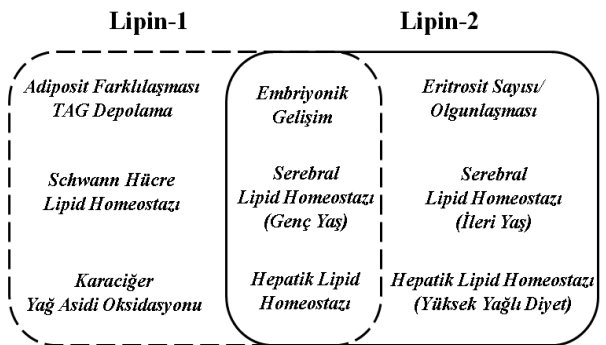
Şekil 3'de Lipin-2'nin fonksiyonları özetlenmiş ve lipin-1 ile karşılaştırılmıştır.

İnsan lipin-2 genindeki mutasyonlar inflamatuvar bazlı hastalıklarla ilişkilendirilmektedir.<sup>24</sup> Lipin-2'nin baskılanması proinflamatuvar genlerin ekspresyonunu artırırken aşırı ekspresyonu ise proinflamatuvar faktörlerin salınımını azaltır.<sup>24</sup> İnsanda Majeed sendromu gibi inflamatuvar hastalıklarda ve anemide *LPIN2* geninde mutasyon tespit edilmiştir.<sup>16, 22, 25</sup> Majeed sendromlu hastalarda lipin-2'de PA aktivitesi için gerekli olan serin amino asidi mutasyona uğramıştır.<sup>16</sup>

Makrofajlarda lipin-2 seviyesinin düşmesi hücre kolesterol seviyesini düşürür.<sup>25</sup> Karaciğerde TAG sentezinin safra asidi bağımlı düzenlenmesi, lipin-2 aracılığı ile olmaktadır. Kolesterol yıkım ürünleri olan safra asitleri karaciğerde lipin-2 ekspresyonunu baskılayabilir.<sup>26</sup>

Akut veya kronik ER stresine ve yüksek yağlı diyetle bağılı olarak fare karaciğerinde *LPIN2* ekspresyonu artmaktadır.<sup>27</sup> *LPIN2*'nin aşırı ekspresyonu PAP aktivitesine bağılı olarak karaciğerde insülin sinyalini bozmaktadır.<sup>27</sup>

Lipin-2'den yoksun farede yüksek lipolisakkarit dozlarına hassasiyetin arttığı belirtilmektedir.<sup>25</sup> İnsan hepatoma serisi HepG2 hücreleri taurokolik asit ile muamele edildiğinde lipin-2 protein seviyesi düşmektedir.<sup>26</sup>



Şekil 3. Lipin-2'nin Fizyolojik Rolü ve Lipin-1 ile Farkı.<sup>7</sup>

Lipin-2 eksikliği, dokuya ve yaşa bağılı olarak lipin-1 tarafından kompanse edilmektedir. Lipin-2 nakavt farelerin karaciğerinde normal fosfolipid seviyelerini

sürdürmek için lipin-1 protein seviyeleri artmaktadır.<sup>28</sup> Yani karaciğerde lipin-1 eksikliğinde lipin-2 protein miktarı oldukça artmaktadır.<sup>29</sup> Lipin-2 nakavt farelerin beyincisinde ise lipin-1 seviyeleri normal

farelerdekine benzer olduğu fakat yaşla azaldığı bulunmuştur. Kombine lipin-1 ve lipin-2 eksikliği embriyonik letaliteye neden olmaktadır.<sup>28</sup>

### Lipin-3

Lipin ailesinin en az çalışılan üyesi lipin-3'dür. Mide ve bağırsakta yüksek seviyede eksprese edilmektedir.<sup>8</sup> İnsanda ve farede ayrıca adipoz dokuda, karaciğerde, böbrekte ve kalpte de eksprese olmaktadır.<sup>23</sup> Lipin-3'ün bağırsaklarda eksprese olması diyet yağlarının sindiriminde rolü olabileceğini düşündürmektedir.<sup>8</sup> Diyet yağlarının bağırsaktan absorpsiyonunda ve TAG şeklinde esterifiye edilerek şilomikronlara paketlenmesinde, monogliserid açıltransferaz yolu rol almaktadır. Bu işlem PAP enzimine ihtiyaç duyar. Lipin-3'ün PAP aktivitesi vardır ancak spesifik aktivitesi ve maksimum hızı (Vmaks) lipin-1'e göre oldukça düşüktür.<sup>8</sup>

Lipin-3 ve PPAR $\alpha$  arasında fiziksel etkileşim olmasına rağmen lipin-3'ün transkripsiyon faktörü aktivitesi belirlenmemiştir.<sup>8</sup>

Lipin-3, lipin-1 gibi adipositeyi etkiler: adipoz dokuda lipin-3, lipin-1 ile birlikte çalışarak adipoz dokuda en ideal PAP aktivitesini, TAG oluşumu ve adipositeyi sağlar.<sup>23</sup> Ayrıca lipin-3, adipogenez esnasında düzenlenir.<sup>19, 23</sup> *LPIN3* ve *lpin3* ekspresyonları adipogenez esnasında yaklaşık 8 kat artar.<sup>23</sup> *Lpin3* ekspresyonu lipin-1 de olduğu gibi glukoz/insülin oranı ile doğru orantılıdır.<sup>23</sup>

Lipin-3'de de lipin-1 de olduğu gibi lizin ve argininden oluşan dokuz kalıntılı muhafazalı polibazik domain bulunmaktadır. Ancak lizin ve argininin sayısı ve sırası lipin çeşidine göre değişmektedir. Bu polibazik domaindeki fosforilasyon lipin-1'in katalitik aktivitesini etkilerken, lipin-3'ün katalitik aktivitesini etkilememektedir.<sup>30</sup>

Lipin-2 ve lipin-3, miyokardiyal PAP aktivitesinin %15-20'sinden sorumludur.<sup>31</sup>

## SONUÇ VE ÖNERİLER

Lipin proteinleri, lipid metabolizmasında gerek enzimatik gerekse transkripsiyonel rolü ile önemli proteinlerdir. Adipoz doku, iskelet kası, karaciğer, beyin ve kalp dokusu gibi dokularda lipid metabolizmasına katkı sağlamaktadırlar. Bu derlemede lipin proteinlerini tanıtarak bu alanda yapılan

çalışmaların sonuçları hakkında genel bilgiler verilmiştir.

Lipid metabolizmasının kontrolü özellikle kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi açısından önemlidir. Bu nedenle lipinlerle ilgili olarak özellikle triaçilgliserol metabolizması ve kardiyovasküler hastalıklar konularında çalışmalar planlanabilir.

## KAYNAKLAR

1. Chen, Y., Rui, B. B., Tang, L. Y., Hu, C. M. (2015). "Lipin family proteins--key regulators in lipid metabolism". *Annals of Nutrition and Metabolism*, 66 (1), 10-18.

2. Reue, K., Brindley, D. N. (2008). "Thematic review series: Glycerolipids. Multiples roles for lipins/phosphatidate phosphatase enzymes in lipid metabolism". *The Journal of Lipid Research*, 49 (12), 2493-503.



3. Williams, J. A., Manley, S., Ding, W. X. (2014). "New advances in molecular mechanisms and emerging therapeutic targets in alcoholic liver diseases". *World Journal of Gastroenterology*, 20 (36), 12908-33.
4. Li, Y. Y., Zhou, J. Y. (2016). "Role of lipin-1 in the pathogenesis of alcoholic fatty liver disease". *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*, 24 (3), 237-40.
5. Siniossoglou, S. (2013). "Phospholipid metabolism and nuclear function: roles of the lipin family of phosphatidic acid phosphatases". *Biochimica et Biophysica Acta*, 1831 (3), 575-81.
6. Csaki, L. S., Reue, K. (2010). "Lipins: multifunctional lipid metabolism proteins". *Annual Review of Nutrition*, 30, 257-72.
7. Csaki, L. S., Dwyer, J. R., Fong, L. G., Tontonoz, P., Young, S. G., Reue, K. (2013). "Lipins, lipinopathies, and the modulation of cellular lipid storage and signaling". *Progress in Lipid Research*, 52 (3), 305-16.
8. Harris, T. E., Finck, B. N. (2011). "Dual function lipin proteins and glycerolipid metabolism". *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 22 (6), 226-33.
9. Bou Khalil, M., Blais, A., Figeys, D., Yao, Z. (2010). "Lipin - The bridge between hepatic glycerolipid biosynthesis and lipoprotein metabolism". *Biochimica et Biophysica Acta*, 1801 (12), 1249-59.
10. Kim, H. E., Bae, E., Jeong, D. Y., Kim, M. J., Jin, W. J., *et al.* (2013). "Lipin1 regulates PPAR $\gamma$  transcriptional activity". *Biochemical Journal*, 453 (1), 49-60.
11. Sasser, T., Qiu, Q. S., Karunakaran, S., Padolina, M., Reyes, A., Flood, B., Smith, S., Gonzales, C., Fratti, R.A. (2012). "Yeast lipin 1 orthologue pah1p regulates vacuole homeostasis and membrane fusion". *Journal of Biological Chemistry*, 287 (3), 2221-36.
12. Péterfy, M., Phan, J., Xu, P., Reue, K. (2001). "Lipodystrophy in the fld mouse results from mutation of a new gene encoding a nuclear protein, lipin". *Nature Genetics*, 27 (1), 121-4.
13. Phan, J., Reue, K. (2005). "Lipin, a lipodystrophy and obesity gene". *Cell Metab.*, 1 (1), 73-83.
14. Michot, C., Hubert, L., Romero, N. B., Gouda, A., Mamoune, A., Mathew, S., *et al.* (2012). "Study of *LPIN1*, *LPIN2* and *LPIN3* in rhabdomyolysis and exercise-induced myalgia". *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 35 (6), 1119-28.
15. Vanizor Kural, B., Alver, A., Canpolat, S., Kahraman, C., Us Altay, D., Kara, H., Akcan, B. (2014). "The Effects of high fat diets with and without N-Acetylcysteine supplementation on the lipin-1 levels of serum and various tissues in rats". *Turkish Journal of Biochemistry*, 39 (1), 19-24.
16. Donkor, J., Sparks, L. M., Xie, H., Smith, S. R., Reue, K. (2008). "Adipose tissue lipin-1 expression is correlated with peroxisome proliferator-activated receptor alpha gene expression and insulin sensitivity in healthy young men". *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 93 (1), 233-9.
17. Zeharia, A., Shaag, A., Houtkooper, R. H., Hindi, T., de Lonlay, P., Erez, G., *et al.* (2008). "Mutations in *LPIN1* cause recurrent acute myoglobinuria in childhood". *American Journal of Human Genetics*, 83 (4), 489-94.
18. Wang, H., Zhang, J., Qiu, W., Han, G. S., Carman, G.M., Adeli, K. (2011). "Lipin-1 gamma isoform is a novel lipid droplet-associated protein highly expressed in the brain". *FEBS Letters*, 585 (12), 1979-84.
19. Sembongi, H., Miranda, M., Han, G. S., Fakas, S., Grimsey, N., Vendrell, J., Carman, G. M., Siniossoglou, S. (2013). "Distinct roles of the phosphatidate phosphatases lipin 1 and 2 during adipogenesis and lipid droplet biogenesis in 3T3-L1 cells". *Journal of Biological Chemistry*, 288 (48), 34502-13.
20. Péterfy, M., Harris, T. E., Fujita, N., Reue, K. (2010). "Insulin-stimulated interaction with 14-3-3 promotes cytoplasmic localization of lipin-1 in adipocytes". *Journal of Biological Chemistry*, 285 (6), 3857-64.
21. Bi, L., Jiang, Z., Zhou, J. (2015). "The role of lipin-1 in the pathogenesis of alcoholic fatty liver". *Alcohol Alcoholism*, 50 (2), 146-51.
22. Eaton, J. M., Mullins, G. R., Brindley, D. N., Harris, T. E. (2013). "Phosphorylation of lipin 1 and charge on the phosphatidic acid head group control its phosphatidic acid phosphatase activity and membrane association". *Journal of Biological Chemistry*, 288 (14), 9933-45.
23. Csaki, L. S., Dwyer, J. R., Li, X., Nguyen, M. H., Dewald, J., Brindley, D. N., *et al.* (2014). "Lipin-1 and lipin-3 together determine adiposity in vivo". *Molecular Metabolism*, 3 (2), 145-54.
24. Valdearcos, M., Esquinas, E., Meana, C., Peña, L., Gil-de-Gómez, L., Balsinde, J., Balboa, M. A. (2012). "Lipin-2 reduces proinflammatory signaling induced by saturated fatty acids in macrophages". *Journal of Biological Chemistry*, 287 (14), 10894-904.
25. Lordén, G., Sanjuán-García, I., de Pablo, N., Meana, C., Alvarez-Miguel, I., Pérez-García, M. T., Pelegrín, P., Balsinde, J., Balboa, M.A. (2017). "Lipin-2 regulates NLRP3 inflammasome by affecting P2X7 receptor activation". *Journal of Experimental Medicine*, 214 (2), 511-528.
26. Obama, T., Nagaoka, S., Akagi, K., Kato, R., Horiuchi, N., Horai, Y., *et al.* (2011). "Dietary cholesterol reduces plasma triacylglycerol in apolipoprotein E-null mice: suppression of lipin-1 and -2 in the glycerol-3-phosphate pathway". *Plos One*, 6 (8), 22917.
27. Ryu, D., Seo, W. Y., Yoon, Y. S., Kim, Y. N., Kim, S. S., Kim, H. J., *et al.* (2011). "Endoplasmic reticulum stress promotes LIPIN2-dependent hepatic insulin resistance". *Diabetes*, 60 (4), 1072-81.
28. Dwyer, J. R., Donkor, J., Zhang, P., Csaki, L. S., Vergnes, L., *et al.* (2012). "Mouse lipin-1 and lipin-2 cooperate to maintain glycerolipid homeostasis in liver and aging cerebellum". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109 (37), E2486-95.
29. Gropler, M. C., Harris, T. E., Hall, A. M., Wolins, N. E., Gross, R. W., Han, X., Chen Z., Finck, B. N. (2009). "Lipin 2 is a liver-enriched phosphatidate phosphohydrolase enzyme that is dynamically regulated by fasting and obesity in mice". *Journal of Biological Chemistry*, 284 (11), 6763-72.
30. Boroda, S., Takkellapati, S., Lawrence, R. T., Entwisle, S. W., Pearson, J. M., Granade, M. E., Mullins, G. R., Eaton, J. M., Villén, J., Harris, T. E. (2017). "The phosphatidic acid-binding, polybasic domain is responsible for the differences in the phosphoregulation of lipins 1 and 3". *Journal of Biological Chemistry*, 292 (50), 20481-93.
31. Kok, B. P., Kienesberger, P. C., Dyck, J. R., Brindley, D. N. (2012). "Relationship of glucose and oleate metabolism to cardiac function in lipin-1 deficient (fld) mice". *Journal of Lipid Research*, 53 (1), 105-18.