INDONESIAN CHEMISTRY AND APPLICATION JOURNAL 2023
ISSN : 2549-2314
Volume 6, Number 2

PERAN LIPID PADA RESEPTOR X HATI (LXR)

Nur Halimah Putri Nirwana[1], As'ad Teguh Sugiarto[1], Ilma Nur Laili[1], Putri Wulandari[1], Ahmad Arsyad Ilhami Faizin[1], Shod Abdurrachman Dzulkarnain[1,*]

[1]*Jurusan Kimia, Universitas Negeri Surabaya, Jl. Ketintang, Surabaya, 60231, Indonesia*

email: [a]nurhalimah.22020@mhs.unesa.ac.d, [b]asadteguh..22022@mhs.unesa.ac.id, [c]ilmanur.22025@mhs.unesa.ac.id, [d]putriwulandari.22026@mhs.unesa.ac.id, [e]ahmadarsyad.22028@mhs.unesa.ac.id, dan [f]shodzulkarnain@unesa.ac.id
*Corresponding Author

ABSTRACT

The liver X receptor (LXR) regulates genes involved in cholesterol and lipid metabolism such as SREBP-1c, FAS, and SCD-1, and functions in conjunction with sterol 1c (SREBP1c), and its proteolytic cleavage, thereby promoting lipogenesis. LXRs are nuclear with important roles in a tissue-specific manner. Activation, endogenous biosynthesis, food absorption, metabolism, and elimination from the body, polyunsaturates transport element-binding protein STEBP 1c from the endoplasmic reticulum (ER) to the Golgi, and proteolysis cleavage. LPCAT3 enhances tumor formation in $Apc^{min/+}$ mice. This research aims to determine the role of lipids in the delivery of signals for LXR receptors which have important implications in the regulation of lipid metabolism and cardiovascular health using literature research methods. The results obtained indicate that lipids play an important role in signaling at the LXR receptor.

Keywords: *Lipid; LXR Receptor; LPCAT3*

ABSTRAK

Reseptor X hati (LXR) mengatur gen yang terlibat dalam metabolisme kolesterol dan lipid seperti SREBP-1c, FAS, dan SCD-1, and berfungsi bersama dengan sterol 1c (SREBP1c), dan pembelahan proteolitiknya, sehingga mendorong lipogenesis. LXR adalah nuklir dengan peran penting dilam dengan cara spesifik jaringan. Aktivasi, biosintesis endogen, penyerapan makanan, metabolisme, and eliminasi dari tubuh, tak jenuh ganda mengangkutan protein pengikat unsur STEBP 1c dari retikulum endoplasma (ER) ke Golgi, and pembelahan proteolysis. LPCAT3 meningkatkan pembentukan tumor pada tikus $Apc^{min/+}$. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui peran lipid dalam pengantar sinyal untuk reseptor LXR memiliki implikasi penting dalam regulasi metabolisme lipid dan kesehatan kardiovaskular dengan metode penelitian kepustakaan. Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa lipid memainkan peran penting dalam pemberian sinyal pada reseptor LXR.
Kata Kunci: *Lipid, Reseptor LXR, LPCAT3*

I. PENDAHULUAN

Lipid memainkan peran penting dalam pemberian sinyal pada reseptor LXR. Kolesterol, sebagai salah satu jenis lipid, memainkan peran transduksi sinyal penting dalam biologi kondrosit. Reseptor X hati (LXR) adalah reseptor nuklir yang terlibat dalam regulasi metabolisme lipid dan glukosa. Kandungan kolesterol dalam sel dapat meningkatkan ekspresi ABCA-1 dan apoA-1 dengan melibatkan aktivasi liver X receptors (LXRs) yang mengenali oksisterol. Lipid juga berperan dalam pensinyalan sel melalui aktivasi reseptor terhubung protein G atau reseptor inti dan beberapa kategori lipid telah diidentifikasi sebagai molekul sinyal dan kurir sel. Dengan demikian, pemahaman tentang peran lipid dalam pengantar sinyal untuk reseptor LXR memiliki implikasi penting dalam regulasi metabolisme lipid dan kesehatan kardiovaskular.

II. METODE PENELITIAN

Prosedur

Jenis penelitian yang digunakan yaitu penelitian kepustakaan atau studi literatur dimana peneliti mengandalkan berbagai literatur untuk memperoleh data penelitian dan menggunakan pendekatan kualitatif karena data yang dihasilkan berupa kata atau deskripsi. Penelitian kepustakaan atau penelitian literatur adalah penelitian yang tempat kajiannya adalah pustaka atau literatur. Pada penelitian ini, penelitian dilakukan dengan memanfaatkan kajian-kajian yang mana serupa atau berhubungan [1]. Penelitian studi kepustakaan atau studi literatur memiliki beberapa ciri yaitu: Peneliti berhadapan secara langsung dengan data bukan langsung dari lapangan, data pustaka umumnya adalah sumber sekunder dan bukan data asli dari tangan pertama, data pustaka tidak dibatasi oleh ruang dan waktu [2].

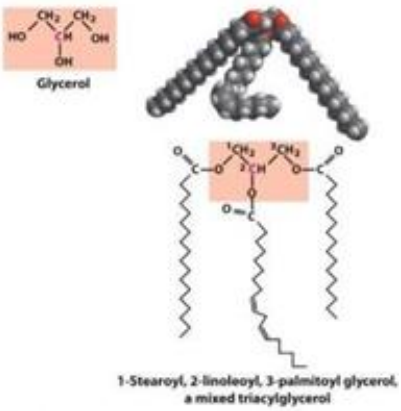
III. HASIL DAN PEMBAHASAN

Lipid

Lipid merupakan kelompok makromolekul dengan jenis senyawaan yang beragam. Termasuk di dalam kelompok lipid adalah lemak, minyak, steroid, dan wax. Berbagai senyawaan ini dikategorikan ke dalam kelompok lipid bukan karena kemiripan struktur kimia tetapi karena kemiripan sifat fisik, yaitu: (1) sukar larut dalam air dan (2) larut dalam pelarut non polar seperti eter dan kloroform.

Lipid merupakan sumber nutrisi yang sangat penting bagi tubuh bukan hanya karena pembakarannya menghasilkan jumlah energi yang tinggi, tapi juga karena perannya dalam melarutkan vitamin yang hanya larut dalam lemak dan juga kandungan asam lemak esensial dalam lemak. Lemak disimpan dalam jaringan adiposa dimana ia dapat berperan sebagai insulator atau selubung panas pada jaringan subcutaneous dan pelindung pada organ-organ tertentu.

Lipid dikelompokkan menjadi lipid sederhana dan kompleks. Lipid sederhana adalah ester dari asam lemak dengan berbagai jenis alcohol. Lipid sederhana dibedakan menjadi lemak (fat), minyak (oil), dan lilin (wax). Lemak adalah ester dari asam-asam lemak dengan gliserol. Minyak merupakan bentuk liquid dari lemak. Sementara lilin (wax) adalah ester dari asam lemak dengan monoalcohol berbobot molekul tinggi.



Gambar 1. *Contoh Struktur Lipid Sederhana (triasilgliserol)*

Lipid kompleks berbeda dari lipid sederhana yaitu selain dibentuk oleh ester dari asam- asam lemak dan alkohol, lipid kompleks juga mengandung gugus molekul lain, contohnya adalah fosfolipid. Selain mengandung asam-asam lemak dan alkohol, di dalamnya mengandung residu asam fosfat. Terkadang juga didalamnya mengandung gugus basa nitrogen dan gugus lain. Termasuk didalam fosfolipid adalah gliserofosfolipid

dimana gugus alkoholnya berupa gliserol dan sfingolipid dimana gugus alkoholnya adalah sfingosin. Glikolipid adalah lipid yang terdiri dari asam lemak, sfingosin, dan karbohidrat. Contoh lain dari lipid kompleks adalah sulfolipid, aminolipid, dan lipoprotein [3].

Reseptor LXR

Reseptor LXR dideskripsikan antara tahun 1994 dan 1996 sebagai heterodimer dari reseptor retinoid X RXR). Awalnya dikenal sebagai reseptor yatim piatu, mereka dipindahkan ke kelas reseptor nuklir dengan penemuan bahwa (ligan LXR, bertindak sebagai sensor sterol. Reseptor X hati diklasifikasikan menjadi subfamili (seperti reseptor hormon tiroid)) dari superfamili reseptor nuklir dan masing-masing diberi simbol tata nama reseptor nuklir NR1H3 (LXRα) dan NR1H2 (LXRβ). LXRα dan LXRβ ditemukan secara terpisah antara tahun 1994-1995 [4].

Reseptor X hati (LXR) adalah anggota keluarga reseptor inti faktor transkripsi dan berkaitan erat dengan reseptor nuklir seperti PPAR, FXR, dan RXR.

Reseptor X hati (LXR) adalah pengatur penting kolesterol, asam lemak, dan homeostasis glukosa. LXR sebelumnya diklasifikasikan sebagai reseptor nuklir yatim piatu, namun setelah ditemukannya oksisterol endogen sebagai ligan, LXR kemudian mengalami deorphanisasi [5].

Reseptor X hati (LXR) adalah reseptor nuklir yang melakukan heterodimerisasi dengan reseptor retinoid X (RXR). LXR mengatur gen yang terlibat dalam metabolisme kolesterol dan lipid seperti SREBP-1c, FAS, dan SCD-1, dan berfungsi bersama dengan SREBP-1. Dengan mengaktifkan ekspresi SREBP-1c, LXR meningkatkan sintesis FA de novo dan kadar TG serum LXR juga mengatur metabolisme glukosa, berpartisipasi dalam regulasi ekspresi gen GLUT4. Reseptor X hati (LXR) memainkan peran penting dalam mengatur sintesis dan transportasi lipid di banyak jaringan. Di kulit, aktivasi LXR menginduksi diferensiasi keratinosit dan meningkatkan homeostasis penghalang permeabilitas epidermis [6].

Fungsi Reseptor LXR

Reseptor LXR (Liver X Receptor) adalah anggota keluarga reseptor nuklir yang berperan dalam regulasi homeostasis kolesterol, asam lemak, dan glukosa LXR terdiri dari dua isoform, yaitu LXRα dan LXRβ, yang masing-masing memiliki peran yang berbeda dalam mengatur fungsi fisiologis LXRα diekspresikan terutama di hati, ginjal, usus, jaringan adiposa, makrofag, paru-paru, dan limpa, sedangkan LXRβ diekspresikan hampir di semua jaringan dan organ [7].

Berikut adalah beberapa fungsi utama reseptor LXR dalam tubuh:

1. Regulasi Metabolisme Lipid:
    - Aktivasi Gen Ekspresi Enzim Lipid: Reseptor LXR dapat mengaktifasi gen-gen yang mengkode enzim-enzim terlibat dalam metabolisme lipid, seperti enzim-enzim yang terlibat dalam sintesis kolesterol dan metabolisme asam lemak.
    - Peningkatan Transporter Lipid: LXR juga dapat meningkatkan ekspresi transporters lipid, seperti ABCA1 dan ABCG1, yang berperan penting

dalam transportasi kolesterol dan fosfolipid.

2. Pengaturan Keseimbangan Kolesterol:
    - Peningkatan Ekspresi Gen ApoE: LXR dapat meningkatkan ekspresi gen ApoE, yang berperan dalam metabolisme kolesterol dan transportasi kolesterol dari jaringan perifer ke hati.
    - Mengurangi Absorpsi Kolesterol di Usus: LXR juga dapat mengurangi absorpsi kolesterol di usus dengan mengatur ekspresi gen-gen terkait.
3. Pengaruh pada Proses Inflamasi:
   Antiinflamasi: LXR dapat memiliki efek antiinflamasi dengan menghambat respons inflamasi dan mengatur aktivitas sel-sel imun.
4. Regulasi Metabolisme Glukosa:
   Pengaruh Terhadap Metabolisme Glukosa: LXR juga dapat memainkan peran dalam regulasi metabolisme glukosa dengan mempengaruhi ekspresi gen-gen terkait glukoneogenesis dan sensitivitas insulin [8].

Hubungan Lipid dan Reseptor LXR

Reseptor X hati α dan β (LXRα dan LXRβ) adalah reseptor nuklir dengan peran penting dalam kontrol transkripsi metabolisme lipid. Aktivitas transkripsi LXR diinduksi sebagai respons terhadap peningkatan kadar kolesterol seluler. LXR mengikat dan mengatur ekspresi gen yang mengkode protein yang terlibat dalam penyerapan kolesterol, transportasi, ekskresi, dan konversi menjadi asam empedu. Tindakan jalur LXR yang terkoordinasi dan spesifik jaringan menjaga homeostasis kolesterol sistemik dan mengatur respons imun dan inflamasi. LXR juga mengatur metabolisme asam lemak dengan mengendalikan faktor transkripsi lipogenik protein pengikat elemen pengatur sterol 1c dan mengatur gen yang mengkode protein yang terlibat dalam pemanjangan dan desaturasi asam lemak. LXR memberikan efek penting pada metabolisme fosfolipid, yang bersama dengan kolesterol, merupakan unsur utama membran sel. Aktivasi LXR secara istimewa mendorong penggabungan asam lemak tak jenuh ganda ke dalam fosfolipid dengan menginduksi transkripsi enzim remodeling lisofosfatidilkolin asiltransferase. Kemampuan jalur LXR untuk memasangkan kadar sterol seluler dengan saturasi asam lemak dalam fosfolipid membran mempunyai implikasi pada beberapa proses fisiologis, termasuk produksi lipoprotein, penyerapan lipid makanan dan proliferasi sel induk usus. Memahami bagaimana LXR mengatur komposisi dan fungsi membran dapat memberikan wawasan terapeutik baru terhadap penyakit yang berhubungan dengan metabolisme lipid yang tidak teratur, termasuk aterosklerosis, diabetes mellitus, dan kanker.

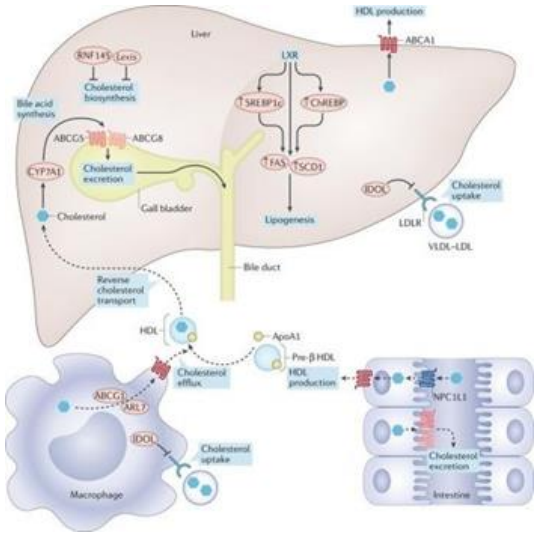
Pemeliharaan tingkat lipid seluler dan sistemik sangat penting untuk homeostasis fisiologis. Gangguan metabolisme lipid berhubungan dengan beberapa penyakit umum, seperti diabetes mellitus, aterosklerosis, kanker, dan penyakit neurodegeneratif. Pengendalian kadar lipid melibatkan keseimbangan yang diatur secara cermat antara biosintesis endogen, penyerapan makanan, metabolisme, dan eliminasi dari tubuh. Reseptor nuklir adalah kelas faktor transkripsi yang diaktifkan ligan yang memiliki peran penting dalam fisiologi.

Beberapa reseptor nuklir, termasuk reseptor X hati [9].

Metabolisme Lipid pada Reseptor LXR

Metabolisme mencakup proses anabolisme dan katabolisme. Hati merupakan pusat metabolisme lipid yang bertanggung jawab dalam pengaturan kadar lipid dalam tubuh. Metabolisme lipid yang akan dibahas meliputi: metabolisme triglyceride, metabolisme kolesterol, dan metabolisme lipoprotein [10].

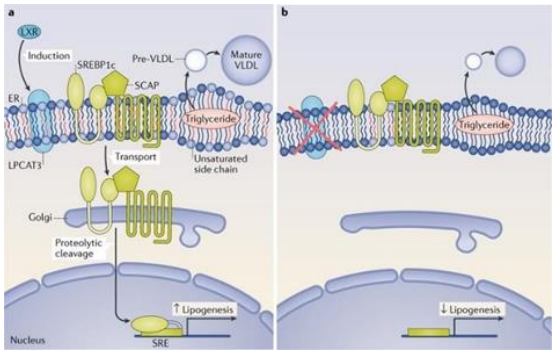
1. LXR dalam Metabolisme Kolesterol dan Asam Lemak



Gambar 2. *Mekanisme LXR dalam Metabolisme Kolesterol dan Asam Lemak*

Aktivasi reseptor X hati (LXR) memodulasi metabolisme kolesterol dan asam lemak dengan cara spesifik jaringan. Target LXR ditampilkan dengan warna merah. Di hati, agonisme LXR mendorong konversi kolesterol menjadi asam empedu melalui sitokrom P4507A1 (CYP7A1) dan ekskresi kolesterol empedu melalui kaset pengikat ATP subfamili G anggota 5 dan 8 (ABCG5 dan ABCG8 masing-masing) [11].

LXR menghambat penyerapan kolesterol di hati dan makrofag melalui menginduksi ekspresi *inducible degrader* dari reseptor LDL (IDOL) dan degradasi reseptor LDL (LDLR). Aktivasi LXR menekan biosintesis kolesterol di hati dengan menginduksi transkripsi urutan non-coding RNA yang diinduksi LXR (Lexis) dan protein ubiquitin ligase E3 RING finger protein 145 (RNF145). Aktivasi LXR meningkatkan biosintesis asam lemak dengan menginduksi ekspresi protein pengikat unsur pengatur sterol 1c (SREBP1c), protein pengikat unsur respons karbohidrat (ChREBP) dan targetnya, sintase asam lemak (FASN) dan stearoyl-koenzim A desaturase 1 (SCD1). Dalam sel perifer seperti makrofag, LXR meningkatkan ekspresi subfamili kaset pengikat ATP A anggota 1 (ABCA1), ABCG1, dan protein mirip faktor ribosilasi ADP7 (ARL7), sehingga mendorong pergerakan kolesterol ke membran plasma dan penghabisan kolesterol menjadi apolipoprotein A1 (ApoA1) atau HDL pra-β. Di usus, aktivasi LXR meningkatkan pembentukan HDL melalui basolateral ABCA1 dan mendorong penghabisan kolesterol dan ekskresi kolesterol trans-intestinal melalui ABCG5 dan ABCG8. LXR juga menghambat penyerapan kolesterol dengan secara tidak langsung menghambat protein mirip Niemann–Pick C1 (NPC1L1). Panah putus-putus menunjukkan berkurangnya penyerapan kolesterol [12].



Gambar 3. *Mekanisme LXR pada Sel-Sel*

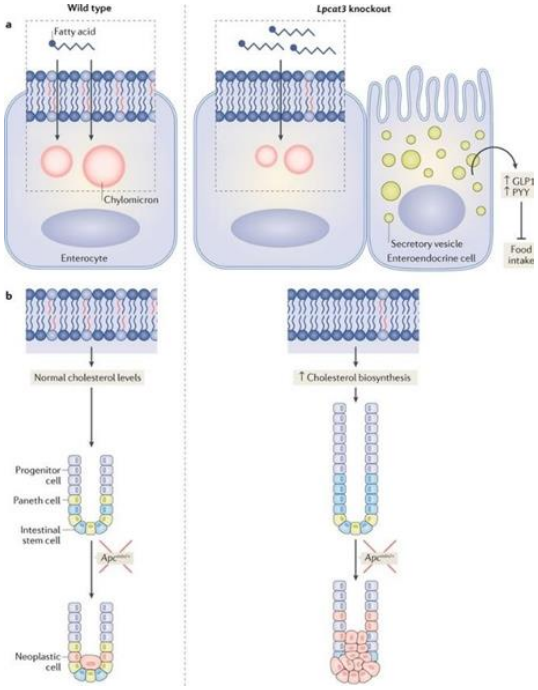
Peran remodeling fosfolipid yang bergantung pada LXR di hati. Efek aktivasi reseptor X hati (LXR). Aktivasi LXR mendorong penggabungan asam lemak tak jenuh ganda ke dalam fosfolipid melalui induksi ekspresi lysophosphatidylholine acyltransferase 3 (LPCAT3). Fosfolipid tak jenuh ganda memfasilitasi pengangkutan protein pengikat unsur sterol 1c (SREBP1c) dari retikulum endoplasma (ER) ke Golgi dan pembelahan proteolitiknya, sehingga mendorong lipogenesis. Agonis LXR dan aktivasi LPCAT3 juga meningkatkan sekresi VLDL. Peningkatan kelimpahan fosfolipid tak jenuh ganda menciptakan lingkungan membran dinamis yang memfasilitasi transfer trigliserida ke partikel lipoprotein yang mengandung apolipoprotein B (ApoB) yang baru lahir, yang mengarah pada lipidasi efisien dari lipoprotein yang mengandung ApoB [10]. Konsekuensi dari defisiensi LPCAT3. Hilangnya ekspresi LPCAT3 mengurangi komposisi fosfolipid tak jenuh ganda dalam membran ER dan mengganggu translokasi SREBP1c dari ER ke Golgi dan pembelahan proteolitiknya. SCAP, protein pengaktif pembelahan protein pengikat elemen pengatur sterol; SRE, elemen respons sterol [13].

2. Remodeling Fosfolipid yang Bergantung pada LXR di Hati

Aktivasi LXR meningkatkan sekresi VLDL di hati tikus melalui induksi transkripsi SREBP1c dan gen hilir SREBP1c yang mengkode protein yang terlibat dalam lipogenesis, serta PLTP, yang mentransfer fosfolipid ke dalam VLDL yang baru lahir untuk memungkinkan ekspansi partikel. Karena fosfolipid merupakan komponen utama partikel lipoprotein, ketersediaan fosfolipid diketahui mempengaruhi produksi lipoprotein. Penelitian yang diterbitkan dalam 3 tahun terakhir telah menunjukkan bahwa LPCAT3 dan remodeling fosfolipid memiliki peran yang tidak terduga dalam produksi lipoprotein hati, yang menunjukkan bahwa tidak hanya kuantitas tetapi juga komposisi fosfolipid penting untuk sekresi lipoprotein [14]. Tikus yang kekurangan LPCAT3 di hatinya menunjukkan penurunan kadar trigliserida plasma, lipidasi, dan sekresi VLDL, yang mengakibatkan steatosis hati. Studi mekanistik menunjukkan bahwa aktivitas LPCAT3 dan fosfolipid tak jenuh ganda mungkin mempengaruhi fluiditas dan kelengkungan permukaan membran, sehingga mengurangi mobilisasi trigliserida ke VLDL. Tikus LPCAT3-knockout yang spesifik terhadap hati mengeluarkan lebih sedikit VLDL dari hati sebagai respons terhadap pengobatan agonis LXR sintetis dibandingkan tikus kontrol, menunjukkan bahwa induksi aktivitas LPCAT3

diperlukan agar kemampuan LXR meningkatkan produksi VLDL hati. Penelitian selanjutnya mengungkapkan bahwa aktivitas LPCAT3 juga terlibat dalam efek LXR pada lipogenesis yang bergantung pada SREBP1c di hati. Penggabungan asam lemak tak jenuh ganda ke dalam fosfolipid oleh LPCAT3 mendorong pemrosesan SREBP1c dan lipogenesis. Menariknya, kadar fosfolipid tak jenuh ganda meningkat secara selektif pada ER tikus yang mengalami obesitas, yang tampaknya disebabkan oleh peningkatan aktivitas LPCAT3. Penghambatan aktivitas LPCAT3 pada tikus yang mengalami obesitas mengurangi aktivitas jalur SREBP1c, menumpulkan lipogenesis dan memperbaiki perkembangan hati berlemak [15].

3. Remodeling Fosfolipid yang Bergantung pada LXR di usus



***Gambar 4**. LPCAT3 dan remodeling fosfolipid dalam penyerapan lipid dan homeostasis usus*.

Aktivitas Lysophosphatidylcholine acyltransferase 3 (LPCAT3) mengatur penyerapan lipid di usus kecil. Hilangnya LPCAT3 di usus mengurangi kandungan fosfolipid tak jenuh ganda dan fluiditas membran, mengakibatkan gangguan transportasi asam lemak pasif ke dalam enterosit dan produksi kilomikron [16]. Ketika ditantang dengan pola makan kaya trigliserida, tikus yang kekurangan LPCAT3 menghasilkan lebih banyak hormon usus (glucagon-like peptida 1 (GLP1) atau peptida YY (PYY)), yang menyebabkan terhambatnya asupan makanan. Hilangnya LPCAT3 meningkatkan saturasi membran dan merangsang biosintesis kolesterol, sehingga mendorong proliferasi sel induk usus dan sel progenitor. Akibatnya, defisiensi LPCAT3 dan biosintesis kolesterol meningkatkan pembentukan tumor pada tikus $Apc^{min/+}$ [17].

IV. KESIMPULAN

Kesimpulan dari artikel ini adalah Lipid memainkan peran penting dalam pemberian sinyal pada reseptor LXR. Reseptor X hati (LXR) adalah reseptor nuklir yang terlibat dalam regulasi metabolisme lipid dan glukosa. LXR mengatur metabolisme asam lemak dengan mengendalikan faktor transkripsi lipogenik protein pengikat elemen pengatur sterol 1c dan mengatur gen yang mengkode protein yang terlibat dalam pemanjangan dan desaturasi asam lemak.

DAFTAR PUSTAKA

[1] Purwanto, *Metodologi Penelitian Kuantitatif Untuk Psikologi dan Pendidikan*, Yogyakarta, Indonesia: Pustaka Pelajar, 2008.

[2] Mestika Z., *Metode Penelitian Kepustakaan*, Jakarta, Indonesia: Yayasan Obor Indonesia, 2008.

[3] Simamora, A., *Lipid Struktur dan Fungsi*. Jakarta, Indonesia: Universitas Kristen Krida Wacana, 2017.

[4] Xiao, L., Wang, J., Jiang, M., Xie, W., and Zhai, Y., "The Emerging Role of Constitutive Androstane Receptor and Its Cross talk with Liver X Receptors and Peroxisome Proliferator-Activated Receptor A in Lipid Metabolism," *Vitamins and Hormones*, 9(1), pp. 243–258.

[5] Shen, Q., Bai, Y., Ken, Wang, Y., Burris, T. P., Freedman, L. P., Thompson, C. C., and Nagpal, S., "Liver X Receptor-Retinoid X Receptor (LXR-RXR) Heterodimer Cistrome Reveals Coordination of LXR and AP1 Signaling in Keratinocytes," *Journal of Biological Chemistry*, 286(16), 14554–14563, 2011.

[6] Buñay, J., Fouache, A., Trousson, A., de Joussineau, C., Erwan, B., Zhu, Z., Kocer, A., Morel, L., Baron, S., and Lobaccaro, J. M. A., "Screening for liver X receptor modulators: Where are we and for what use?," *British Journal of Pharmacology*, 178(16), 3277–3293, 2020.

[7] Moschetta, A., Sabba, C., and Bovenga, F.. "Uncoupling nuclear receptor LR and cholesterol metabolism in cancer," *Cell metabolism*, 21(4), pp. 517-526, 2015.

[8] Yonathan, E., "Vitiligo: Update of Pathogenesis and Treatment," *Journal of Medicine and Health*, 5(1), pp. 95-109, 2023.

[9] Wang, B. and Tontonoz, P., "Liver X receptors in lipid signalling and membrane homeostasis," *Nature Reviews Endocrinology*, 14(8), pp. 452–463, 2018.

[10] Grefhorst, A., and Parks, E. J., "Liver X receptors in lipid signalling and membrane homeostasis," *Nat Rev Endocrinol*, 14(8), pp. 452-463, 2009.

[11] Okazaki H, Goldstein J. L., Brown M. S. and Liang G., "Sumbu protein transfer LXR- SREBP-1c-fosfolipid mengontrol ukuran partikel lipoprotein densitas sangat rendah (VLDL)," *J.Biol. Kimia* 28(5), pp. 6801–6810, 2010.

[12] Vance D. E., "Role of phosphatidylcholine biosynthesis in the regulation of lipoprotein homeostasis," *Curr. Opin. Lipidol.* 19, 229–234, 2008.

[13] Xin, R., Bo, W., Merlow, M. D., Per Niklas H., Jinny S. W., Enrico, G., Stephen, G. Y., David, A. F., and Peter, T., "Lpcat3-Dependent Production of Arachidonoyl Phospholipids is A Key Determinant of Triglyceride Secretion," *eLife* 4:e06557, 2015.

[14] Tomomi, H. Y., Takeshi, H., Daisuke, H., Ryo, M., Fumie, H., Suzumi, M. T., Miki, E., Miwa, T. N., Rieko, Y. T., Yoshiko, M., Hiroshi, K., Tadashi, O., Yoshihiro, K., Hideo, S., and Takao, S., "Fatty acid remodeling by LPCAT3 enriches arachidonate in phospholipid membranes and regulates triglyceride transport," *eLife* 4:e06328, 2015.

[15] Wang, B., Rong, X., Duerr, M. A., Hermanson, D. J., Hedde, P. N., Wong, J. S., Vallim, T. Q. D. A., Cravatt, B. F., Gratton, E., Ford, D. A., and Tontonoz, P., "Intestinal , remodeling is required for dietary-lipid uptake and survival on a high fat diet," *Cell Metab.* 23, pp. 492–504, 2016.

[16] Li, Z., Jiang, H., Ding, T., Lou, C., Bui, H. H., Kuo, M. S., Jiang, X. C., "Deficiency in lysophosphatidylcholine acyltransferase 3 reduces plasma levels of lipids by reducing lipid absorption in mice," *Gastroenterology*, 149(6), pp. 1519-1529, 2015.

[17] Rong, X., Wang, B., Palladino, E. N., de Aguiar V. T. Q., Ford, D. A., Tontonoz, P., "ER phospholipid composition modulates lipogenesis during feeding and in obesity," *J Clin Invest*, 127(10), pp. 3640-3651, 2017.