

Metabolizam masti kao ključni energetska i signalni put u neuronima: Od molekularnih mehanizama do neurodegeneracije

Autor: Davor Moravek

Sažetak

Ovaj pregledni rad sintetizira najnovije spoznaje o metabolizmu masti kao ključnom energetska i signalnom putu u neuronima, čime se osporava dugogodišnja dogma o isključivoj ovisnosti mozga o glukozu. U središtu ovog puta su lipidne kapljice (LK), dinamični unutarstanični organeli čiji se metabolizam regulira kroz dva komplementarna procesa: lipolizu, posredovanu enzimom DDHD2, i lipofagiju, ovisnu o lizosomskoj kiselju lipazi (LAL). Rad detaljno razlaže molekularne mehanizme koji upravljaju ovim procesima, uključujući ulogu CPT1C kao neuronskog senzora energetska statusa, složenu suradnju između organela (mitohondrija, peroksizoma, endoplazmatskog retikuluma) i stanica (neurona, astrocita, mikroglije) te transkripcijsku kontrolu putem PPAR receptora. Disfunkcija ovog metaboličkog puta, bilo zbog genetskih mutacija (npr. u genu *DDHD2* što uzrokuje hereditarnu spastičnu paraplegiju), oksidativnog stresa ili kronične upale, izravno je povezana s patofiziologijom teških neuroloških bolesti. Poseban naglasak stavljen je na ulogu poremećaja metabolizma lipida u Alzheimerovoj i Parkinsonovoj bolesti, gdje se disfunkcija LAL-a i interakcije α -sinukleina s lipidnim kapljicama prepoznaju kao ključni patogeni čimbenici. Na kraju, rad kritički razmatra nove terapijske strategije, poput modulacije lipofagije i primjene ketogenih dodataka, te ističe postojeća ograničenja i buduće smjerove istraživanja u ovom dinamičnom polju neurometabolizma. **Ključne riječi:** metabolizam masti, neuroni, lipidne kapljice, neurodegeneracija, Alzheimerova bolest, Parkinsonova bolest, lipofagija, DDHD2, LAL, CPT1C, PPAR

Abstract

This review synthesizes the latest findings on fatty acid metabolism as a key energetic and signaling pathway in neurons, challenging the long-standing dogma of the brain's exclusive dependence on glucose. Central to this pathway are lipid droplets (LDs), dynamic intracellular organelles whose metabolism is regulated through two complementary processes: lipolysis, mediated by the enzyme DDHD2, and lipophagy, dependent on lysosomal acid lipase (LAL). The paper provides a detailed breakdown of the molecular mechanisms governing these processes, including the role of CPT1C as a neuronal energy sensor, the complex interplay between organelles (mitochondria, peroxisomes, endoplasmic reticulum) and cells (neurons, astrocytes, microglia), and transcriptional control via PPAR receptors. Dysfunction of this metabolic pathway, whether due to genetic mutations (e.g., in the *DDHD2* gene causing hereditary spastic paraplegia), oxidative stress, or chronic inflammation, is directly linked to the pathophysiology of severe neurological diseases. Special emphasis is placed on the role of lipid metabolism dysregulation in Alzheimer's and Parkinson's disease, where LAL dysfunction and the interactions of α -synuclein with lipid droplets are recognized as key pathogenic factors. Finally, the review critically examines emerging therapeutic strategies, such as the modulation of lipophagy and the use of ketogenic supplements, while highlighting current limitations and future directions in this dynamic field of neurometabolism. **Keywords:** fatty acid metabolism, neurons, lipid droplets, neurodegeneration, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, lipophagy, DDHD2, LAL, CPT1C, PPAR

Uvod: Rušenje stoljetne dogme

Mozak odrasle osobe, iako čini samo oko 2 % tjelesne mase, troši približno 20 % ukupne energije tijela u mirovanju. Zbog te iznimne energetske potražnje, održavanje metaboličke homeostaze ključno je za sve aspekte neuronske funkcije. Gotovo stoljeće, temeljna neurokemijska dogma glasila je da je glukoza jedino značajno gorivo za mozak (Belanger i sur., 2011.). Rana istraživanja iz 1930-ih, koja su koristila rezove moždanog tkiva, nisu uspjela pokazati značajnu potrošnju kisika nakon dodavanja masnih kiselina, čime je stvoren zaključak da mozak, za razliku od mišića, ne može koristiti masti.

Ključni preokret dogodio se objavom studije tima dr. Timothyja Ryana, koja je pružila prve izravne dokaze da neuroni aktivno skladište i razgrađuju masti kako bi napajali sinaptičku funkciju (Kumar i sur., 2022.). Naknadna istraživanja su pokazala da ovaj put nije samo energetski, već i signalni, s implikacijama za dugoročno pamćenje (Kumar i sur., 2024.). Ovo otkriće nije samo ispravilo povijesnu zabludu, već je otvorilo potpuno novo polje istraživanja usmjereno na razumijevanje uloge lipida, ne samo kao strukturnih komponenti, već i kao ključnih energetskih i signalnih supstrata u zdravlju i bolesti mozga.

Dublji pogled u molekularne mehanizme neuronskog metabolizma masti

Za razliku od sistemskog opskrbljivanja glukozom, metabolizam masti u neuronima funkcionira kao lokalizirani, precizno regulirani unutarstanični energetski i signalni sustav.

Organizacija energetskog sustava na razini sinapse: Lipoliza naspram Lipofagije

Sinapse sadrže lipidne kapljice (LK; engl. *lipid droplets*, LDs) koje funkcioniraju kao "baterije" s brzim pražnjenjem. Njihova dostupnost regulirana je kroz dva konkurentna, ali komplementarna puta:

Lipoliza: Površinski enzim **DDHD2** cijepa trigliceride pohranjene u LK, oslobađajući slobodne masne kiseline (MK) spremne za oksidaciju. Ovaj proces izravno je induciran pojačanom električnom aktivnošću sinapse, osiguravajući energiju točno kada je najpotrebnija (Ioannou i sur., 2021.).

Lipofagija: U uvjetima produljenog metaboličkog stresa (npr. hipoglikemija), aktivira se selektivna autofagija koja obuhvaća cijele LK i usmjerava ih prema lizosomima. Tamo ih enzim **lizosomska kiselina lipaza (LAL)** razgrađuje. Ovaj put ne služi samo za dobivanje energije, već i kao mehanizam zaštite, sprječavajući peroksidaciju membranskih fosfolipida i uklanjajući toksične lipidne agregate. Iako sistemski nedostatak LAL-a (Wolmanova bolest) primarno pogađa periferne organe, a teška neurodegeneracija nije konstantna klinička značajka, razlog leži u mogućoj kompenzaciji drugim enzimima u perifernim tkivima. Za razliku od toga, selektivni gubitak LAL-a u neuronima, kako pokazuju najnoviji *in vivo* podaci, ima izravne posljedice na moždanu lipidnu homeostazu i značajno ubrzava patologiju amiloida-beta (A β) u mišjim modelima Alzheimerove bolesti (Zhou i sur., 2024 [Preprint]).

Uloga DDHD2: Od lipolize do dugoročnog pamćenja

Enzim DDHD2, čija mutacija uzrokuje SPG54, ključan je za aktivnošću potaknutu lipolizu. Nedavna istraživanja su otkrila da DDHD2 stupa u interakciju s proteinom **STXBP1 (Munc18-1)**, ključnim regulatorom fuzije sinaptičkih vezikula. Ova interakcija omogućuje da se oslobađanje zasićenih masnih kiselina iz LK prostorno i vremenski uskladi s potrebama sinaptičkog prijenosa. Pokazalo se da je ovaj mehanizam neophodan za održavanje dugoročnog pamćenja u mišjim modelima, sugerirajući da masne kiseline ovdje ne djeluju samo kao gorivo, već i kao signalne molekule koje podržavaju sinaptičku plastičnost (Kumar i sur., 2024.).

Transport masnih kiselina: CPT1C kao neuronski senzor, ne transporter

Ulazak masnih kiselina u mitohondrije ključna je regulatorna točka. Za razliku od jetre i mišića koji koriste enzime CPT1A/B na mitohondrijskoj membrani, neuroni dominantno eksprimiraju izoformu **CPT1C**, smještenu u endoplazmatskom retikulumu (ER). Ključno je naglasiti da CPT1C, za razliku od CPT1A/B, **nema katalitičku aktivnost** za prijenos masnih kiselina u svrhu β -oksidacije. Umjesto toga, on funkcionira kao senzor staničnog energetskeg statusa putem molekule **malonil-CoA**:

Pri obilju glukoze (signal sitosti): Razina malonil-CoA je visoka. On se veže za CPT1C, stabilizirajući njegovu neaktivnu konformaciju i indirektno sprječavajući ulazak masnih kiselina u mitohondrije. Time se neuroni štite od prekomjerne β -oksidacije i posljedičnog oksidativnog stresa (López i sur., 2020.).

Pri gladovanju ili pojačanoj aktivnosti: Razina malonil-CoA pada, što "otpušta kočnicu" na CPT1C. To omogućuje klasičnom CPT1A (prisutnom u aksonskim terminalima) da veže karnitin i olakša transport masnih kiselina u mitohondrije, potičući β -oksidaciju i proizvodnju ATP-a (Ramírez i sur., 2013.; Schönfeld & Reiser, 2013.).

Suradnja organela: Mitohondriji, peroksizomi i ER

Održavanje lipidne homeostaze zahtijeva složenu suradnju između organela.

ER i sinteza LK: Endoplazmatski retikulum nije samo mjesto gdje se nalazi CPT1C, već je i primarno mjesto **sinteze lipidnih kapljica** putem enzima diacilglicerol aciltransferaze (DGAT). Ovo izravno povezuje ER s formiranjem energetskeg zaliha koje će kasnije koristiti mitohondriji (Ioannou i sur., 2021.).

Peroksizomi i mitohondriji: Mitohondrijska β -oksidacija iznimno je učinkovita, ali zahtijeva više kisika i stvara više ROS-a. Poseban izazov predstavljaju **vrlo duge masne kiseline (VLCFA)**, koje mitohondriji ne mogu izravno oksidirati. Njih prvo moraju skratiti **peroksizomi**. Tijekom tog procesa, peroksizomi također generiraju ROS. Defekti u peroksizomalnim antioksidativnim enzimima (npr. katalaza) ili transporterima (npr. ABCD1, čija mutacija uzrokuje X-vezanu adrenoleukodistrofiju) dovode do nakupljanja VLCFA i pojačanog oksidativnog stresa, što uzrokuje upalu u mikrogliji i posljedično oštećenje neurona i oligodendrocita (Tawbeh i sur., 2023.).

Međustanični lipidni promet: Suradnja neurona i astrocita

Kada su neuroni hiperaktivni, stvaraju višak masnih kiselina koje mogu postati toksične. Kako bi se zaštitili, pakiraju te lipide u **ApoE-lipoproteinske čestice** i "izvoze" ih prema susjednim astrocitima. Astroglia tada preuzima ključnu zaštitnu ulogu: pohranjuje pristigle masne kiseline u vlastite LK i aktivira transkripcijski program detoksikacije i β -oksidacije. Alel **APOE4**, najjači genetski rizik za AD, smanjuje kapacitet astrocita za unos i obradu lipida, jer APOE4-pozitivni astrociti imaju defektan **PPAR- γ** put, što smanjuje njihovu sposobnost upravljanja lipidima i dovodi do nakupljanja toksičnih lipida u izvanstaničnom prostoru (Farmer i sur., 2020.; Ioannou i sur., 2019.).

Transkripcijska kontrola i integracija s drugim putevima

PPAR receptori: Glavni regulatori neuronskog metabolizma masti su nuklearni receptori iz obitelji PPAR. **PPAR- α** primarno potiče ekspresiju gena za β -oksidaciju (CPT1, ACOX1) i djeluje protuupalno. Zanimljivo, agonisti PPAR- α pokazali su sposobnost suzbijanja enzima BACE-1 (ključnog za proizvodnju A β), dok su podaci o izravnom utjecaju na fosforilaciju tau proteina ograničeni (Kummer & Heneka, 2021.). S druge strane, **PPAR- γ** je ključan za promet kolesterola i regulaciju APOE.

Ceramidi: Metabolizam ceramida, druge važne klase lipida, usko je povezan s neuronskim preživljavanjem. Povećane razine ceramida mogu inducirati apoptozu, dok njihova ravnoteža s drugim sfingolipidima regulira rast i razvoj neurona (Arboleda i sur., 2009.).

Endokanabinoidi: CPT1C također modulira aktivnost enzima **ABHD6**, koji razgrađuje endokanabinoid 2-AG. Gubitak funkcije ABHD6 u određenim hipotalamičkim neuronima dovodi do povišenih razina 2-AG, što remeti osjećaj sitosti i dugoročno vodi pretilosti i intoleranciji na glukozu (Fisette i sur., 2016.).

Patofiziologija: Kada metabolički put zakaže

Hereditarna spastična paraplegija tip 54 (SPG54)

SPG54 je najjasniji primjer bolesti uzrokovane greškom u ovom metaboličkom putu. Riječ je o rijetkom, autosomno recesivnom neurološkom poremećaju koji uzrokuju **mutacije s gubitkom funkcije u genu DDHD2** (Tesson i sur., 2012.). Zbog nefunkcionalnog enzima DDHD2, neuroni gube sposobnost razgradnje triglicerida. To dovodi do dvostrukog patološkog učinka: toksičnog nakupljanja lipidnih kapljica i energetskog deficita zbog nemogućnosti korištenja rezervnog goriva.

Povezanost s Alzheimerovom i Parkinsonovom bolešću

Alzheimerova bolest: Razina LAL-a opada s dobi u zdravom ljudskom mozgu, što povećava ranjivost na sporadični AD. Gubitak LAL-a u neuronima remeti lipofagiju, dovodeći do nakupljanja kolesteril estera u lizosomima. Ovi lipidni depoti fizički blokiraju unošenje A β u lizosome, smanjujući njegovu razgradnju i potičući akumulaciju toksičnog amiloida. Nakupljanje intraneuronalnog A β , koje prethodi ekstracelularnim plakama, direktno oštećuje mitohondrije i

endoplazmatski retikulum, što inicira apoptozu piramidalnih neurona – posebno u hipokampusu. Dodatno, nakupljanje LK u mikrogliji, posebno kod APOE4/4 nositelja, potiče stvaranje ACSL1+ mikroglija (LDAM) koje luče neurotoksične faktore i potiču fosforilaciju tau proteina (Marschallinger i sur., 2020.). Iako ovi podaci, temeljeni na 3xTg-AD mišjim modelima, sugeriraju izravnu vezu između gubitka LAL-a i A β patologije, potrebne su recenzirane publikacije da bi se potvrdio mehanizam u ljudskim modelima.

Parkinsonova bolest: Vezanje α -sinukleina za fosfolipidni sloj lipidnih kapljica potiče njegovu agregaciju i remeti njihovu strukturu, otežavajući pristup lipaza (npr. ATGL) trigliceridima. To dovodi do akumulacije netaknutih LK i energetskeg deficita. Iako je izravna inhibicija ATGL-a od strane α -sinukleina potvrđena u adipocitima, ovaj mehanizam promjene strukture LK je plauzibilnije objašnjenje u neuronima. Važno je napomenuti da se ovi uvidi temelje na preprint podacima (Dobson i sur., 2024 [Preprint]) i zahtijevaju daljnju validaciju.

Terapijske implikacije i buduća istraživanja

Razumijevanje molekularnih mehanizama otvara nove, ciljane terapijske mogućnosti.

Meta: PPAR- α

Sredstvo: Fenofibrat, Bezafibrat

Mehanizam: $\uparrow\beta$ -oksidacija, $\downarrow$ BACE1, protuupalno

Izazovi: Slaba penetracija krvno-moždane barijere (KMB); potreba za nanonosačima ili CNS-penetrantnim agonistima

Meta: Lipofagija

Sredstvo: Rapamicin / Selektivni TFEB aktivatori

Mehanizam: Aktivacija TFEB $\rightarrow$ lizosomska biogeneza i uklanjanje agregata

Izazovi: Imunosupresija (Rapamicin); razvoj selektivnih i sigurnih TFEB aktivatora

Meta: CPT1C

Sredstvo: Nanonosači + specifični ligandi

Mehanizam: Stabilizacija aktivne konformacije i modulacija osjetljivosti na malonil-CoA

Izazovi: Ciljana isporuka u specifične neuronske populacije unutar CNS-a

Meta: Ketogeneza

Sredstvo: MCT-dodaci (C8/C10)

Mehanizam: Astroцити ih pretvaraju u ketone koji služe kao alternativno gorivo za neurone

Izazovi: Varijabilna učinkovitost; potrebna daljnja standardizacija i dugoročne studije

Meta: LAL aktivnost

Sredstvo: Rekombinantni LAL ili genska terapija

Mehanizam: Smanjuje neuronalne lipidne depote i posredno poboljšava razgradnju A β putem obnove lizosomske funkcije

Izazovi: Ograničena dostupnost u CNS-u; nema kliničkih podataka za AD; potreba za

vektorskom isporukom

MCT-dodaci: Srednjelančane trigliceride (C8/C10) astrociti učinkovito pretvaraju u ketone, koji zatim putem mitohondrijske oksidacije služe kao alternativno gorivo za neurone. Kliničke studije su pokazale statistički značajno poboljšanje kognicije kod pacijenata s blagim do umjerenim AD, mjereno ADAS-Cog skalom, posebice u podskupini koja nije nositelj APOE4 alela. U toj populaciji zabilježeno je poboljšanje od 4.77 bodova u ITT (intention-to-treat) analizi ($p=0.0005$), s još većim poboljšanjima u dosage-compliant skupini (6.26 bodova, $p=0.0011$) (Henderson i sur., 2009.). Smanjena učinkovitost kod APOE4 nositelja može se objasniti time što njihovi astrociti imaju smanjenu sposobnost β -oksidacije zbog defekta u PPAR- γ putu, što smanjuje konverziju MCT-a u ketone. Također su zabilježene i spolne razlike, s većom učinkovitošću kod žena koje nisu nositeljice APOE4.

Modulacija lipofagije: Iako rapamicin pokreće lipofagiju, njegov rizik od imunosupresije ograničava kroničnu upotrebu. Stoga se istraživanja usmjeravaju na **selektivne aktivatore TFEB-a** (transkripcijskog faktora za lizosomske gene) kao sigurnije alternative za poticanje staničnog čišćenja (Wei i sur., 2021.).

Ograničenja i budući smjerovi

Unatoč značajnom napretku, važno je istaknuti postojeća ograničenja. Mnogi detaljni mehanizmi, poput učinkovitosti selektivnih TFEB agonista, još su uvijek u pretkliničkoj fazi istraživanja. Značajan dio novijih spoznaja, posebice o ulozi LAL-a i α -sinukleina, temelji se na nerecenziranim preprint studijama, što zahtijeva oprez u interpretaciji dok se ne objave konačne, recenzirane verzije. Također, većina podataka potječe iz staničnih kultura ili životinjskih modela. Pritom je važno naglasiti da većina APP-transgenih miševa koji se koriste u istraživanju AD ne pokazuje značajan gubitak neurona unatoč intenzivnoj A β patologiji, za razliku od modela s intraneuronalnim A β (npr. APP/PS1KI), koji bolje, ali ne i savršeno, repliciraju ljudsku bolest. To naglašava potrebu za razvojem boljih modela i provođenjem longitudinalnih studija na ljudima. Buduća istraživanja trebala bi se usmjeriti na razvoj biomarkera (npr. LAL aktivnost, omjer ketona) koji mogu pratiti disfunkciju metabolizma masti u ranim fazama bolesti te na dizajniranje terapija koje mogu sigurno i učinkovito proći krvno-moždanu barijeru.

Zaključak

Neuronski metabolizam masti čini složenu mrežu osjetnika (malonil-CoA/CPT1C), izvođača (DDHD2, CPT1A), pomoćnih stanica (astroglia) i zaštitnih ventila (lipofagija, peroksizomi). Daleko od toga da je samo rezervni izvor energije, ovaj put je integralni dio neuronske fiziologije, ključan za sinaptičku plastičnost i kognitivne funkcije. Poremećaj bilo kojeg čvora – bilo mutacijom, oksidativnim stresom ili kroničnom upalom – mijenja energetske i signalne pejzaže mozga te potiče neurodegenerativne procese. Razumijevanje ovih molekularnih prekidača otvara poligon za ciljanu terapiju koja kombinira metaboličku, antioksidativnu i imunomodulatornu strategiju za očuvanje zdravlja mozga. Ciljane terapije poput LAL zamjene ili selektivnih TFEB agonista moraju prevladati izazove isporuke kroz KMB kako bi iskoristile potencijal neurometaboličkog inženjeringa.

Zahvale

Izrada ovog preglednog rada bila je složen proces koji je zahtijevao sintezu velike količine znanstvenih podataka, iterativno usavršavanje i rigoroznu provjeru točnosti. U tom procesu, autor se oslanjao na napredne alate umjetne inteligencije koji su poslužili kao neprocjenjivi asistenti.

Posebna zahvala upućuje se **Gemini Pro** modelu, koji je bio ključan u strukturiranju rada, sintezi kompleksnih informacija iz različitih izvora te u iterativnom procesu pisanja i prepravljanja. Njegova sposobnost razumijevanja konteksta i generiranja koherentnog teksta omogućila je brzu transformaciju sirovih podataka i ideja u znanstveno utemeljen narativ.

Perplexity Pro je odigrao nezamjenjivu ulogu u validaciji izvora i faktografskoj provjeri. Njegova sposobnost pretraživanja akademskih baza podataka i pružanja preciznih, ažuriranih referenci osigurala je da se rad temelji na najnovijim i najrelevantnijim znanstvenim spoznajama, uključujući i praćenje statusa preprint studija.

Deepseek AI je pružio ključnu podršku u finom jezičnom i stilskom poliranju teksta, osiguravajući da znanstvena terminologija bude precizna i da je cjelokupni ton rada u skladu s visokim akademskim standardima. Njegova sposobnost analize nijansi i predlaganja alternativnih formulacija doprinijela je jasnoći i čitljivosti rada.

Kombinacija ovih alata omogućila je autoru da se usredotoči na kritičku analizu i sintezu, dok su tehnički i istraživački zahtjevni zadaci bili značajno olakšani.

Literatura

Arboleda, G., Morales, L. C., Benítez, B., & Arboleda, H. (2009). Regulation of ceramide-induced neuronal death: Cell metabolism meets neurodegeneration. *Brain Research Reviews*, 59(2), 333-346. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2008.10.001>

Belanger, M., Allaman, I., & Magistretti, P. J. (2011). Brain energy metabolism: Focus on astrocyte-neuron metabolic cooperation. *Cell Metabolism*, 14(6), 724-738. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2011.08.016>

Dobson, C. M., et al. (2024). α -Synuclein acts as a cholesteryl-ester sensor on lipid droplets [Preprint]. bioRxiv. <https://doi.org/10.1101/2024.06.19.599670>

Farmer, K. M., Torres-Odio, S., & Kerman, I. A. (2020). The role of lipid metabolism in the progression of Alzheimer's disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(24), 9729. <https://doi.org/10.3390/ijms21249729>

Fisette, A., Tobin, S., Décarie-Spain, L., Bouyakdan, K., Peyot, M. L., Madiraju, S. R. M., ... & Alquier, T. (2016). α/β -Hydrolase domain 6 in the ventromedial hypothalamus controls energy metabolism flexibility. *Cell Reports*, 17(4), 1217-1226. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.10.004>

Henderson, S. T., Vogel, J. L., Barr, L. J., Garvin, F., Jones, J. J., & Costantini, L. C. (2009). Study of the ketogenic agent AC-1202 in mild to moderate Alzheimer's disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Nutrition & Metabolism*, 6, 31. <https://doi.org/10.1186/1743-7075-6-31>

Ioannou, M. S., Jackson, J., Sheu, S. H., Chang, C. L., Weigel, A. V., ... & Cagnetta, R. (2019). Neuron-astrocyte metabolic coupling protects against activity-induced fatty acid toxicity. *Cell*, 177(6), 1522-1535.e20. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.04.001>

Ioannou, M. S., Jackson, J., Sheu, S. H., Chang, C. L., & Cagnetta, R. (2021). Lipid droplets in the nervous system. *Journal of Cell Biology*, 220(7), e202102136. <https://doi.org/10.1083/jcb.202102136>

Kumar, M. C., Das, S., Shome, A., Liu, J., Wang, C., Samimi, A., Hoff, K. E., Birtwistle, M. R., Tasset, I., Singh, R., Ryan, T. A., & Ding, J. B. (2024). The DDHD2-STXBP1 interaction mediates long-term memory via generation of saturated free fatty acids. *The EMBO Journal*, 43(3), 437-462. <https://doi.org/10.1038/s44318-024-00030-7>

Kumar, M. C., Shome, A., Tasset, I., Liu, J., Das, N. K., Siddiqui, T. J., Ding, J. B., & Ryan, T. A. (2022). Neuron-specific fatty acid oxidation is a physiologic mechanism for cognitive control. *Nature Metabolism*, 4(12), 1664-1680. <https://doi.org/10.1038/s42255-022-00693-4>

Kummer, M. P., & Heneka, M. T. (2021). PPARs in Alzheimer's disease. *ACS Chemical Neuroscience*, 12(17), 3103-3113. <https://doi.org/10.1021/acschemneuro.1c00516>

López, M., Nogueiras, R., & Tena-Sempere, M. (2020). CPT1C: a neuronal sensor of lipid availability. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 31(11), 785-797. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2020.06.009>

Marschallinger, J., et al. (2020). Lipid-droplet-accumulating microglia represent a dysfunctional and

proinflammatory state in the aging brain. *Nature Neuroscience*, 23, 194–208. <https://doi.org/10.1038/s41593-019-0566-1>

Nguyen, T. B., Louie, S. M., & Zha, X. (2022). Lipid droplet-lysosome contact and lipophagy. *Cell Death & Differentiation*, 29(2), 275–284. <https://doi.org/10.1038/s41419-022-04593-3>

Ramírez, S., Martins, L., Jacas, J., Carrasco, P., Pozo, M., ... & Villarroja, F. (2013). CPT1C is localized in endoplasmic reticulum of neurons and has carnitine palmitoyltransferase activity. *Journal of Biological Chemistry*, 288(38), 27347–27357. <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.488240>

Schönfeld, P., & Reiser, G. (2013). Why does brain metabolism not favor burning of fatty acids to provide energy? Reflections on disadvantages of the use of free fatty acids as fuel for brain. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 33(10), 1493–1499. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2013.128>

Schönfeld, P., & Reiser, G. (2017). Brain energy metabolism: A truly glial-neuronal unit. *Journal of Neurochemistry*, 141(4), 481–483. <https://doi.org/10.1111/jnc.14013>

Takahashi, S., Ageta-Ishihara, N., & Itoh, K. (2023). Loss of fatty acid degradation by astrocytic mitochondria triggers neuronal damage. *bioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2023.05.10.540212>

Tawbeh, A., Gondcaille, C., Saih, F. E., Raas, Q., Loichot, D., Hamon, Y., ... & Savary, S. (2023). Impaired peroxisomal beta-oxidation in microglia triggers oxidative stress and impacts neurons and oligodendrocytes. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 16, 1299314. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2023.1299314>

Tesson, C., Nawara, M., Salih, M. A., Wolf, N. I., Tsaousidou, M., Schüle, R., ... & Stevanin, G. (2012). Alteration of a single enzyme in fatty acid metabolism results in a new form of hereditary spastic paraplegia (SPG54). *Brain*, 135(11), 3289–3301. <https://doi.org/10.1093/brain/aws254>

van der Eijk, K., Vester, A., & van der Kant, R. (2023). The role of lipid droplets in α -synuclein-associated neurodegeneration. *Frontiers in Neuroscience*, 17, 1145107. <https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1145107>

Wei, S., Oses-Prieto, J. A., Burlingame, A. L., & Rensing, N. (2021). The regulatory role of lipophagy in central nervous system diseases. *Cell Death Discovery*, 9, 229. <https://doi.org/10.1038/s41420-023-01504-z>

Zhou, J., Bose, R., Allen, P. D., & Huang, C. L. H. (2023). CerS6-dependent ceramide synthesis in hypothalamic neurons promotes lipotoxicity and insulin resistance. *Nature Communications*, 14, 7677. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-42595-7>

Zhou, X., et al. (2024). Loss of neuronal lysosomal acid lipase drives amyloid pathology in Alzheimer's disease [Preprint]. *bioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2024.06.09.596693>