

# 多不饱和脂肪酸在帕金森病中的作用机制研究进展

杨丽<sup>1</sup>, 杨琰琰<sup>2</sup>, 朱丹<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>重庆医科大学附属第一医院神经内科, 重庆

<sup>2</sup>中国人民解放军陆军第九五八医院预防保健科, 重庆

收稿日期: 2026年3月3日; 录用日期: 2026年3月26日; 发布日期: 2026年4月7日

## 摘要

帕金森病(PD)传统上被视为以 $\alpha$ -突触核蛋白( $\alpha$ -syn)错误折叠为核心的蛋白病, 但越来越多证据表明脂质代谢异常可能在疾病发生中发挥关键作用。多不饱和脂肪酸(PUFAs)作为神经膜的重要组成成分, 既可通过调节膜微环境促进 $\alpha$ -syn构象改变和脂质过氧化放大环路, 又可通过抗炎、抗氧化及神经营养支持机制发挥神经保护作用。脂质过氧化产物如4-羟基壬烯醛(4-HNE)可共价修饰 $\alpha$ -syn并增强其毒性寡聚化, 而 $\omega$ -3脂肪酸在特定条件下则可激活NRF2及神经营养通路。然而, DHA在部分模型中亦促进 $\alpha$ -syn寡聚化, 提示脂肪酸在PD中具有情境依赖性和“双刃剑效应”。本文系统整合脂肪酸- $\alpha$ -syn相互作用、脂质过氧化放大机制及线粒体-炎症交互环路的最新研究进展, 提出脂质代谢异常可能构成PD病理放大轴, 并探讨其作为干预靶点的潜在价值。

## 关键词

帕金森病, 多不饱和脂肪酸,  $\omega$ -3脂肪酸,  $\omega$ -6脂肪酸

# Research Progress on the Mechanisms of Polyunsaturated Fatty Acids in Parkinson's Disease

Li Yang<sup>1</sup>, Yancheng Yang<sup>2</sup>, Dan Zhu<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

<sup>2</sup>Department of Preventive Health Care, The 958th Hospital of the PLA Army, Chongqing

\*通讯作者。

文章引用: 杨丽, 杨琰琰, 朱丹. 多不饱和脂肪酸在帕金森病中的作用机制研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(4): 1524-1531. DOI: 10.12677/acm.2026.1641387

## Abstract

Emerging evidence suggests that Parkinson's disease (PD) may not solely represent a proteinopathy but also involve lipid metabolic dysregulation. Polyunsaturated fatty acids (PUFAs), as essential membrane components, exert dual effects in PD pathogenesis. On one hand, their high susceptibility to peroxidation promotes lipid-derived reactive aldehydes such as 4-hydroxynonenal (4-HNE), which covalently modify  $\alpha$ -synuclein ( $\alpha$ -syn) and enhance toxic oligomerization, thereby contributing to mitochondrial dysfunction and oxidative stress amplification. On the other hand, omega-3 fatty acids, including DHA and EPA, may activate NRF2 signaling, upregulate neurotrophic factors, and attenuate neuroinflammation. The context-dependent interplay between oxidative environment, fatty acid composition, and  $\alpha$ -syn aggregation suggests a bidirectional regulatory mechanism. This review proposes a lipid peroxidation- $\alpha$ -syn-mitochondrial dysfunction amplification axis and discusses its therapeutic implications in PD.

## Keywords

Parkinson's Disease, Polyunsaturated Fatty Acids, Omega-3 Fatty Acids, Omega-6 Fatty Acids

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种常见的神经退行性疾病,患病率仅次于阿尔茨海默病,该病的病理特征主要为黑质致密部多巴胺能神经元进行性丧失以及 $\alpha$ -突触核蛋白( $\alpha$ -synuclein,  $\alpha$ -syn)异常聚集形成路易小体[1][2]。传统观点认为,PD是一种典型的“蛋白病”(proteinopathy),其核心机制围绕 $\alpha$ -syn错误折叠、寡聚体形成及纤维化沉积展开[3]。然而,单纯从蛋白异常角度难以完全解释疾病进展的复杂性以及代谢因素、环境因素对发病风险的影响[1]。

近年来,脂质组学和分子神经生物学研究不断揭示脂质代谢异常在PD发病机制中的重要作用[4]。脑组织富含脂质,其中多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acids, PUFAs)是神经膜的重要组成成分,参与维持膜流动性、突触可塑性及信号转导[5]。越来越多证据表明,脂肪酸组成改变[4]、脂质过氧化增强[6][7]以及脂肪酸与 $\alpha$ -syn相互作用异常[8]-[10],均可能参与神经毒性放大过程。有学者提出,PD不仅是一种蛋白异常疾病,更可能是一种脂质病(lipidopathy)[11],脂肪酸代谢失衡可能构成PD病理过程中的关键环节。

值得注意的是,PUFAs尤其是 $\omega$ -3脂肪酸在部分研究中被证实具有神经保护作用[12][13],但在另一些模型中却促进 $\alpha$ -syn聚集[8]-[10],呈现明显的双重效应。因此,PUFAs在PD中的作用并非单向,而可能呈现双向调节特征。明确脂肪酸在PD中的真实作用及其分子机制,对于深入理解疾病进展及制定精准干预策略具有重要意义。

本文围绕脂肪酸代谢特点、脂肪酸与 $\alpha$ -syn相互作用机制、脂质过氧化放大环路及神经保护效应等方面进行系统综述。

## 文献来源与筛选方法

本研究通过检索PubMed数据库,检索关键词包括“Parkinson's disease”“polyunsaturated fatty acids”

“lipid peroxidation”等，筛选近 15 年相关研究文献进行整理分析。

## 2. 脂肪酸在脑内的代谢特点及生理功能

脑组织脂质含量约占干重的 50% 以上，其中 PUFAs 是神经膜磷脂的重要组成成分[5]。根据第一个双键距甲基端的位置不同，PUFAs 主要分为  $\omega$ -3 和  $\omega$ -6 两类。二十碳五烯酸(eicosapentaenoic acid, EPA)和二十二碳六烯酸(docosahexaenoic acid, DHA)为典型的  $\omega$ -3 脂肪酸，花生四烯酸(arachidonic acid, AA)为主要的  $\omega$ -6 脂肪酸[5]。

脑内脂肪酸主要来源于外周循环供给，其比例直接影响膜流动性和突触结构稳定性[5] [14]。DHA 高度富集于神经元突触膜中，对维持膜柔韧性和受体功能具有重要作用[14]。脂肪酸的不饱和程度越高，膜流动性越强，但同时也更易发生氧化反应[6] [14]。

$\alpha$ -syn 是一种具有脂质结合能力的可溶性蛋白，其 N 端区域可与带负电荷的磷脂头基及脂肪酸侧链结合[2]。在结合膜后， $\alpha$ -syn 由“无序结构”转变为  $\alpha$ -螺旋结构。脂肪酸链长度及不饱和程度改变可影响膜曲率及脂质微环境[14]，从而调控  $\alpha$ -syn 的构象稳定性及其从单体向寡聚体的转变[8]-[10]。因此，脂肪酸不仅是膜结构成分，更是调控  $\alpha$ -syn 生物学行为的重要因子。

## 3. 脂肪酸促进 $\alpha$ -syn 病理聚集的机制

### 3.1. 脂肪酸调控 $\alpha$ -syn 构象与寡聚化

体外实验及细胞模型均显示，PUFAs 可显著促进  $\alpha$ -syn 形成可溶性寡聚体[8] [9]。与饱和脂肪酸相比，DHA 等高不饱和脂肪酸更易诱导  $\alpha$ -syn 构象改变[8] [9]。PUFAs 通过改变膜微环境，使  $\alpha$ -syn 更易从单体状态转变为  $\beta$ -折叠结构，从而加速寡聚体形成[2]。

此外，部分研究提示 DHA 可能通过激活核受体(如 RXR/PPAR $\gamma$ )参与转录调控，间接影响  $\alpha$ -syn 表达及聚集过程[15]。这说明脂肪酸既可通过物理化学作用改变膜性质，也可能通过信号通路参与病理调控。

### 3.2. 脂质过氧化修饰 $\alpha$ -syn

PUFAs 由于含有多个双键，极易发生脂质过氧化反应[6]。在氧化应激条件下，PUFAs 可生成 4-羟基壬烯醛(4-HNE)、丙二醛等活性醛类物质[6] [7]。这些产物能够与  $\alpha$ -syn 赖氨酸残基发生共价结合，促进其形成具有较强神经毒性的寡聚体[8]。

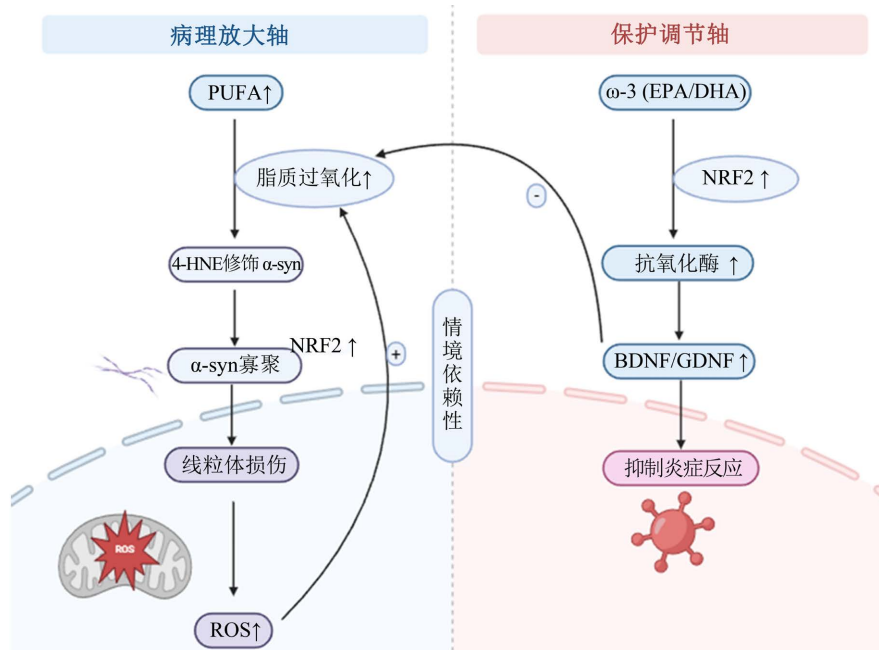
脂质过氧化不仅修饰  $\alpha$ -syn，还可影响蛋白降解系统及线粒体功能，加重细胞损伤[6] [14] [16] [17]，提示其在疾病进展中可能发挥放大作用。

### 3.3. 多巴胺 - 脂肪酸交叉毒性机制

PD 的核心病理涉及多巴胺代谢异常。多巴胺在氧化过程中可生成多巴醌等活性中间体[18]。研究表明，PUFA 过氧化产物可与多巴胺发生反应形成脂肪酸 - 多巴胺加合物，这些复合物具有显著的线粒体毒性[19]。

脂肪酸异常与多巴胺氧化协同作用，形成氧化应激恶性循环，即：PUFA 增加 $\rightarrow$ 过氧化增强 $\rightarrow$  $\alpha$ -syn 修饰与多巴胺加合 $\rightarrow$ 线粒体损伤 $\rightarrow$ ROS 进一步升高[20]。该机制可能参与 PD 进展中的氧化应激放大过程[6] [7]。

综上所述，PUFAs 通过改变膜微环境、增强脂质过氧化并放大多巴胺氧化反应，形成一个“脂质过氧化- $\alpha$ -syn 构象转变 - 线粒体功能障碍”的正反馈放大轴，从而促进病理聚集及神经退行性进展[6] [9] [11] [18]。为更直观地展示该正反馈放大轴及  $\omega$ -3 脂肪酸的情境依赖性调节作用，其整合机制示意图见图 1。



**Figure 1.** Dual effects of polyunsaturated fatty acids in Parkinson's disease  
**图 1.** 多不饱和脂肪酸在帕金森病中的双重作用机制示意图

## 4. $\omega$ -3 脂肪酸的神经保护作用

尽管脂肪酸可促进病理聚集，但大量研究亦证实  $\omega$ -3 脂肪酸具有神经保护效应[21]。

### 4.1. 神经营养因子调控

DHA 和 EPA 可上调脑源性神经营养因子(BDNF)和胶质源性神经营养因子(GDNF)表达，增强神经元存活能力[22]。在神经毒性模型中， $\omega$ -3 补充可减轻神经元凋亡并改善行为表现[10]。

有研究显示 EPA 可能通过表观遗传机制调控神经营养因子表达，其作用在某些模型中优于 DHA [13]，提示不同亚型脂肪酸在神经保护中的功能存在差异。

### 4.2. 抗炎与免疫调节

神经炎症是 PD 进展的重要驱动因素[23]。 $\omega$ -3 脂肪酸可调节微胶质细胞活化状态，减少炎症因子(如 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ )释放[20]。同时， $\omega$ -3 脂肪酸可增加调节性 T 细胞(Treg)比例，抑制过度免疫反应，从而减轻神经炎症[9]。

### 4.3. 抗氧化与 NRF2 通路激活

$\omega$ -3 脂肪酸可激活 KEAP1/NRF2 信号通路，上调抗氧化酶如 NQO1、HO-1 表达[15]，降低脂质过氧化水平，缓解氧化应激损伤[24]。通过增强内源性抗氧化能力， $\omega$ -3 脂肪酸在一定程度上可对抗 PUFA 过氧化带来的负面影响。

## 5. 脂肪酸代谢与线粒体功能障碍

线粒体功能障碍被认为是 PD 发生和进展的重要病理基础[18]。脂肪酸代谢异常可影响线粒体脂质稳态与氧化代谢过程，伴随能量生成障碍及 ROS 水平升高[22] [25] [26]。PD 相关基因如 Parkin 不仅参与线粒体自噬，还参与脂肪酸摄取及代谢调控[25]。

脂肪酸代谢失衡可加剧线粒体损伤, 而线粒体功能异常又会增强氧化应激, 促进脂质过氧化, 形成双向促进机制[24]。由此可见, 脂肪酸代谢与线粒体稳态之间存在密切交互。脂肪酸代谢异常不仅是氧化应激的结果, 更可能作为线粒体损伤的前驱因素, 通过影响心磷脂组成、脂酰辅酶 A 代谢及脂质 ROS 生成参与细胞能量稳态失衡[6] [22] [26]。

近年来, 越来越多研究提示脂质过氧化依赖性细胞死亡——铁死亡(ferroptosis)可能在 PD 中发挥重要作用[27] [28]。ACSL4 作为 PUFA 酯化的关键酶, 可促进含 PUFA 磷脂的形成, 从而增强脂质 ROS 生成并诱导铁死亡过程[26]。PD 模型中 ACSL4 表达上调及其抑制可减轻神经元损伤, 提示 PUFA 代谢异常可能通过铁死亡途径参与神经退行性改变[26]。

## 6. 脂肪酸的“双刃剑效应”及争议

尽管  $\omega$ -3 脂肪酸在多数研究中表现出神经保护作用[21], 但 DHA 在某些实验条件下亦可促进  $\alpha$ -syn 寡聚化[8]-[10]。该现象提示脂肪酸在 PD 中的作用具有情境依赖性。其双向效应可能与剂量、氧化环境及脂肪酸组成比例等因素有关[7]。

与单一脂肪酸补充不同, 越来越多研究强调整体脂肪酸谱及 n-3/n-6 比例的系统平衡对神经炎症及氧化应激状态具有决定性影响。n-6 脂肪酸代谢产物多参与促炎反应, 而 n-3 脂肪酸可生成抗炎性脂质介质, 如 resolvins 和 protectins。因此, 脂肪酸比例失衡可能通过调节炎症微环境改变  $\alpha$ -syn 相关病理进程。进一步而言,  $\omega$ -3/ $\omega$ -6 比例失衡所反映的并不仅是脂肪酸总量的变化, 更是下游脂质代谢介质的重塑[29]。 $\omega$ -6 来源的花生四烯酸(AA)在炎症刺激下可由磷脂酶 A2 释放, 并进一步经环氧化酶(COX)和 5-脂氧合酶(5-LOX)通路生成前列腺素和白三烯等脂质介质[29] [30]。已有研究表明, 前列腺素 E2 (PGE2) 相关 EP2 信号可促进小胶质细胞活化, 并增强  $\alpha$ -syn 介导的神经毒性[29]。白三烯通路则可通过放大炎症趋化、胶质细胞激活及氧化应激反应, 参与  $\alpha$ -突触核蛋白相关病理过程[30]。相对地,  $\omega$ -3 来源的 EPA 和 DHA 可进一步生成 resolvins、protectins 等专一性炎症消退介质(specialized pro-resolving mediators, SPMs) [31] [32]。这类介质的作用并非单纯抑制炎症, 而是促进炎症消退并恢复组织稳态[32]。在 PD 模型中, resolvin D1 已被证实可减轻中枢及外周炎症, 并改善早期神经元功能障碍和运动异常[31]。因此, PD 相关脂质失衡的本质, 可能不仅表现为“促炎/抗炎”失衡, 更体现为“炎症启动 - 炎症消退”程序之间的耦联失调[31] [32]。

综合现有研究证据, 脂肪酸代谢异常可能通过构建一个“脂质过氧化- $\alpha$ -syn-线粒体功能障碍”正反馈环路参与 PD 进展。该环路以 PUFA 氧化易感性为起点[6], 通过脂质过氧化产物修饰  $\alpha$ -syn 并增强其聚集毒性[7]-[9], 继而诱发线粒体损伤与 ROS 积累[18], 进一步放大脂质过氧化反应, 形成病理自我强化网络[11]。除 PUFA 比例失衡外, 高饱和脂肪酸饮食也可能通过改变肠道菌群及相关炎症环境影响 PD 的发生发展[33]。

## 7. 未来研究方向与临床启示

未来研究应重点关注以下方面: 1) 利用脂质组学技术寻找 PD 相关脂肪酸生物标志物; 2) 探索抑制脂质过氧化的新策略, 如同位素强化 PUFA; 3) 明确 EPA 与 DHA 在不同阶段 PD 中的差异性作用; 4) 基于脂肪酸代谢调控的个体化营养干预策略; 5) 基于脂质组学分型识别 PD 亚型, 并探索个体化脂肪酸代谢干预策略。不同患者脂质代谢谱存在显著差异, 结合脂质组学与遗传背景分析, 可能有助于构建精准营养干预模型。然而, 个体化营养干预从理论走向临床应用, 仍面临重要的药代动力学障碍[34]-[36]。首先, 外周补充的  $\omega$ -3 脂肪酸并不等同于脑内有效暴露[34]-[36]。研究显示, 血脑屏障内皮细胞上的 MFSD2A 是 DHA 入脑的重要转运蛋白[34]。该转运过程优先依赖溶血磷脂酰胆碱(lysophosphatidylcholine,

LPC)形式的 DHA, 而非游离 DHA [34]-[36]。因此, 常见鱼油或甘油三酯型补充剂即使提升外周脂肪酸水平, 也未必能够同步提高脑内 DHA 的实际累积[35] [36]。其次, PD 患者可能同时存在肠道吸收差异、血脑屏障完整性改变、氧化应激背景差异及合并用药影响, 这些因素均可能改变脂肪酸的脑内可及性和最终疗效[34]-[36]。由此可见, 未来个体化脂肪酸干预策略不仅要关注摄入剂量, 还应综合考虑脂肪酸剂型、递送载体、治疗时机、持续时间以及外周 - 中枢生物标志物的联合监测, 避免仅依据血浆水平推断脑内真实效应[34]-[36]。

## 8. 结语

综上所述, 脂肪酸代谢异常可能通过构建“脂质过氧化- $\alpha$ -syn-线粒体功能障碍”放大环路参与 PD 病理进展, 而  $\omega$ -3 脂肪酸在不同氧化背景下可能发挥情境依赖性调节作用[15] [21]。脂质代谢失衡或许是连接蛋白病与代谢异常的关键桥梁。同时, 脂肪酸干预的临床转化仍受血脑屏障转运效率、递送载体差异及脑内有效浓度累积不足等因素限制[34]-[36]。未来研究需明确不同脂肪酸亚型、剂量及氧化状态对疾病不同阶段的影响, 并将机制研究与药代动力学优化相结合, 从而为个体化营养干预及代谢靶向治疗策略提供理论基础。

## 参考文献

- [1] Bloem, B.R., Okun, M.S. and Klein, C. (2021) Parkinson's Disease. *The Lancet*, **397**, 2284-2303. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)00218-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00218-x)
- [2] Beal, M.F., Chiluwal, J., Calingasan, N.Y., Milne, G.L., Shchepinov, M.S. and Tapias, V. (2020) Isotope-Reinforced Polyunsaturated Fatty Acids Improve Parkinson's Disease-Like Phenotype in Rats Overexpressing  $\alpha$ -Synuclein. *Acta Neuropathologica Communications*, **8**, Article No. 220. <https://doi.org/10.1186/s40478-020-01090-6>
- [3] Goedert, M., Spillantini, M.G., Del Tredici, K. and Braak, H. (2013) 100 Years of Lewy Pathology. *Nature Reviews Neurology*, **9**, 13-24. <https://doi.org/10.1038/nrneuro.2012.242>
- [4] Hu, L., Huang, Y.J., Wei, Y.D., Li, T., et al. (2024) Plasma Metabolomics Profiles Indicate Sex Differences of Lipid Metabolism in Patients with Parkinson's Disease. *Scientific Reports*, **14**, Article No. 31262. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-82674-3>
- [5] Bazinet, R.P. and Layé, S. (2014) Polyunsaturated Fatty Acids and Their Metabolites in Brain Function and Disease. *Nature Reviews Neuroscience*, **15**, 771-785. <https://doi.org/10.1038/nrn3820>
- [6] Yin, H., Xu, L. and Porter, N.A. (2011) Free Radical Lipid Peroxidation: Mechanisms and Analysis. *Chemical Reviews*, **111**, 5944-5972. <https://doi.org/10.1021/cr200084z>
- [7] Shamoto-Nagai, M., Hisaka, S., Naoi, M. and Maruyama, W. (2018) Modification of  $\alpha$ -Synuclein by Lipid Peroxidation Products Derived from Polyunsaturated Fatty Acids Promotes Toxic Oligomerization: Its Relevance to Parkinson Disease. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, **62**, 207-212. <https://doi.org/10.3164/jcfn.18-25>
- [8] Assayag, K., Yakunin, E., Loeb, V., Selkoe, D.J. and Sharon, R. (2007) Polyunsaturated Fatty Acids Induce  $\alpha$ -Synuclein-Related Pathogenic Changes in Neuronal Cells. *The American Journal of Pathology*, **171**, 2000-2011. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2007.070373>
- [9] Matveyenka, M., Zhaliyazka, K. and Kourouski, D. (2023) Unsaturated Fatty Acids Uniquely Alter Aggregation Rate of  $\alpha$ -Synuclein and Insulin and Change the Secondary Structure and Toxicity of Amyloid Aggregates Formed in Their Presence. *The FASEB Journal*, **37**, e22972. <https://doi.org/10.1096/fj.202300003r>
- [10] Yakunin, E., Loeb, V., Kisos, H., Biala, Y., Yehuda, S., Yaari, Y., et al. (2011)  $\alpha$ -Synuclein Neuropathology Is Controlled by Nuclear Hormone Receptors and Enhanced by Docosahexaenoic Acid in a Mouse Model for Parkinson's Disease. *Brain Pathology*, **22**, 280-294. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.2011.00530.x>
- [11] Fanning, S., Selkoe, D. and Dettmer, U. (2020) Parkinson's Disease: Proteinopathy or Lipidopathy? *npj Parkinson's Disease*, **6**, Article No. 3. <https://doi.org/10.1038/s41531-019-0103-7>
- [12] Mischley, L.K., Farahnik, J., Mantay, L., Punzi, J., Szampruch, K., Ferguson, T., et al. (2023) Parkinson Symptom Severity and Use of Nutraceuticals. *Nutrients*, **15**, Article 802. <https://doi.org/10.3390/nu15040802>
- [13] Filafarro, M., Avallone, R., Rustichelli, C. and Vitale, G. (2024) Characterization of Walnut Oil and Evaluation of Its Neuroprotective Effects in an *in Vitro* Model of Parkinson's Disease. *Molecules*, **29**, Article 5718. <https://doi.org/10.3390/molecules29235718>

- [14] Stillwell, W. and Wassall, S.R. (2003) Docosahexaenoic Acid: Membrane Properties of a Unique Fatty Acid. *Chemistry and Physics of Lipids*, **126**, 1-27. [https://doi.org/10.1016/s0009-3084\(03\)00101-4](https://doi.org/10.1016/s0009-3084(03)00101-4)
- [15] Ceccarini, M.R., Ceccarelli, V., Codini, M., Fettucciari, K., Calvitti, M., Cataldi, S., *et al.* (2022) The Polyunsaturated Fatty Acid EPA, but Not DHA, Enhances Neurotrophic Factor Expression through Epigenetic Mechanisms and Protects against Parkinsonian Neuronal Cell Death. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 16176. <https://doi.org/10.3390/ijms232416176>
- [16] Dexter, D.T., Wells, F.R., Lee, A.J., Agid, F., Agid, Y., Jenner, P., *et al.* (1989) Increased Nigral Iron Content and Alterations in Other Metal Ions Occurring in Brain in Parkinson's Disease. *Journal of Neurochemistry*, **52**, 1830-1836. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1989.tb07264.x>
- [17] Barros, A.S., Crispim, R.Y.G., Cavalcanti, J.U., Souza, R.B., Lemos, J.C., Cristino Filho, G., *et al.* (2017) Impact of the Chronic Omega-3 Fatty Acids Supplementation in Hemiparkinsonism Model Induced by 6-Hydroxydopamine in Rats. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, **120**, 523-531. <https://doi.org/10.1111/bcpt.12713>
- [18] Hastings, T.G. (2009) The Role of Dopamine Oxidation in Mitochondrial Dysfunction: Implications for Parkinson's Disease. *Journal of Bioenergetics and Biomembranes*, **41**, 469-472. <https://doi.org/10.1007/s10863-009-9257-z>
- [19] Burbulla, L.F., Song, P., Mazzulli, J.R., Zampese, E., Wong, Y.C., Jeon, S., *et al.* (2017) Dopamine Oxidation Mediates Mitochondrial and Lysosomal Dysfunction in Parkinson's Disease. *Science*, **357**, 1255-1261. <https://doi.org/10.1126/science.aam9080>
- [20] Hatton, S.L. and Pandey, M.K. (2022) Fat and Protein Combat Triggers Immunological Weapons of Innate and Adaptive Immune Systems to Launch Neuroinflammation in Parkinson's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 1089. <https://doi.org/10.3390/ijms23031089>
- [21] Alves, B.D.S., Schimith, L.E., da Cunha, A.B., Dora, C.L. and Hort, M.A. (2024) Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Parkinson's Disease: A Systematic Review of Animal Studies. *Journal of Neurochemistry*, **168**, 1655-1683. <https://doi.org/10.1111/jnc.16154>
- [22] Kim, K.Y. and Sack, M.N. (2012) Parkin in the Regulation of Fat Uptake and Mitochondrial Biology: Emerging Links in the Patho-Physiology of Parkinson's Disease. *Current Opinion in Lipidology*, **23**, 201-205. <https://doi.org/10.1097/mol.0b013e328352dc5d>
- [23] Hirsch, E.C. and Hunot, S. (2009) Neuroinflammation in Parkinson's Disease: A Target for Neuroprotection? *The Lancet Neurology*, **8**, 382-397. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(09\)70062-6](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(09)70062-6)
- [24] Augustin, A., Guennec, A.L., Umamahesan, C., Kendler-Rhodes, A., Tucker, R.M., Chekmeneva, E., *et al.* (2023) Faecal Metabolite Deficit, Gut Inflammation and Diet in Parkinson's Disease: Integrative Analysis Indicates Inflammatory Response Syndrome. *Clinical and Translational Medicine*, **13**, e1152. <https://doi.org/10.1002/ctm2.1152>
- [25] Adom, M.A., Hahn, W.N., McCaffery, T.D., Moors, T.E., Zhang, X., Svenningsson, P., *et al.* (2024) Reducing the Lipase LIPE in Mutant  $\alpha$ -Synuclein Mice Improves Parkinson-Like Deficits and Reveals Sex Differences in Fatty Acid Metabolism. *Neurobiology of Disease*, **199**, Article 106593. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2024.106593>
- [26] Tang, F., Zhou, L.Y., Li, P., Jiao, L.L., *et al.* (2023) Inhibition of ACSL4 Alleviates Parkinsonism Phenotypes by Reduction of Lipid Reactive Oxygen Species. *Neurotherapeutics*, **20**, 1154-1166. <https://doi.org/10.1007/s13311-023-01382-4>
- [27] Stockwell, B.R., Friedmann Angeli, J.P., Bayir, H., Bush, A.I., Conrad, M., Dixon, S.J., *et al.* (2017) Ferroptosis: A Regulated Cell Death Nexus Linking Metabolism, Redox Biology, and Disease. *Cell*, **171**, 273-285. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.09.021>
- [28] Do Van, B., Gouel, F., Jonneaux, A., Timmerman, K., Gelé, P., Pétrault, M., *et al.* (2016) Ferroptosis, a Newly Characterized Form of Cell Death in Parkinson's Disease That Is Regulated by PKC. *Neurobiology of Disease*, **94**, 169-178. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2016.05.011>
- [29] Jin, J., Shie, F., Liu, J., Wang, Y., Davis, J., Schantz, A.M., *et al.* (2007) Prostaglandin E2 Receptor Subtype 2 (EP2) Regulates Microglial Activation and Associated Neurotoxicity Induced by Aggregated  $\alpha$ -Synuclein. *Journal of Neuroinflammation*, **4**, Article No. 2. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-4-2>
- [30] Strempl, K., Unger, M.S., Flunkert, S., Trost, A., Reitsamer, H.A., Hutter-Paier, B., *et al.* (2022) Leukotriene Signaling as a Target in  $\alpha$ -Synucleinopathies. *Biomolecules*, **12**, Article 346. <https://doi.org/10.3390/biom12030346>
- [31] Krashia, P., Cordella, A., Nobili, A., La Barbera, L., Federici, M., Leuti, A., *et al.* (2019) Blunting Neuroinflammation with Resolvin D1 Prevents Early Pathology in a Rat Model of Parkinson's Disease. *Nature Communications*, **10**, Article No. 4725. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12538-2>
- [32] Tiberi, M. and Chiurchiù, V. (2021) Specialized Pro-Resolving Lipid Mediators and Glial Cells: Emerging Candidates for Brain Homeostasis and Repair. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, **15**, Article 673549. <https://doi.org/10.3389/fncel.2021.673549>

- 
- [33] de Queiroz Cavalcanti, S.A., de Almeida, L.A. and Gasparotto, J. (2023) Effects of a High Saturated Fatty Acid Diet on the Intestinal Microbiota Modification and Associated Impacts on Parkinson's Disease Development. *Journal of Neuroimmunology*, **382**, Article 578171. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2023.578171>
- [34] Nguyen, L.N., Ma, D., Shui, G., Wong, P., Cazenave-Gassiot, A., Zhang, X., *et al.* (2014) Mfsd2a Is a Transporter for the Essential Omega-3 Fatty Acid Docosahexaenoic Acid. *Nature*, **509**, 503-506. <https://doi.org/10.1038/nature13241>
- [35] Sugasini, D., Yalagala, P.C.R., Goggin, A., Tai, L.M. and Subbaiah, P.V. (2019) Enrichment of Brain Docosahexaenoic Acid (DHA) Is Highly Dependent Upon the Molecular Carrier of Dietary DHA: Lysophosphatidylcholine Is More Efficient than Either Phosphatidylcholine or Triacylglycerol. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, **74**, Article 108231. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2019.108231>
- [36] Sugasini, D., Thomas, R., Yalagala, P.C.R., Tai, L.M. and Subbaiah, P.V. (2017) Dietary Docosahexaenoic Acid (DHA) as Lysophosphatidylcholine, but Not as Free Acid, Enriches Brain DHA and Improves Memory in Adult Mice. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 11263. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-11766-0>