

Cuerpos lipídicos y estrés oxidante

Lipid droplets and oxidative stress

Norma Serrano-García, Marisol Orozco-Ibarra^{1*}

Fecha de recepción: 28 de enero de 2022

Fecha de aceptación: 14 de abril de 2022

Resumen - El estrés oxidante es una característica del daño celular en diversas enfermedades, ya que uno de sus principales efectos es la peroxidación de lípidos, con la consecuente generación de aldehídos y cetonas tóxicas. Por su parte, los cuerpos lipídicos son organelos celulares ubicuos y altamente conservados que se encargan de almacenar lípidos neutros. La relevancia funcional del almacenamiento de lípidos depende del estado fisiológico y del tipo celular, ya que se ha demostrado que la formación de cuerpos lipídicos depende de factores como el estado nutricional o el estrés celular. Aunque los cuerpos lipídicos se localizan predominantemente en el tejido adiposo, también se encuentran en muchos otros tejidos, como el nervioso, el cardíaco, y el hepático, entre otros, en los que cumplen con una variedad de funciones. En este trabajo presentamos evidencia de la relación que se ha encontrado entre el estrés oxidante y la función de los cuerpos lipídicos.

Palabras claves: Metabolismo de lípidos, organelo celular, adiposomas.

Abstract - Oxidative stress is a characteristic of cell damage in various diseases since one of its primary effects is lipid peroxidation, with the consequent generation of toxic aldehydes and ketones. For their part, lipid droplets are ubiquitous and highly conserved cellular organelles responsible for storing neutral lipids. The functional relevance of lipid storage depends on the physiological state and cell type since it has been shown that the formation of lipid droplets depends on factors such as nutritional status or cellular stress. Although lipid droplets are predominantly located in adipose tissue, they are also found in many other tissues, such as nervous, cardiac, and hepatic, where they fulfill various functions. In this work, we present evidence of the relationship that has been found between oxidative stress and the function of lipid droplets.

Keywords: Lipid metabolism, cell organelle, adiposome.

¹ Laboratorio de Neurobiología Molecular y Celular, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, Av. Insurgentes Sur # 3877, Colonia La Fama, Alcaldía Tlalpan, C. P. 14269, Ciudad de México. *Autora de correspondencia. Correo electrónico: marisol.orozco.ibarra@gmail.com ORCID: 0000-0001-7388-3738

INTRODUCCIÓN

El estrés oxidante se define como el desbalance entre especies reactivas de oxígeno (ERO) y los sistemas antioxidantes, en donde las primeras predominan y promueven daño a las macromoléculas: lípidos, proteínas y ácidos nucleicos; dicho daño puede deteriorar las funciones celulares e incluso desencadenar procesos de muerte. El estrés oxidante contribuye a la patogénesis de una amplia variedad de enfermedades humanas, como enfermedades inflamatorias, neurodegenerativas, cardiovasculares, diabetes y cáncer.

La generación de ERO ocurre principalmente a partir de la cadena respiratoria mitocondrial, y en menor grado mediante diversos mecanismos enzimáticos y no enzimáticos. En la mitocondria, el oxígeno se reduce completamente al aceptar cuatro electrones en el complejo IV de la cadena de transporte de electrones. Cuando el oxígeno se oxida sólo en forma parcial, el resultado es la generación de ERO: anión superóxido ($O_2^{\cdot-}$), peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y radical hidroxilo (OH^{\cdot}). Se calcula que del 0.2-2% de los electrones que entran a la cadena de transporte de electrones se desvían hacia la formación de ERO por reducción incompleta del oxígeno (Zhang *et al.*, 2022). El anión superóxido se forma cuando el oxígeno gana un electrón, quedando en forma de radical libre y con una carga negativa; es una molécula que oxida relativamente poco las macromoléculas, pero que sirve como precursor para la formación otras especies oxidantes, como el peroxinitrito ($ONOO^-$) y el H_2O_2 . El H_2O_2 no es un radical libre ya que tiene todos sus electrones apareados, así que también es un agente oxidante poco reactivo; sin embargo, reacciona con el hierro y el cobre en la reacción de Fenton dando lugar a la formación del OH^{\cdot} . Éste es una molécula muy reactiva y su producción es crítica ya que reacciona con todas las macromoléculas del organismo: ácidos nucleicos, proteínas, lípidos y carbohidratos. La célula cuenta con enzimas antioxidantes para eliminar el $O_2^{\cdot-}$ y el H_2O_2 , pero no para eliminar el OH^{\cdot} (Sies *et al.*, 2022).

El primer blanco de daño de las ERO son los lípidos, y posteriormente las proteínas y ADN, lo que en condiciones de estrés oxidante desestabiliza funciones celulares de sobrevivencia, como procesos de señalización, permeabilidad de la membrana, el transporte y gradiente iónico y la fluidez de las membranas (Kodali *et al.*, 2020, p.72).

Así, una de las características distintivas del estrés oxidante es la peroxidación lipídica, especialmente la de los ácidos grasos insaturados presentes en las membranas biológicas, por lo que la abundancia, la identidad y la disponibilidad de los lípidos están estrechamente relacionadas con la magnitud del daño celular ocasionado por el estrés oxidante. En este contexto, es natural la necesidad de entender la dinámica de los organelos encargados de almacenar lípidos, conocidos como cuerpos lipídicos. En el presente trabajo, revisaremos evidencia acerca de las funciones que presentan los cuerpos lipídicos en condiciones de estrés oxidante.

ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DE LOS CUERPOS LIPÍDICOS

Los cuerpos lipídicos se encuentran presentes en todas las células eucariotas, desde bacterias y arqueas hasta las células de los mamíferos, pasando por plantas y hongos. Su función común es almacenar lípidos, lo cual a su vez tiene diversas implicaciones de acuerdo con el organismo, tipo celular y contexto fisiológico. Se han estudiado desde comienzos del siglo XX, y han recibido diversos nombres, como liposomas, cuerpos lipídicos, cuerpos grasos, gotas de lípidos, depósitos de lípidos, inclusiones lipídicas, cuerpos de aceite, esferosomas o adiposomas. Inicialmente, se consideraron sólo sitios de almacenamiento, pero actualmente se les reconoce como verdaderos organelos celulares debido a que poseen una estructura característica formada por proteínas y lípidos, pasan por un

ciclo de vida que incluye biogénesis, maduración, interacciones con otros organelos y recambio, y tienen funciones celulares específicas (Cohen, 2018).

La formación de cuerpos lipídicos ocurre mediante una serie de pasos complejos; empieza cuando los lípidos neutros se sintetizan en el retículo endoplásmico y se van incorporando a estructuras en forma de discos que adquieren poco a poco la forma de esferas y eventualmente brotan desde el retículo endoplásmico hacia el citoplasma, quedando rodeados por una monocapa de fosfolípidos derivados del retículo endoplásmico (Brown, 2001).

Insertadas en la monocapa de fosfolípidos de los cuerpos lipídicos hay varias proteínas cuya función es darles estructura y función, como las perilipinas (Sztalryd y Brasaemle, 2017), caveolinas (Martin y Parton, 2005) y adipofilina (Listenberger y Brown, 2007). En la literatura se encuentran varios trabajos que describen con detalle la biogénesis y dinámica de los cuerpos lipídicos (Pol *et al.*, 2014; Cohen, 2018).

A diferencia de otros organelos celulares, que tienen una bicapa lipídica, los cuerpos lipídicos están delimitados por una monocapa de fosfolípidos, principalmente fosfatidilcolina, fosfatidiletanoamina, y fosfatidilinositol, en la cual están embebidas diversas proteínas y enzimas involucradas en el metabolismo de lípidos y la interacción con el retículo endoplásmico.

Así, su membrana tiene un carácter anfipático que permite generar un interior hidrofóbico en el que se contienen los lípidos neutros. El número y tamaño de estos organelos depende tanto del tipo celular en el que se encuentren como de su contexto fisiológico. En la figura 1 se muestra un esquema general de la estructura de los cuerpos lipídicos, la cual es similar a la de las apolipoproteínas.

Se ha reportado que la composición de lípidos presentes en los cuerpos lipídicos difiere a través de distintos tipos celulares. Por ejemplo, los cuerpos lipídicos de la microglía (células del sistema nervioso) contienen una menor proporción de ésteres de colesterol y esfingomielina que los cuerpos lipídicos del hígado. Por el contrario, la proporción de fosfolípidos y ceramidas es mayor en los cuerpos lipídicos de la microglía que en los del hígado (Marschallinger *et al.*, 2020).

Así, se esperaría que cada tipo celular presente cuerpos lipídicos con perfiles de lípidos específicos, y quedaría pendiente conocer si dicho perfil se modifica en condiciones de estrés celular.

Dado que los cuerpos lipídicos son los organelos encargados de almacenar los lípidos presentes en el citosol de las células, se ha propuesto que sus funciones están estrechamente relacionadas con el metabolismo de los lípidos (Cohen, 2018). Sin embargo, los cuerpos lipídicos también se forman o modifican en diversas patologías y condiciones de estrés celular, aun cuando éstas no se deban directamente al aumento de los lípidos.

Por lo tanto, se ha intensificado la investigación relativa a profundizar en la participación de los cuerpos lipídicos en condiciones patológicas, principalmente en los tejidos con mayor contenido de lípidos.

Así, se han publicado revisiones científicas que abordan la participación de los cuerpos lipídicos en patologías como el cáncer (Royo-García *et al.*, 2021), la esteatohepatitis no alcohólica (Scorletti y Carr, 2021) y las enfermedades neurodegenerativas (Ralhan *et al.*, 2021), así como en condiciones de estrés como la hipoxia (Zhang *et al.*, 2017).

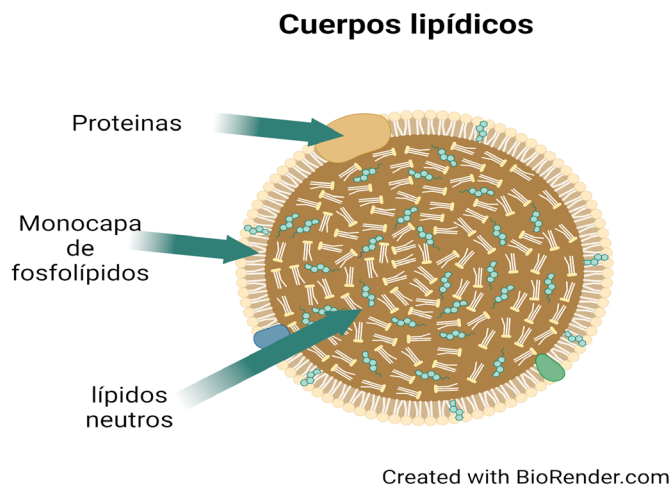


Figura 1. Estructura general de los cuerpos lipídicos.

LÍPIDOS Y SU RELEVANCIA PARA EL ESTRÉS OXIDANTE

Los lípidos constituyen un grupo heterogéneo de macromoléculas que tienen en común ser hidrofóbicos, es decir, ser escasamente solubles en agua. En cuanto a su estructura química, forman diversos grupos, con distribución y funciones celulares diversas. Es posible revisar la información detallada respecto de la estructura y función de los diferentes tipos de lípidos en diversas fuentes (Alberts *et al.*, 2014, p.566; Chong *et al.*, 2006; Waehler, 2021). En este trabajo, nos centraremos en los ácidos grasos, ya que la mayoría de los lípidos se derivan de ellos, y son el principal blanco de las ERO.

Los ácidos grasos forman parte tanto de los triglicéridos como de los lípidos complejos y pueden esterificar el colesterol; los de interés biológico son aquellos formados por 4 a 26 átomos de carbono. De acuerdo con la longitud de su cadena, se clasifican en cuatro grupos: cadena corta (4-6 carbonos), cadena media (8-12 carbonos), cadena larga (14-18 carbonos) y cadena muy larga (20 o más carbonos). De acuerdo con la presencia de dobles enlaces C-C, pueden ser saturados (un doble enlace) o poliinsaturados (más de un doble enlace).

Sus funciones principales son: 1) depósitos que almacenan energía química, y 2) componentes estructurales de las membranas celulares. Su presencia en la membrana influye sobre una gran variedad de funciones, como el transporte a través de canales iónicos, la endocitosis, la exocitosis y la actividad de proteínas unidas a membrana, entre otras (Alberts *et al.*, 2014, p.571-576).

La mayoría de los ácidos grasos poliinsaturados de membrana son de cadena muy larga, éstos se sintetizan a partir de los ácidos grasos esenciales (ácidos linoleico y linolénico, que sólo se obtienen de la dieta) mediante una serie de saturaciones y elongaciones.

Los ácidos grasos monoinsaturados y poliinsaturados (PUFA), incluidos el ácido linoleico, el ácido araquidónico (AA) y el ácido docosahexaenoico (DHA), son especialmente susceptibles a la oxidación, tanto por procesos enzimáticos como no enzimáticos. Los procesos enzimáticos incluyen la reacción de las lipoxigenasas y ciclooxigenasas, mientras que los procesos no enzimáticos se llevan a cabo ante la presencia de estrés oxidante, ya que diversas especies oxidantes extraen electrones de los dobles enlaces. De toda la variedad de ERO, el OH^\bullet es especialmente potente para reaccionar con los lípidos iniciando el proceso de lipoperoxidación, así como los productos intermedios que se generan, como el perferil, el cual se forma mediante la reacción del H_2O_2 con el hierro. (Kodali *et al.* 2020, p.66).

La peroxidación no enzimática de lípidos ocurre en tres etapas: iniciación, propagación y terminación. En la etapa de iniciación el evento clave es la formación de un radical lipídico (L^\bullet) a partir de un ácido graso, que se forma cuando se extrae un electrón de un doble enlace. Esto genera la reorganización de los dobles enlaces del ácido graso, dando lugar a la formación del radical peroxilo (LOO^\bullet). En la etapa de propagación, el radical peroxilo actúa sobre otra cadena insaturada vecina intacta y forma un hidroperóxido (LOOH) y un nuevo radical (LOO^\bullet), este último comienza un nuevo ciclo. Esta reacción en cadena resulta en el ataque masivo de los lípidos de las membranas biológicas. En la fase terminal, la reacción en cadena se detiene cuando dos radicales peroxilo pertenecientes o no a la misma molécula interactúan y crean enlaces lípido-lípido (Yin *et al.*, 2011).

Como resultado de estas reacciones se producen aldehídos y cetonas, compuestos que también son tóxicos para la célula, como el 4-hidroxi-2-nonenal (4-HNE), que en altas concentraciones oxida los lípidos y proteínas de la membrana y genera disfunción de proteínas (Ayala *et al.*, 2014). Otro de los productos finales es el malondialdehído (MDA), éste presenta dos grupos carbonilo terminales, que le confieren una reactividad muy alta, lo que permite la formación de productos de entrecruzamiento con proteínas, afectando su función. Los productos de lipoperoxidación pueden ser analizados por numerosos métodos, que incluyen la detección de sustancias reactivas con el ácido tiobarbitúrico (TBARS) y la detección de 4-HNE o MDA (Gianazza *et al.*, 2021).

La peroxidación de ácidos grasos poliinsaturados por procesos enzimáticos ocurre cuando se sintetizan los tromboxanos, leucotrienos y prostaglandinas, moléculas cruciales para la inflamación (Ayala *et al.*, 2014), y también genera MDA y 4-HNE. Por ejemplo, el MDA se forma durante la biosíntesis del tromboxano A_2 , un metabolito biológicamente activo del ácido araquidónico (Ayala *et al.*, 2014). Por su parte, el 4-HNE se forma a partir de los ácidos grasos poliinsaturados n-6 por la actividad de la 15-lipoxigenasa (Riahi *et al.*, 2010).

Son varios los factores que determinan la peroxidación de lípidos, el principal es la composición de sus ácidos grasos, específicamente el grado de insaturación o el índice de puentes de metileno.

Así, los ácidos grasos poliinsaturados son los más susceptibles a la oxidación, por su alto número de puentes de metileno (Shahidi y Zhong, 2010).

EVIDENCIA DE LA PARTICIPACIÓN DE LOS CUERPOS LIPÍDICOS CON EL ESTRÉS OXIDANTE

Debido a que en diversos tipos celulares se ha notado aumento en la biogénesis de los cuerpos lipídicos en condiciones de estrés celular, se ha explorado la relevancia del aumento de estos organelos y se ha ido acumulando evidencia que indica una estrecha relación entre la acumulación de cuerpos lipídicos y el estrés oxidante, la cual describimos a continuación.

Varios estudios han reportado que la producción de ERO coincide con la acumulación de cuerpos lipídicos. Por ejemplo, en un estudio *in vitro*, se indujo la formación de ERO en células PC12 al tratarlas con nanopartículas de cadmio, lo cual coincidió con el aumento de cuerpos lipídicos. El tratamiento antioxidante con N-acetilcisteína disminuyó tanto la producción de ERO como la abundancia de cuerpos lipídicos. Interesantemente, en el mismo trabajo se encontró un efecto protector al promover la formación de cuerpos lipídicos usando ácido oleico, un ácido graso insaturado, en un efecto relacionado con el aumento en la estabilidad de los lisosomas. En este trabajo se sugirió que la acumulación de cuerpos lipídicos puede usarse como indicador de estrés oxidante e indicar la alteración en la homeostasis de lípidos (Khatchadourian y Maysinger, 2009). Además, estos resultados muestran la necesidad de ampliar el entendimiento de las funciones de los cuerpos lipídicos y sus interacciones con otros organelos.

En forma concordante, en células troncales de cáncer colorrectal tratadas con altas concentraciones de glucosa, la producción aumentada de ERO coincidió con la acumulación de cuerpos lipídicos; también se reportó correlación entre la tumorigénesis y la generación de cuerpos lipídicos (Tirinato *et al.*, 2020). Por su parte, las células de linfoma murino tratadas con etopósido para inducir apoptosis, muestran una elevación en la producción de ERO y disfunción mitocondrial que concuerda con el aumento de cuerpos lipídicos (Boren y Brindle, 2012).

En estudios utilizando moscas con mutaciones dirigidas para generar disfunción mitocondrial y estrés oxidante, el aumento de ERO en neuronas coincidió con la acumulación de cuerpos lipídicos en glía, evento que fue revertido mediante tratamiento antioxidante y que forma parte de la evidencia respecto a la interacción metabólica entre neuronas y glía (Liu *et al.*, 2015). Más tarde, el mismo grupo de investigación demostró que en condiciones de estrés oxidante, el bloqueo del transporte de lípidos desde las neuronas a la glía para la formación de cuerpos lipídicos exacerba la neurodegeneración, y que la apoenzima E es fundamental para la transferencia de lípidos desde las neuronas (Liu *et al.*, 2017). Por lo tanto, se planteó que la acumulación de cuerpos lipídicos en la glía tiene un efecto neuroprotector y podría usarse como biomarcador del inicio de la neurodegeneración. El mecanismo que se propuso para el efecto neuroprotector es el atrapamiento de lípidos peroxidados en los cuerpos lipídicos (Liu *et al.*, 2017). En forma similar, se ha reportado que los cuerpos lipídicos de los nichos gliales presentes en *Drosophila* inhiben la oxidación de los ácidos grasos poliinsaturados al limitar la producción de ERO. Esto a su vez se logra llevando los ácidos grasos poliinsaturados desde las membranas al núcleo de los cuerpos lipídicos, donde son menos vulnerables a la peroxidación (Bailey *et al.*, 2015).

Otro linaje celular en que se ha reportado una coincidencia entre la alta producción de ERO y la acumulación de cuerpos lipídicos es la microglía, las células fagocíticas que participan en la respuesta inmune del sistema nervioso central. Recientemente, se reportó la existencia de microglia que acumula cuerpos lipídicos, presenta defectos en la fagocitosis, una alta producción de ERO y alta secreción de citocinas proinflamatorias, a la que se llamó microglia con fenotipo lipid-droplet-accumulating microglia (LDAM). Este tipo de microglia se encontró presente principalmente en ratones envejecidos y en un modelo experimental de demencia frontotemporal en ratones (Marschallinger *et al.*, 2020).

En el estudio de Marschallinger *et al.*, (2020), se encontró que la LMAD representa un arma de doble filo en la enfermedad neurodegenerativa, ya que secuestra los lípidos peroxidados en el envejecimiento no patológico, pero se desregula y es proinflamatoria en la enfermedad.

Un hallazgo similar surge del trabajo de Van Den Brink *et al.* (2018), quienes trabajaron con moscas *Drosophila* y con ratones, demostrando que la proteína transportadora de ácidos grasos estimula la formación de cuerpos lipídicos en células de pigmento retinal, y esto resulta en la supervivencia de los fotorreceptores durante el envejecimiento normal. Por el contrario, la formación de cuerpos lipídicos en células de pigmento retinal de mutantes que producen altos niveles de ERO promueve la degeneración de los fotorreceptores, lo cual se previene al bloquear la expresión de la proteína transportadora de ácidos grasos y en consecuencia, la formación de cuerpos lipídicos. En conjunto, estos resultados indican que los cuerpos lipídicos no son tóxicos en condiciones fisiológicas, pero pueden contribuir a la neurodegeneración bajo condiciones de estrés oxidante.

Otro estudio que aporta evidencia acerca del significado funcional de los cuerpos lipídicos en condiciones de estrés oxidante es el de Kuramoto *et al.* (2012), quienes trabajaron con ratones *knockout* de perilipina 5, y encontraron que los cuerpos lipídicos disminuyen el exceso de oxidación al secuestrar los ácidos grasos en forma de triacilglicerol, reduciendo la oxidación de los ácidos grasos por vía mitocondrial. Resultados similares se encontraron en células de cáncer de mama, donde los cuerpos lipídicos coordinaron la absorción, el almacenamiento y el uso de los ácidos grasos insaturados como un mecanismo de sobrevivencia celular ante la falta de nutrientes, ya que de manera transitoria los almacenaron para protegerlos de ser oxidados. Como la estimulación de la biogénesis de cuerpos lipídicos y la supresión de su rompimiento redujeron el estrés oxidante, se consideró que los cuerpos lipídicos desempeñan un papel antioxidante importante (Jarc *et al.*, 2018). En forma contraria a lo descrito arriba, hay estudios en que se ha reportado la disminución de los cuerpos lipídicos cuando hay aumento de ERO. En el trabajo de Islam *et al.* (2019), el aumento en las ERO coincidió con la disminución de cuerpos lipídicos en astrocitos carentes de proteína de unión a ácidos grasos 7 sometidos a hipoxia por privación de glucosa.

Adicional a lo ya descrito, se han reportado interacciones estrechas entre los cuerpos lipídicos y otros organelos celulares, como la mitocondria (Wang *et al.*, 2020; Geltinger *et al.*, 2020) y los lisosomas (Khatchadourian y Maysinger, 2009; Marschallinger *et al.*, 2020). Estas interacciones también parecen tener relevancia funcional, ya que al presentarse niveles altos de estrés oxidante, los cuerpos lipídicos son capaces de transferir lípidos y proteínas a la mitocondria para restablecer su membrana dañada (Geltinger *et al.*, 2020). O bien, los lípidos liberados desde mitocondrias dañadas pueden ser capturados por los cuerpos lipídicos para evitar que queden en el citosol promoviendo la lipoperoxidación (Wang *et al.*, 2020). Además, se ha propuesto que la interacción entre mitocondria y cuerpos lipídicos permitiría monitorear respuestas metabólicas y de estrés oxidante, lo que puede ser útil para el diagnóstico temprano de enfermedades (Wang *et al.*, 2020).

CONCLUSIÓN

Los cuerpos lipídicos son organelos celulares que hasta hace pocos años se reconocieron como tales, por lo que han dejado de considerarse únicamente un almacén de lípidos. Recientemente, se ha reportado su relevancia en procesos de estrés celular que acompañan el desarrollo de diversas patologías. La revisión que hemos presentado demuestra que estos organelos son elementos importantes de la respuesta redox, y aunque aún hay pocos estudios diseñados para conocer el significado funcional del aumento de cuerpos lipídicos en el estrés oxidante, se sabe que secuestran ácidos grasos, ya sea peroxidados o no, y con ello protegen las membranas biológicas de la propagación de la lipoperoxidación. Lo anterior se encuentra estrechamente relacionado con la interacción entre los cuerpos lipídicos y otros organelos, especialmente las mitocondrias. Un campo de investigación relevante

consiste en describir las condiciones biológicas en que los cuerpos lipídicos constituyen un elemento citoprotector y aquellas en las que presentan efectos citotóxicos.

Además del avance en el conocimiento acerca del metabolismo de lípidos, la investigación sobre el efecto del estrés oxidativo y los cuerpos lipídicos puede abrir el camino para el desarrollo de nuevos biomarcadores o métodos de diagnóstico temprano de enfermedades, como las neurodegenerativas y el cáncer, o condiciones patológicas como la hipoxia e isquemia, por lo que se trata de un tema novedoso con gran impacto en la investigación en salud.

REFERENCIAS

1. Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Morgan, D., Raff, M., Roberts, K., & Walter, P. (2014). *Molecular biology of the cell*. Chapter 10 Membrane structure. pp.565-pp.596. Abington: Garland Science Six edition. **DOI:** 10.1201/9781315735368.
2. Ayala, A., Muñoz, M.F., & Argüelles, S. (2014) *Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal*. *Oxidative Medicine Cellular Longevity*, 2014:360438. **DOI:** 10.1155/2014/360438.
3. Bailey AP, Koster G, Guillermier C, Hirst EM, MacRae JI, Lechene CP, Postle AD, Gould AP. (2015). *Antioxidant Role for Lipid Droplets in a Stem Cell Niche of Drosophila*. *Cell*. 163(2). **DOI:** 10.1016/j.cell.2015.09.020.
4. Boren, J., and Brindle, K.M. (2012). *Apoptosis-induced mitochondrial dysfunction causes cytoplasmic lipid droplet formation*. *Cell Death and Differentiation*, 19(9). **DOI:** 10.1038/cdd.2012.34.
5. Brown, D.A. (2001). *Lipid droplets: proteins floating on a pool of fat*. *Current Biology*, 11(11). **DOI:** 10.1016/S0960-9822(01)00257-3.
6. Chong EW, Sinclair AJ, Guymer RH. (2006). *Facts on fats*. *Clin Exp Ophthalmol*. 34(5). **DOI:** 10.1111/j.1442-9071.2006.01250.x.
7. Cohen, S. (2018). Lipid droplets as organelles. *International review of cell and molecular biology*, 337. **DOI:** 10.1016/bs.ircmb.2017.12.007
8. Geltinger, F., Tevini, J., Briza, P., Geiser, A., Bischof, J., Richter, K., Felder, T., & Rinnerthaler, M. (2020). The transfer of specific mitochondrial lipids and proteins to lipid droplets contributes to proteostasis upon stress and aging in the eukaryotic model system *Saccharomyces cerevisiae*. *Geroscience*, 42(1). **DOI:** 10.1007/s11357-019-00103-0.
9. Gianazza, E., Brioschi, M., Martinez Fernandez, A., Casalnuovo, F., Altomare, A., Aldini, G., & Banfi, C. (2021). Lipid Peroxidation in Atherosclerotic Cardiovascular Diseases. *Antioxidants & Redox Signal*, 34(1). **DOI:** 10.1089/ars.2019.7955.
10. Gvozdjaková, A. (2008). *2.5 Mitochondrial Free Radicals and Antioxidants* In: Gvozdjaková A. *Mitochondrial Medicine. Mitochondrial Metabolism, Diseases, Diagnosis and Therapy*. Springer. Bratislava, Slovakia p.50-54
11. Islam, A., Kagawa, Y., Miyazaki, H., Shil, S.K., Umaru, B.A., Yasumoto, Y., Yamamoto, Y., & Owada, Y. (2019). *FABP7 Protects Astrocytes Against ROS Toxicity via Lipid Droplet Formation*. *Molecular Neurobiology*, 56(8). **DOI:** org/10.1007/s12035-019-1489-2

12. Jarc, E., Kump, A., Malavašič, P., Eichmann, T.O., Zimmermann, R., & Petan, T. (2018). Lipid droplets induced by secreted phospholipase A₂ and unsaturated fatty acids protect breast cancer cells from nutrient and lipotoxic stress. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1863(3). **DOI:** 10.1016/j.bbalip.2017.12.006.
13. Khatchadourian, A., & Maysinger, D. (2009). Lipid droplets: their role in nanoparticle-induced oxidative stress. *Molecular pharmaceutics*, 6(4). **DOI:** 10.1021/mp900098p
14. Kodali, S.T., Kauffman, P., Kotha, S.R., Yenigalla, A., Veeraraghavan, R., Pannu, S.R., Hund, T.J., Satoskar, A.R., McDaniel, J.C., Maddipati, R.K., & Parinandi, N.L. (2020). Chapter 5 Oxidative Lipidomics: *Analysis of Oxidized Lipids and Lipid Peroxidation in Biological Systems with Relevance to Health and Disease*. En Berliner LJ, Parinandi NL, editors. *Measuring Oxidants and Oxidative Stress in Biological Systems*. pp.61-pp.92. Chem. Springer. **DOI:** 10.1007/978-3-030-47318-1_5
15. Kuramoto, K., Okamura, T., Yamaguchi, T., Nakamura, T.Y., Wakabayashi, S., Morinaga, H., Nomura, M., Yanase, T., Otsu, K., Usuda, N., Matsumura, S., Inoue, K., Fushiki, T., Kojima, Y., Hashimoto, T., Sakai, F., Hirose, F., & Osumi, T. (2012). Perilipin 5, a lipid droplet-binding protein, protects heart from oxidative burden by sequestering fatty acid from excessive oxidation. *Journal of Biological Chemistry*, 287(28). **DOI:** 10.1074/jbc.M111.328708.
16. Listenberger, L.L., & Brown, D.A. (2007). Fluorescent detection of lipid droplets and associated proteins. *Current Protocols in Cell Biology*, 71. **DOI:** 10.1002/0471143030.cb2402s35.
17. Liu L, Zhang K, Sandoval H, Yamamoto S, Jaiswal M, Sanz E, Li Z, Hui J, Graham BH, Quintana A, Bellen HJ. (2015). Glial lipid droplets and ROS induced by mitochondrial defects promote neurodegeneration. *Cell*. 160(1-2). **DOI:** 10.1016/j.cell.2014.12.019.
18. Liu L, MacKenzie KR, Putluri N, Maletić-Savatić M, Bellen HJ. (2017). The Glia-Neuron Lactate Shuttle and Elevated ROS Promote Lipid Synthesis in Neurons and Lipid Droplet Accumulation in Glia via APOE/D. *Cell Metab*. 26(5). **DOI:** 10.1016/j.cmet.2017.08.024.
19. Marschallinger, J., Iram, T., Zardeneta, M., Lee, S.E., Lehallier, B., Haney, M.S., Pluvinau, J.V., Mathur, V., Hahn, O., Morgens, D.W., Kim, J., Tevini, J., Felder, T.K., Wolinski, H., Bertozzi, C.R., Bassik, M.C., Aigner, L., & Wyss-Coray, T. (2020). Lipid-droplet-accumulating microglia represent a dysfunctional and proinflammatory state in the aging brain. *Nature Neuroscience*, 23(2). **DOI:** 10.1038/s41593-019-0566-1.
20. Martin, S., & Parton, R.G. (2005). Caveolin, cholesterol, and lipid bodies. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 16(2). **DOI:** 10.1016/j.semcdb.2005.01.007.
21. Pol, A., Gross, S. P., & Parton, R. G. (2014). Biogenesis of the multifunctional lipid droplet: lipids, proteins, and sites. *Journal of cell biology*, 204(5). **DOI:** 10.1083/jcb.201311051.
22. Ralhan, I., Chang, C. L., Lippincott-Schwartz, J., & Ioannou, M. S. (2021). Lipid droplets in the nervous system. *Journal of Cell Biology*, 220(7). **DOI:** 10.1083/jcb.202102136.
23. Riahi, Y., Cohen, G., Shamni, O., & Sasson, S. (2010). Signaling and cytotoxic functions of 4-hydroxyalkenals. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 299(6). **DOI:** 10.1152/ajpendo.00508.2010.
24. Royo-García, A., Courtois, S., Parejo-Alonso, B., Espiau-Romera, P., & Sancho, P. (2021). Lipid droplets as

- metabolic determinants for stemness and chemoresistance in cancer. *World Journal Stem Cells*, 13(9). **DOI:** 10.4252/wjsc.v13.i9.1307.
25. Scorletti, E., & Carr, R.M., (2021). A new perspective on NAFLD: focusing on lipid droplets. *Journal of Hepatology*, S0168-8278(21). **DOI:** 10.1016/j.jhep.2021.11.009.
 26. Shahidi, F., & Zhong, Y. (2010). Lipid oxidation and improving the oxidative stability. *Chemical Society Reviews*. 39(11). **DOI:** 10.1039/b922183m.
 27. Sies H, Belousov VV, Chandel NS, Davies MJ, Jones DP, Mann GE, Murphy MP, Yamamoto M, Winterbourn C. (2022). Defining roles of specific reactive oxygen species (ROS) in cell biology and physiology. *Nat Rev Mol Cell Biol*. **DOI:** 10.1038/s41580-022-00456-z.
 28. Sztalryd, C., & Brasaemle, D.L. (2017). The perilipin family of lipid droplet proteins: Gatekeepers of intracellular lipolysis. *Biochimica et Biophysica Acta-Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1862(10 Pt B). **DOI:** 10.1016/j.bbalip.2017.07.009.
 29. Tejchman, K., Kotfis, K., & Sieńko, J. (2021). Biomarkers and mechanisms of oxidative stress-last 20 Years of Research with an emphasis on kidney damage and renal transplantation. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(15). **DOI:** 10.3390/ijms22158010.
 30. Tirinato, L., Pagliari, F., Di Franco, S., Sogne, E., Marafioti, M.G., Jansen, J., Falqui, A., Todaro, M., Candeloro, P., Liberale, C., Seco, J., Stassi, G., & Di Fabrizio, E. (2019). ROS and Lipid Droplet accumulation induced by high glucose exposure in healthy colon and Colorectal Cancer Stem Cells. *Genes & Diseases*, 7(4). **DOI:** 10.1016/j.gendis.2019.09.010.
 31. Van Den Brink, D.M., Cubizolle, A., Chatelain, G., Davoust, N., Girard, V., Johansen, S., Napoletano, F., Dourlen, P., Guillou, L., Angebault-Prouteau, C., Bernoud-Hubac, N., Guichardant, M., Brabet, P., & Mollereau, B. (2018). Physiological and pathological roles of FATP-mediated lipid droplets in *Drosophila* and mice retina. *PLoS Genetics*, 14(9). **DOI:** 10.1371/journal.pgen.1007627.
 32. Wang, C., Zhao, Y., Gao, X., Li, L., Yuan, Y., Liu, F., Zhang, L., Wu, J., Hu, P., Zhang, X., Gu, Y., Xu, Y., Wang, Z., Li, Z., Zhang, H., & Ye, J. (2015). Perilipin 5 improves hepatic lipotoxicity by inhibiting lipolysis. *Hepatology*, 61(3). **DOI:** 10.1002/hep.27409.
 33. Wang, K., Ma, S., Ma, Y., Zhao, Y., Xing, M., Zhou, L., Cao, D., & Lin, W. (2020). Aurone Derivative Revealing the Metabolism of Lipid Droplets and Monitoring Oxidative Stress in Living Cells. *Analytical Chemistry*, 92(9). **DOI:** 10.1021/acs.analchem.0c00456.
 34. Waehler R. (2021). Fatty acids: facts vs. fiction. *Int J Vitam Nutr Res*. 27. **DOI:** 10.1024/0300-9831/a000713.
 35. Yin, H., Xu, L., & Porter N.A. (2011). Free radical lipid peroxidation: mechanisms and analysis. *Chemical Reviews*, 111(10). **DOI:** 10.1021/cr200084z.
 36. Zhang, X., Saarinen, A.M., Hitosugi, T., Wang, Z., Wang, L., Ho, T.H., & Liu, J. (2017). Inhibition of intracellular lipolysis promotes human cancer cell adaptation to hypoxia. *Elife*, 19;6. **DOI:** 10.7554/eLife.31132.
 37. Zhang B, Pan C, Feng C, Yan C, Yu Y, Chen Z, Guo C, Wang X. (2022). Role of mitochondrial reactive oxygen species in homeostasis regulation. *Redox Report*, 27(1). **DOI:** 10.1080/13510002.2022.2046423.