

Niedobór żelaza w unikalny sposób przeprogramowuje metabolizm aminokwasów i lipidów makrofagów czerwonej miazgi, wspierając nasiloną funkcję recyklingu żelaza

STRESZCZENIE

Niedobór żelaza jest najczęstszym zaburzeniem żywieniowym na świecie. Jednak sposoby, w jakie wyspecjalizowane typy komórek adaptują się do ograniczonej dostępności żelaza, pozostają nie w pełni poznane. Śledzionowe makrofagi czerwonej miazgi (ang. red pulp macrophages; RPMs) odgrywają kluczową rolę w ogólnoustrojowej homeostazie żelaza. Nieustannie usuwają stare erytrocyty w procesie zwanym erytrofagocytozą i odzyskują żelazo z powrotem do krążenia. Niemniej jednak wpływ warunków niedoboru żelaza na funkcję i programy metaboliczne RPMs nie został dotąd jednoznacznie określony.

Niniejsza rozprawa doktorska, opierając się na wcześniejszych badaniach, wykazuje, że warunki niedoboru żelaza w diecie nie upośledzają funkcji RPMs; przeciwnie, indukują skoordynowany stan adaptacyjny charakteryzujący się nasileniem erytrofagocytozy, zwiększoną aktywnością mitochondrialną oraz istotnymi zmianami metabolicznymi. W szczególności praca ta wykorzystuje analizy proteomiczne oraz badania funkcjonalne, aby wykazać, że stan ten opiera się na selektywnej aktywacji szlaków metabolicznych o charakterze oksydacyjnym, w szczególności katabolizmu aminokwasów rozgałęzionych (BCAAs) oraz β -oksydacji kwasów tłuszczowych. Odpowiedź ta jest wysoce specyficzna dla tego typu komórek i nie jest obserwowana w innych populacjach makrofagów. Co istotne, metabolizm BCAAs wyłania się jako kluczowy element adaptacji metabolicznej obserwowanej w RPMs w warunkach niedoboru żelaza. Enzym ograniczający szybkość reakcji, podjednostka B dehydrogenazy α -ketokwasów rozgałęzionych (BCKDHB), ulega selektywnej indukcji, a farmakologiczne hamowanie katabolizmu BCAAs odwraca nasiloną erytrofagocytozę oraz zwiększoną aktywność mitochondrialną obserwowaną w warunkach ograniczonej dostępności żelaza, zarówno *in vitro*, jak i *in vivo*. Równocześnie metabolizm lipidów ulega przesunięciu w kierunku zwiększonej β -oksydacji i zmniejszonego magazynowania lipidów; hamowanie utleniania kwasów tłuszczowych w podobny sposób zaburza erytrofagocytozę. Łącznie wyniki te wskazują na substraty pochodzące z BCAAs i lipidów jako kluczowe czynniki napędzające zwiększone zapotrzebowanie bioenergetyczne związane ze wzmożonym usuwaniem erytrocytów.

Ponadto, to przeprogramowanie metaboliczne jest powiązane z ogólnoustrojową regulacją homeostazy żelaza. Oś niska hepcydyna–wysoka ferroportyna (FPN), wraz z sygnalizacją kinazy tyrozynowej śledziony (SYK), tworzy ramy regulacyjne łączące eksport żelaza z tymi adaptacjami metabolicznymi oraz zwiększonym oddychaniem mitochondrialnym w RPMs w warunkach niedoboru żelaza. W ramach tego układu przedstawione dane definiują, w jaki sposób warunki te wiążą się z selektywnym zaangażowaniem szlaków metabolicznych, w tym katabolizmu BCAAs i β -oksydacji kwasów tłuszczowych, które wspierają zwiększoną aktywność mitochondrialną i erytrofagocytozę.

Podsumowując, niniejsza rozprawa określa, w jaki sposób skoordynowana aktywacja szlaków metabolicznych aminokwasów i lipidów wspiera funkcję RPMs w warunkach niedoboru żelaza. W szczególności przedstawione dane pokazują, że katabolizm BCAAs oraz β -oksydacja kwasów tłuszczowych przyczyniają się do utrzymania aktywności mitochondrialnej i erytrofagocytozy, wspierając tym samym usuwanie erytrocytów w warunkach ograniczonej dostępności żelaza. Wyniki te ustanawiają funkcjonalny związek między aktywacją szlaków metabolicznych a zdolnością RPMs do podtrzymania aktywności recyklingu żelaza w warunkach jego deficytu w diecie.