

Влияние ингибиции синтеза митохондриальных белков на процессы кроветворения

***С.В. Костюкова, О.Г. Макеев, И.Х. Измайлов,
А.А. Тарасевич, А.П. Ястребов, М.А. Смирнов***

Уральская государственная медицинская академия,
Лаборатория молекулярных медицинских технологий СУНЦ
РАМН, г. Екатеринбург, Россия

Основу митохондриальных заболеваний, связанных с мутациями ДНК митохондрий, составляет клеточный энергодефицит вследствие неполноценности основных ферментативных комплексов внутренней митохондриальной мембраны. Это способно привести к нарушению энергообеспечения в первую очередь энергозависимых и быстро пролиферирующих тканей.

Для изучения роли митохондриальных белков в наибольшей степени удовлетворяет ингибиционная модель — с использованием селективного ингибитора их синтеза — антибиотика хлорамфеникола, в суточной дозе 100 мг/кг веса (утроенная терапевтическая доза для человека).

Двенадцатикратное введение хлорамфеникола (по 50 мг/кг веса на одно введение, два раза в сутки) мышам линии СВА сопровождалось практически двукратным падением числа ретикулоцитов в периферической крови и уменьшением концентрации гемоглобина на 27% в отсутствие статистически значимого изменения числа эритроцитов. Количественные характеристики лейкоцитарных клеток не отличались от контроля. Полученные данные свидетельствуют о том, что нарушение белок-синтезирующей функции митохондрий способно в первую очередь тормозить эритропоэз, обеспечивая эритроциты меньшим количеством гемоглобина.

Ингибиция синтеза белков митохондрий у интактных животных сопровождается уменьшением числа ядросодержащих клеток костного мозга, количества эритроидных, лимфоидных, но не гранулоцитарных и моноцитарных клеток. К трудно объяснимым эффектам хлорамфеникола можно отнести достоверное увеличение числа плазматических клеток на фоне морфологически подтвержденного снижения лимфопоэза.

Анализ полученных данных и литературных сведений дает основание предполагать участие продуктов белкового синтеза митохондрий в процессах неэффективного грануломоноцитопоза, проявляющегося на фоне воздействий, вызывающих относительный энергодифицит. Для оценки неэффективного гемопоза были использованы методы Samson D. et al. (1981) и Osogoe B. et al. (1987) с селективной меткой грануломоноцитов — $U^{14}C$ -аденином.

Оказалось, что неэффективный грануломоноцитопоз в условиях ингибиции синтеза митохондриальных белков возрастает на фоне моделируемого на животных хронического воспаления и при лучевой болезни на 69.5 и 58.7%% соответственно, а при гипоксии характеризуется несущественным ростом (на 10.5%).

Введение хлорамфеникола интактным донорам миелокариоцитов и донорам под воздействием повреждающих факторов продемонстрировало, что число колониеобразующих единиц селезенки (КОЕс) не сопровождается сколько-нибудь значительными отклонениями. Однако, доля КОЕс, находящихся в S-фазе клеточного цикла, снижается как у интактных животных-доноров (с 11.4 до 5.1%%), так и у доноров миелокариоцитов, подвергавшихся действию гипоксии (с 21.1 до 8.8%%) и ионизирующего облучения (с 18.9 до 9.2%%). В то же время при моделировании асептического воспаления, доля КОЕс в фазе синтеза практически не изменяется.

Таким образом, у интактных животных и у животных при воздействии на организм экстремальных факторов торможение процесса трансляции митохондриальных белков приводит к ингибиции эритропоза на всех уровнях организации системы крови и повышению неэффективного гемопоза клеток грануломоноцитарного роста, сопровождающегося повышенными темпами их деградации. Полученные данные свидетельствуют о защитном эффекте ингибитора синтеза митохондриальных белков при лучевой болезни, сходном с известным влиянием разобщителей дыхания и фосфорилирования, а также веществ, вызывающих тканевую гипоксию.