

**Экологическая
эмбриология**
**(спецкурс для магистров
кафедры эмбриологии МГУ)**

О.П. Мелехова,
д.б.н., вед.н.с.,
+79153501293;
muffs2013@gmail.com

Лекция 7.

Чувствительность эмбриональных зачатков. Эндогенные и экзогенные причины нарушения развития.

Структура лекции

1. Дифференциальная чувствительность эмбриональных клеток к повреждающим факторам и ее биохимический фон;
2. Чувствительность и реактивность. Соотношение скоростей повреждения и репарации;
3. Механизмы чувствительности эмбриональной клетки;
4. Окислительный стресс – универсальный ответ клетки на повреждающее воздействие;
5. СР-реакции как параметр редокс-гомеостаза клетки и фактор прогноза исхода стресса;
6. Фазный характер зависимости биологического эффекта от дозы воздействия.

Высокий уровень СР-реакций в норме в эмбриональных зачатках на ранних стадиях развития соответствует суммарной активизации процессов ферментативного и неферментативного окисления в плазматических, митохондриальных, ядерных и микросомальных мембранах клеток в состоянии *компетенции*.

Это – естественный эпигенетический процесс, инициирующий экспрессию генов, необходимый для дифференцировки.

Состояние конституционального «окислительного стресса» определяет повышенную чувствительность к повреждающим внешним воздействиям.

В нормальном развитии эти «критические» стадии инициации дифференцировки проходят быстро, но если уровень СР дополнительно повышается в результате внешнего воздействия, нарушается и последующий энергозависимый процесс – морфогенез или дифференцировка.

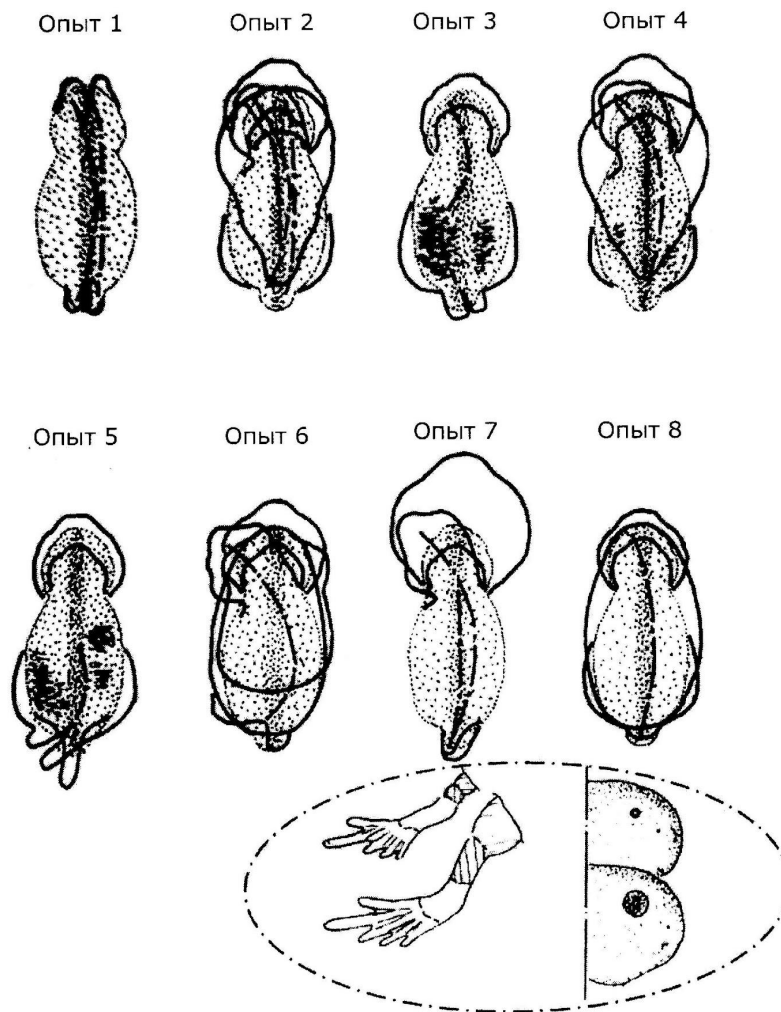


Рис. 36. Аномалии развития эмбрионов травяной лягушки, связанные с нарушениями развития осевого зачатка. В рамке слева – аномалии развития задней конечности; справа – микрофтальмия.

Определение эмбриотоксичности различных химических соединений по метаболическому критерию (объект – гастролы шпорцевой лягушки).

Таблица 13.

Испытуемое вещество	Концентрация		Удельная радиоактивность, $\frac{\text{имп./мин}}{\text{шт}}$	$K - O^{**}, \%$ К	Заключение по экспрессному биотестированию	Гибель/уродство, % (суммарно за 2 сут)
	мг/л	доли от ПДК				
Вода	–	–	141	–	Нетоксично	
Медный купорос	0,04	10 ПДК	234	66	Токсично	Гибель 100%
	0,004	ПДК	201	43	–“–	Гибель 60%
	0,0004	0,1ПДК	176	25	Низкая токсичность	Гибель 20%
Янтарная кислота	0,1	10 ПДК	228	61	Токсично	–
	0,01	ПДК	180	28	Нетоксично	–
Соляровое масло	0,01	ПДК	702	398	Токсично	Гибель 40%, уродств 20%
	0,001	0,1ПДК	1651	1070	–“–	Гибель 20%
Хлористый литий	1,5	10 ПДК	325	130	–“–	Гибель 100%
	0,15	ПДК	238	69	–“–	То же
	0,015	0,1ПДК	296	110	–“–	Гибель 50%, замедленное и аномальное развитие 50%
ДДТ	следы	(К ₁) ^{***}	5354	3700	–“–	Гибель 100%
	0,1	К ₁	396	180	–“–	То же
Атразин	0,005	ПДК	269	91	–“–	–“–
	0,0005	0,1ПДК	266	89	–“–	–“–

• Значения ПДК, принятые для рыбоводных водоемов.

** Удельная радиоактивность – $\frac{\text{опыт} - \text{контроль}}{\text{контроль}} \%$

*** К₁ – концентрация условная

Классификация свободных радикалов

На рис. приведена классификация свободных радикалов, согласно которой все радикалы, образующиеся в организме человека, можно разделить на **природные** и **чужеродные** [1].



Содержание и некоторые характеристики кислорода и АКСС в интактной клетке

Название	Символ	Содержание в клетке (в норме), моль/л	Полупериод жизни в секундах при 37 °С	Свойства	Относительная активность *
Молекулярный кислород					
кислород в основном, триплетном состоянии	$^3\Sigma_g O_2$	$[10^{-6}]$	$> 10^2$	способен к диффузии через биомембраны	слабый окислитель
Активные формы кислорода (АФК)					
супероксидный анион – радикал кислорода	O_2^-	$[10^{-11}]$	10^{-6}	сигнально-пусковые функции в цитоплазме; через биомембраны не проникает	0
гидроперокси-радикал (пергидроксид)	HO_2	$[10^{-11}]$	10^{-8}	способен к диффузии и оксидазной модификации	1
синглетный кислород	1O_2	$[10^{-11}]$	10^{-6}	способен к диффузии и выраженной оксидазной модификации	10
пероксид водорода	H_2O_2	$[10^{-8}]$	$10-10^2$	сигнально-пусковые функции; диффундирует на большие расстояния	> 1
гидроксид-радикал	$OH\cdot$	$< [10^{-11}]$	10^{-9}	диффундирует на короткие расстояния; очень высокая оксидазная модификация	10^7
монооксид азота-радикал	$NO\cdot$	$[10^{-6}]$	0,1-6,4	Сигнально-пусковые функции; диффундирует на большие расстояния	не измерен
пероксинитрит	ONO_2^-	$< [10^{-6}]$	1-2	диффундирует на большие расстояния; высокая оксидазная модификации	10^2
Продукты перекисного окисления липидов (ППОЛ)					
алкоксил-радикал	$LO\cdot$	$[10^{-6}]$	10^{-6}	иницирование цепной реакции ПОЛ	10^4
пероксил-радикал	LO_2	$[10^{-6}]$	10^{-2}	иницирование цепной реакции ПОЛ	1
молекулярные продукты ПОЛ	$LOOH, LO_2, R-LO$	$[10^{-6}]$	$10^{-2}-1$	высокая способность к диффузии и оксидазной модификации	10^2

*) По А. А. Болдыреву (2001) и данным : Ю.Б. Кудряшова (2004)

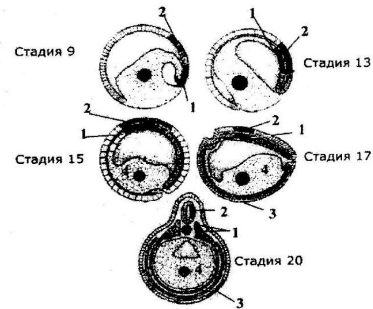
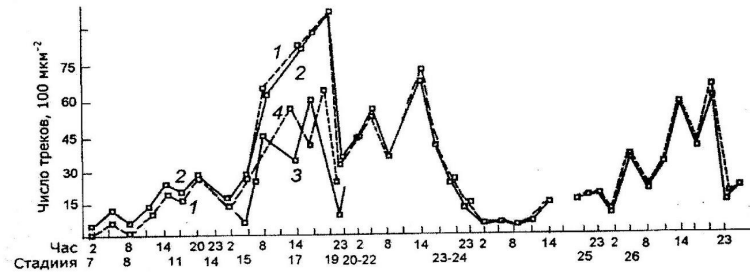
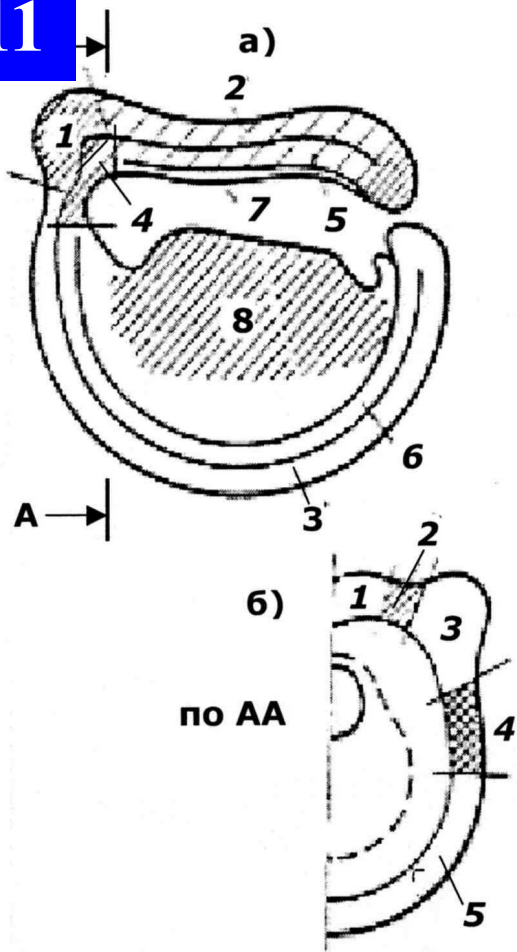
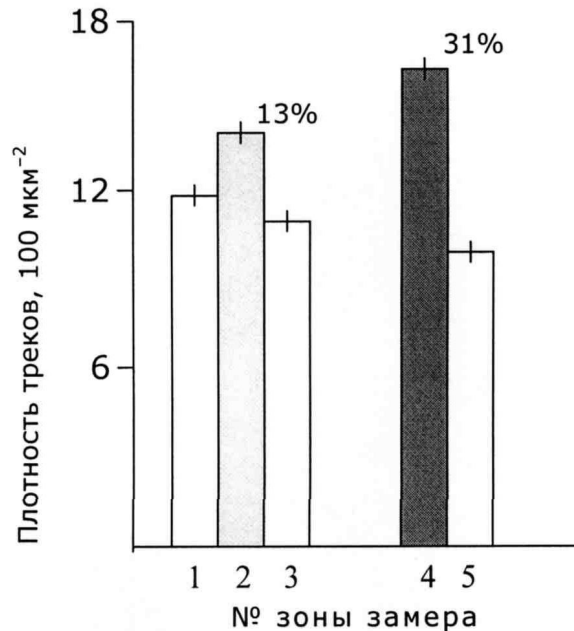
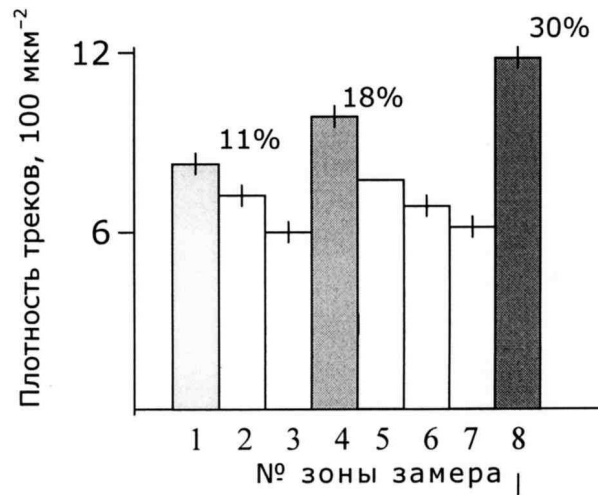


Рис. 18. Суточная динамика (изменение числа треков) СР процессов в эмбриогенезе травяной лягушки на разных стадиях развития зародышей (по Кабару и Маро): 1 – в хордомезодерме, 2 – в развивающейся нервной системе, 3 – в туловищной эктодерме, 4 – в энтодерме. По оси абсцисс: верхняя строка – время суток, нижняя строка – стадии развития. На схемах срезов зачернены области 1, 2, 3 и 4, в которых подсчитаны треки.



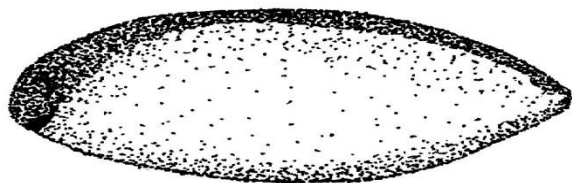
Стадия 16. Ранняя нейрула



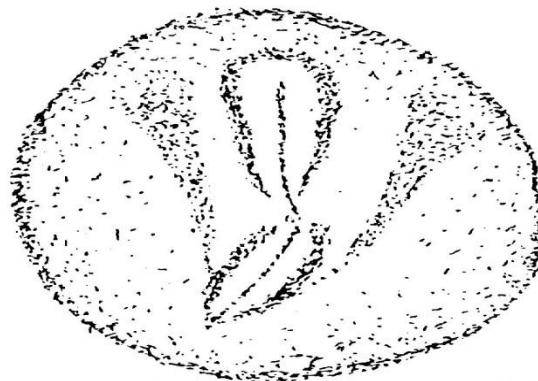
Региональность СР
реакций у зародышей
травяной лягушки на
стадии ранней нейрулы:
а) сагитальный срез; б)
поперечный срез
(данные
авторадиографии). См.
пояснения на Сл. 7.

**ТИПИЧНЫЕ АНОМАЛИИ РАЗВИТИЯ АМФИБИЙ,
ВЫЗВАННЫЕ ТОКСИЧНОЙ СРЕДОЙ,
ПРИВОДЯЩИЕ К ЭМБРОНАЛЬНОЙ ГИБЕЛИ.**

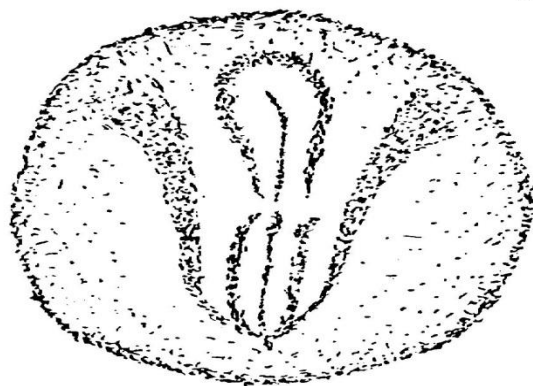
НАРУШЕНИЕ
морфогенеза



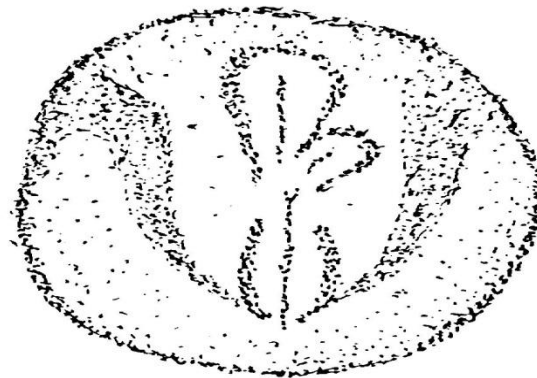
ИЗГИБ
нервной трубки



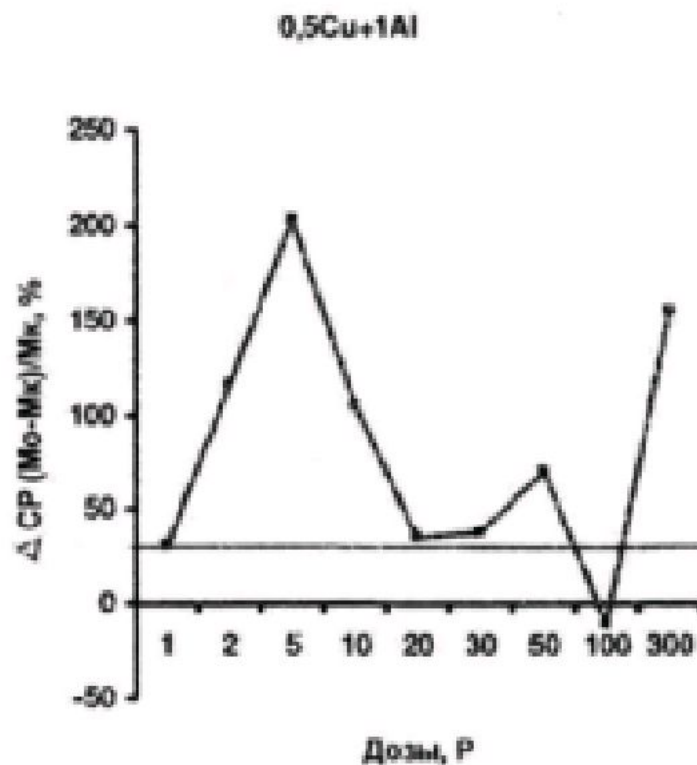
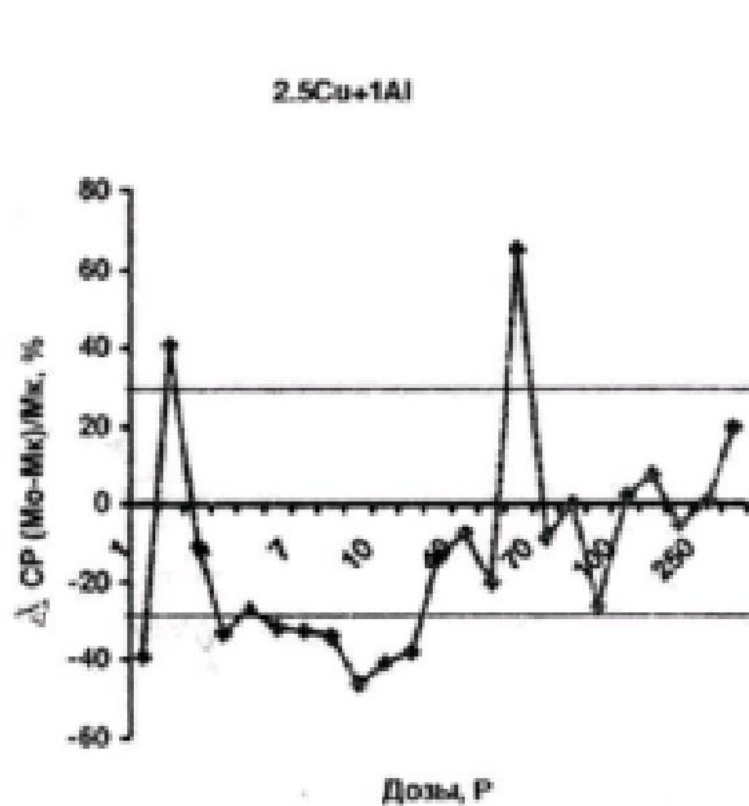
ИСКРИВЛЕНИЕ
нервной трубки



РАЗДВОЕНИЕ
нервной трубки



13. Уровень СР реакций при действии рентгеновского облучения в разных дозах на эмбрионы шпорцевой лягушки



МЕХАНИЗМЫ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ЭМБРИОНАЛЬНЫХ КЛЕТОК К ПОВРЕЖДАЮЩИМ ФАКТОРАМ

Методический подход: чувствительность эмбриональных зачатков оценивали экспрессно по изменению уровня СР реакций методом привитой сополимеризации, а в более поздние сроки – по клеточной гибели, нарушению морфогенеза и дифференцировки, скорости развития и изменениям в жизнеспособности эмбрионов.

Авторская технология экспрессной детекции биологического эффекта малых доз химических и электромагнитных воздействий: на основе измерения адаптационного окислительного стресса эмбриональных тест-объектов в чувствительной (критической) фазе развития.

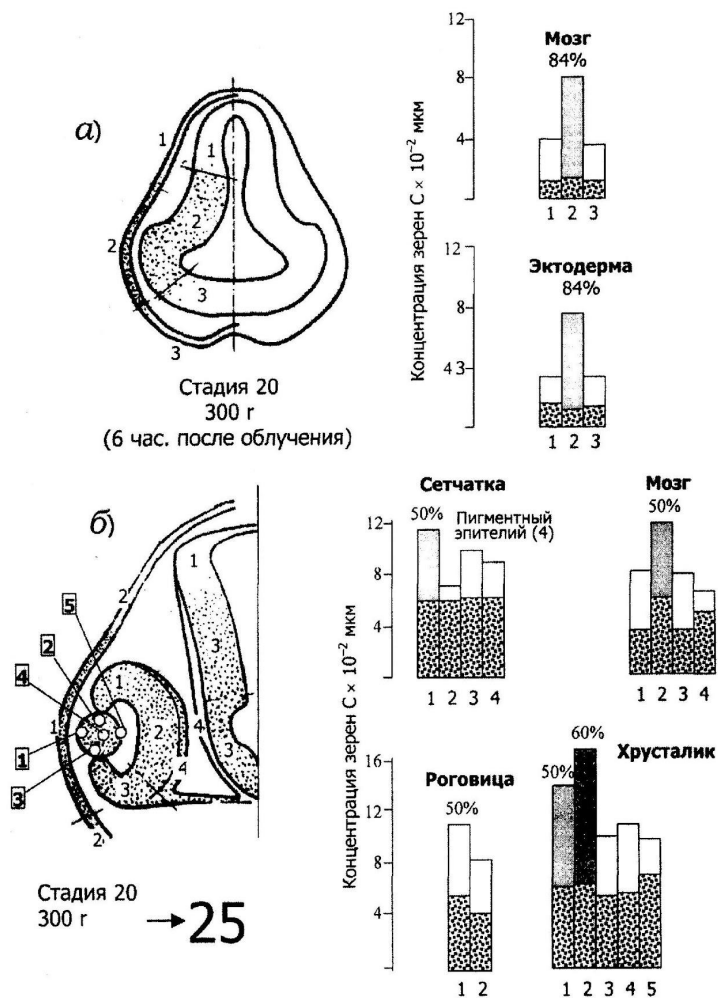


Рис. 19. а) Распределение относительных концентраций СР в глазном зачатке через 6 часов после рентгеновского облучения (300 рентген) на стадии 20; б) концентрация СР и морфология лучевого поражения глаза на 3 сутки (стадия 25) после рентгеновского облучения на стадии 20. Цифры под гистограммами указывают № участка (на схеме среза), где определена концентрация СР. (См. также пояснения в тексте.)

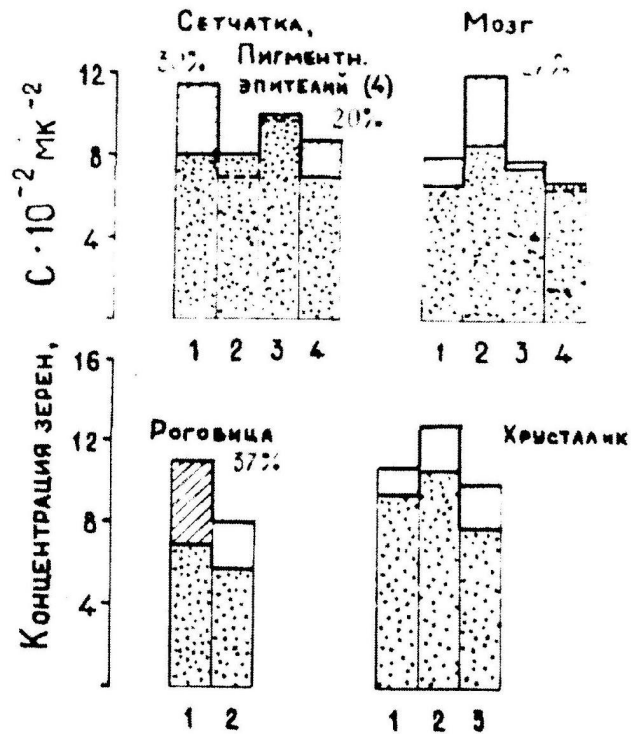
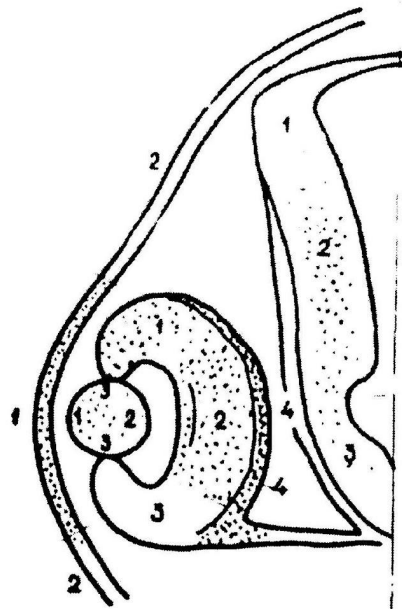
21 - 26.
300 p

Рис. . Распределение СР и морфологического поражения в глазу на 3 сутки после РО на ст.21 /300 p/.

22 → 27.
300r

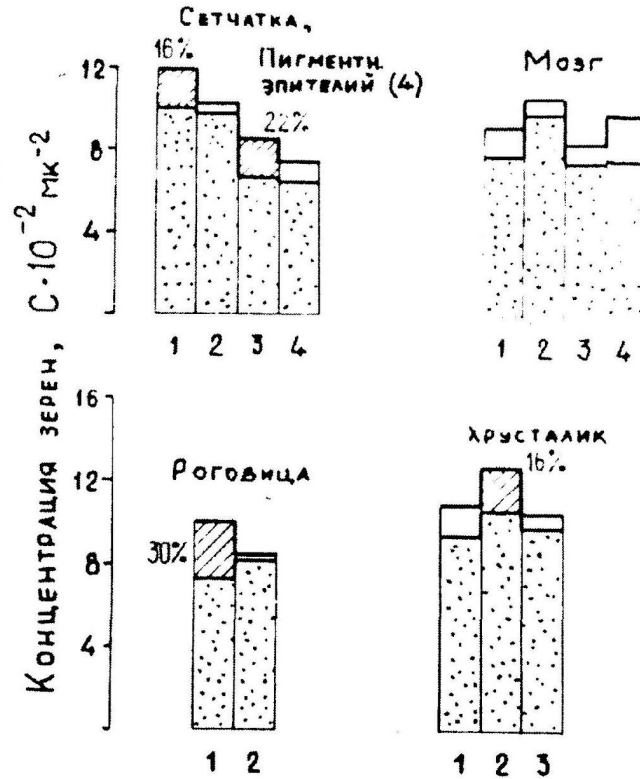
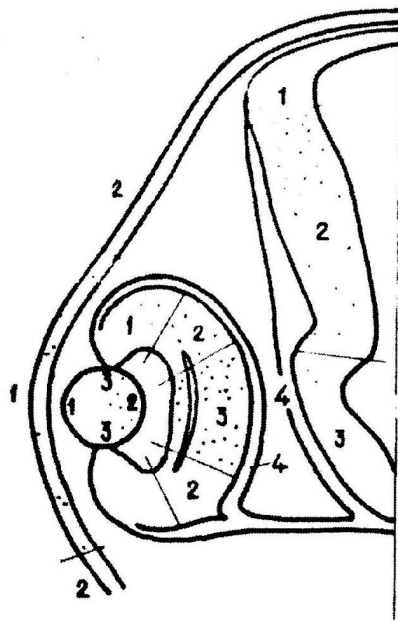


Рис. 1. Распределение СР и морфологического поражения в глазу на 3 сутки после РО на ст.22 /300 р/.

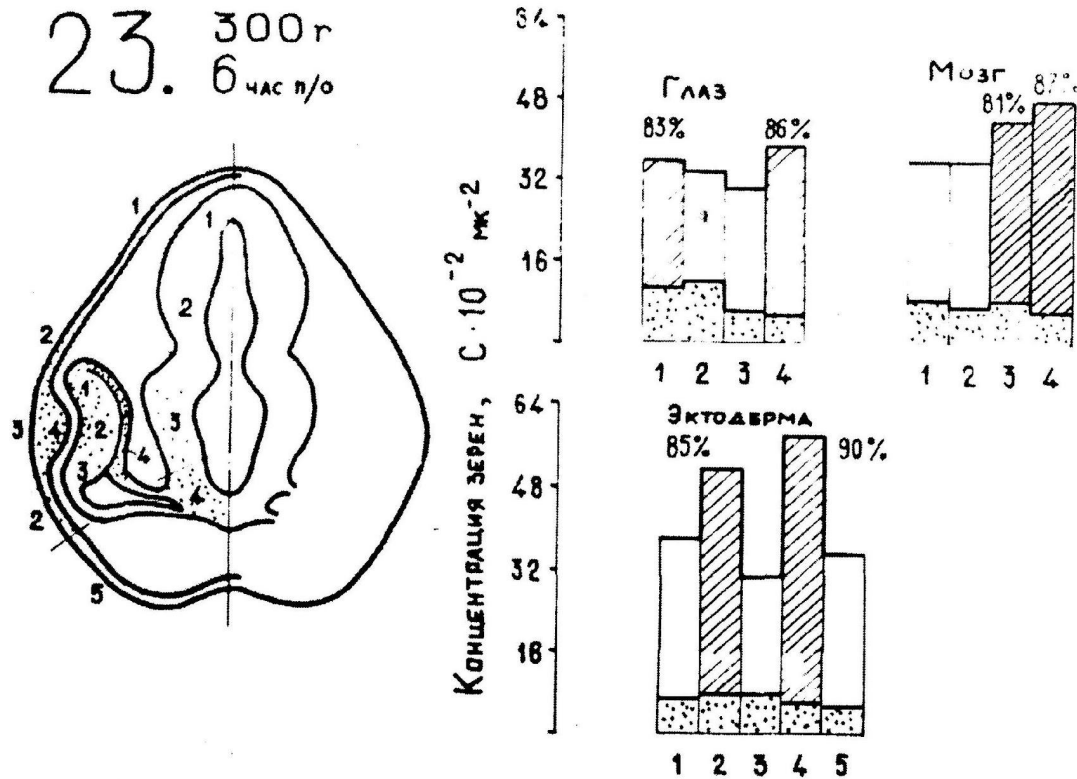


Рис. . Распределение относительных концентраций СР в глазном зачатке через 6 часов после РО /300 р/ на ст.23.

23 - 28.
300 г

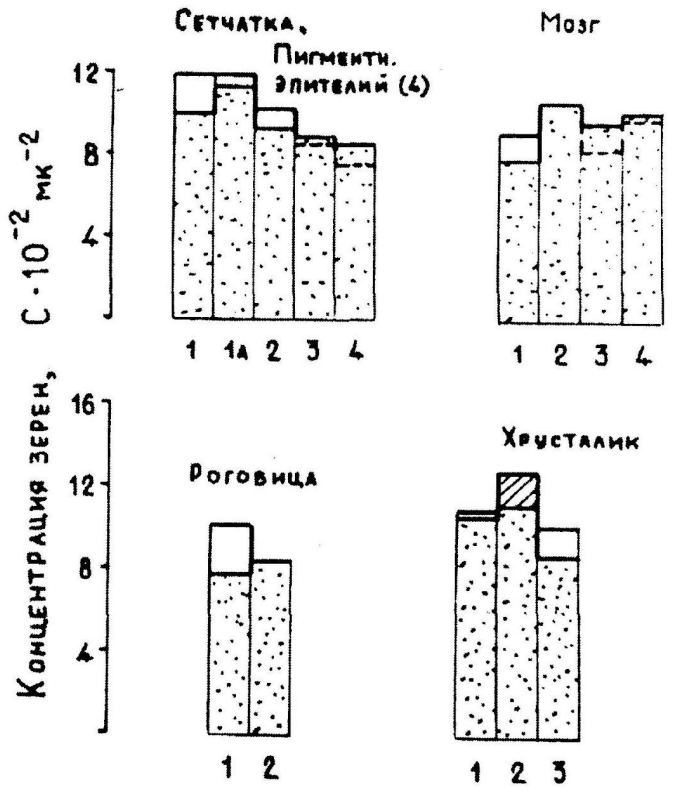
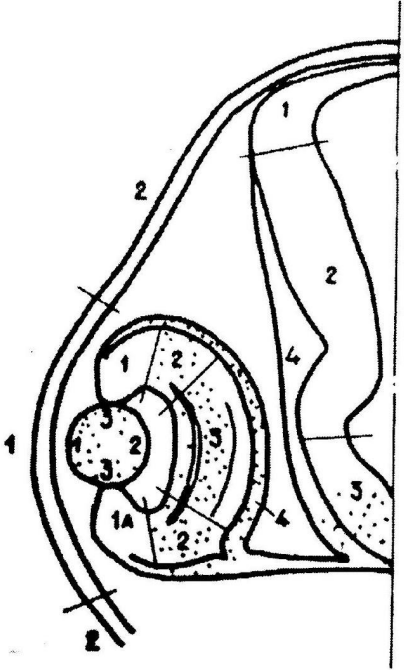


Рис. . Распределение СР и морфологического поражения в глазу на 3 сутки после РО на ст.23 /300 р/.

25. 300г
6 час пуо

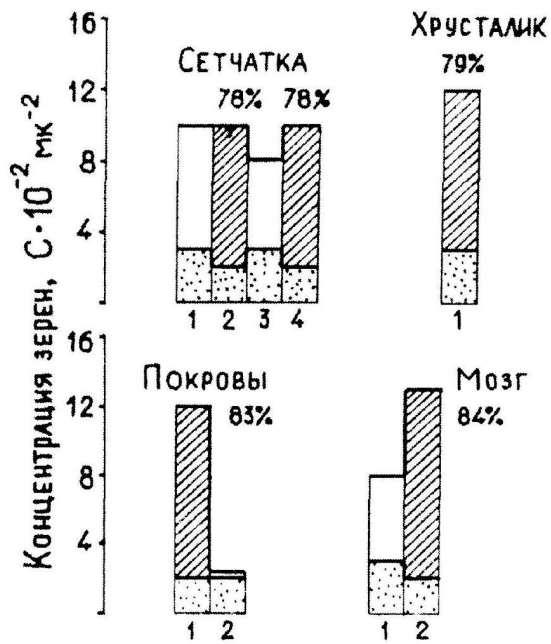
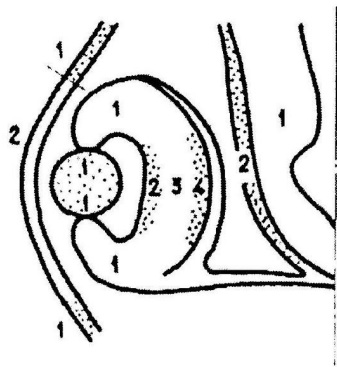


Рис. . Распределение относительных концентраций СР в глазном зачатке через 6 часов после РО на ст.24-25 /300 р/.

Заключение.

Реакции эмбриональных объектов на малые дозы электромагнитного излучения развиваются по мембранному механизму:

1. Первичный ответ: развитие цепных СР-реакций, перекисное окисление липидов (ПОЛ), образование токсичных продуктов.

Заключение

2. Характерный клеточный ответ: нарушение восприятия информационных межклеточных сигналов, инициирующих экспрессию генов, цитодифференцировку и морфогенез. Клеточные популяции в течение долгого срока сохраняют метаболические аномалии.

Заключение.

3. Отсроченный эффект: тератогенез (характерные стадийспецифичные уродства) и гибель эмбрионов.

4. Экологические последствия:

- Рост показателей изменчивости в популяциях, повышенная чувствительность к изменениям факторов среды;
- Снижение численности популяций;
- Нарушение экологического равновесия.