

Giao tử ở loài người

Sự sản sinh giao tử

Đỗ Thị Ngọc Mỹ, Âu Nhật Luân

Mục tiêu bài giảng

Sau khi học xong, sinh viên có khả năng:

1. Trình bày được quá trình sản sinh noãn bào
2. Trình bày được cấu trúc siêu hiển vi của noãn bào
3. Trình bày được quá trình sản sinh tinh trùng
4. Trình bày được cấu trúc siêu hiển vi của tinh trùng

NOÃN BÀO

Quá trình sản sinh noãn bào bắt đầu ngay từ trong thời kỳ bào thai.

Trong thời kỳ sơ khai của buồng trứng, các noãn nguyên bào từ túi noãn hoàng di chuyển đến buồng trứng và trú đóng ở đó. Lúc này, chúng vẫn còn ở trạng thái chưa hẳn là các tế bào sinh dục, mà còn giữ hoạt động như các tế bào sinh dưỡng.

Khi đã đến buồng trứng, noãn nguyên bào thực hiện phân bào nguyên nhiễm để tự gia tăng về số lượng. Đến khoảng thời thứ 8 của thời kỳ phôi thai, số lượng các noãn nguyên bào đã đạt được đến 5×10^6 .

Đột nhiên, tiến trình phân chia nguyên nhiễm ở noãn nguyên bào bị ngưng lại. Các noãn nguyên bào từ bỏ vai trò của một tế bào sinh dưỡng, và trở thành các tế bào nguồn dòng sinh dục. Tất cả mọi noãn nguyên bào đồng thời đi vào phân bào I của phân chia giảm nhiễm. Tuy nhiên, tiến trình của tiền kỳ của phân bào I giảm nhiễm diễn ra rất chậm chạp, với hiện tượng methyl hóa các đảo CpG trên DNA ở chất nhiễm sắc. Hiện tượng này giúp xóa bỏ các ấn tượng di truyền.

Đến giữa thai kỳ, đến lượt phân bào giảm nhiễm cũng bị ngưng trệ một cách đột ngột và đồng loạt ở mọi noãn nguyên bào. Các noãn nguyên bào chỉ tiếp tục tiến trình phân chia giảm nhiễm lại khi người phụ nữ bắt đầu đi vào tuổi sinh sản.

Bào tương của noãn bào sẽ bị “lão hóa” theo thời gian.

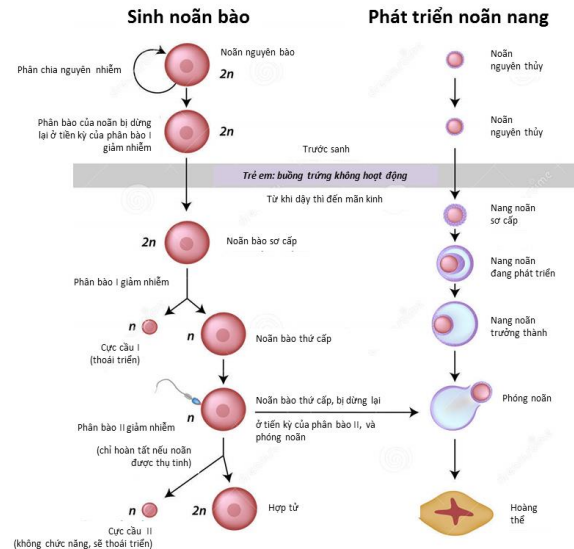
Một lưu ý quan trọng là dù noãn bào được sử dụng để tạo giao tử ở bất cứ thời điểm nào thì tiến trình tạo giao tử vẫn đã bắt đầu từ thời kỳ phôi thai. Hệ quả là, nếu noãn bào rời khỏi buồng trứng khi người nữ đã lớn tuổi thì nguy cơ mà noãn bào “lớn tuổi” này có bất thường rất cao.

Bất thường quan trọng nhất là sự “lão hóa” của bào tương noãn, nói chính xác hơn là sự “lão hóa” của các ty thể, “nhà máy cung cấp năng lượng” cho phân bào giảm nhiễm. Bất thường về chức năng ty thể ảnh hưởng đến nguồn cung năng lượng cho hoạt động phân bào giảm nhiễm, dẫn đến nguy cơ cao xảy ra bất thường trong phân ly nhiễm sắc thể, với hệ quả là nguy cơ cao xảy ra tình trạng lệch bội ở bào thai.

Cơ thể không tạo thêm các tế bào nguồn dòng sinh dục. Các tế bào đã có chỉ được dùng hay bị tiêu hao.

Khi đưa bé gái ra đời, trên mỗi buồng trứng có chứa khoảng 1×10^6 noãn nguyên bào với tiến trình phân chia giảm nhiễm bị đình trệ. Mỗi noãn nguyên bào được bao bọc bởi các tế bào tùy hành sơ khai, tạo ra một cấu trúc được gọi là nang noãn nguyên thủy.

Số lượng này sẽ không được tăng thêm, do không còn hoạt động phân chia nguyên nhiễm của các noãn nguyên bào.



Hình 1: Tiến trình sản sinh noãn bào

Tiến trình sản sinh noãn bào từ các noãn nguyên bào bắt đầu ngay từ thời kỳ bào thai.

Thoạt tiên là phân chia nguyên nhiễm để đạt đến một số lượng noãn nguyên bào nhất định. Cũng trong thời kỳ bào thai, toàn bộ tiến trình này bị ngưng lại, và được tiếp nối ngay bằng tiền kỳ của phân bào I giảm nhiễm. Đến lượt phân bào I giảm nhiễm cũng bị ngưng lại cho đến khi nang noãn được chiêu mộ sau này.

Khi được chiêu mộ, noãn bào tiếp tục trở lại phân bào I giảm nhiễm, cho đến khi nang thứ cấp trở thành nang de Graaf và estradiol của nang này kích hoạt đỉnh LH.

Sau đỉnh LH tiền phóng noãn, noãn bào tiến hành nhanh chóng các phần còn lại của phân bào I và II giảm nhiễm. Tuy nhiên, khi rời khỏi buồng trứng, noãn bào vẫn chưa hoàn thành phân bào II giảm nhiễm, mà vẫn còn ở metaphase của phân bào II.

Chỉ khi nào noãn bào được xâm nhập bởi tinh trùng thì nó mới hoàn tất phân bào II giảm nhiễm, tổng xuất cực cầu II và chính thức trở thành giao tử cái đơn bội.

Nguồn: thumbs.dreamstime.com

Phần lớn các noãn bào sẽ chết theo chương trình.

Trong suốt cuộc đời hoạt động sinh sản, người phụ nữ chỉ sử dụng chưa đến 1/10 số noãn bào dự trữ để tạo giao tử.

Tuyệt đại đa số số noãn bào có trên buồng trứng sẽ đi vào cái chết chương trình (apoptosis). Chết chương trình là nguồn tiêu hao quan trọng nhất của dự trữ noãn bào tại buồng trứng, và hoàn toàn độc lập với hiện tượng chiêu mộ, chọn lọc và phóng noãn.

Không có bất cứ can thiệp nào có thể làm thay đổi tiến độ chết chương trình được hoạch định sẵn cho noãn bào.

Chỉ có rất ít noãn bào tham gia quá trình sinh giao tử cái.

Khi đến tuổi sinh sản, xuất hiện một cách định kỳ các lần sóng chiêu mộ nguyên khởi các noãn nang nguyên thủy. Trong mỗi lần sóng chiêu mộ nguyên khởi này, ước chừng có vài trăm nang noãn nguyên thủy sẽ được chiêu mộ vào chu kỳ buồng trứng.

Tiếp đó, các noãn nguyên bào của các nang noãn được chiêu mộ sẽ tái tục tiến trình phân chia giảm nhiễm. Sự phát triển và trưởng thành của noãn bào có mối quan hệ mật thiết với sự phát triển của các tế bào tùy hành lân cận, nhất là các tế bào hạt. Mối quan hệ hai chiều này được đảm bảo bằng các yếu tố cận tiết từ noãn bào¹ và từ tế bào tùy hành².

Trong mỗi chu kỳ buồng trứng, chỉ có một noãn bào duy nhất đạt đến trưởng thành cuối, để trở thành giao tử cái.

Bằng các yếu tố cận tiết của mình, noãn bào tác động lên các tế bào tùy hành và thúc đẩy chúng phát triển, trở nên nhạy với gonadotropin. Cũng bằng yếu tố cận tiết, tế bào tùy hành thúc đẩy các tiến trình nội tại của noãn bào.

Nhờ đó, chỉ có các nang noãn chứa các noãn bào phát triển tốt nhất, với khối tế bào tùy hành nhạy cảm nhất với gonadotropin mới tồn tại và được chọn lọc.

Như vậy, trong mỗi chu kỳ buồng trứng, chỉ có một noãn bào duy nhất đạt đến trưởng thành cuối cùng để trở thành giao tử cái.

Khi nang noãn sơ cấp, rồi thứ cấp bị thoái triển trong tiến trình chọn lọc nang nang, sự phát triển của noãn bào bên trong cũng dừng lại.

Noãn bào rời khỏi buồng trứng khi nó ở metaphase II.

Sau đỉnh LH, noãn bào nhanh chóng hoàn thành các thí còn lại của bào phân giảm nhiễm. Hiện tượng methyl hóa các đảo CpG của DNA cũng được thúc đẩy và đạt cực đại. Noãn hoàn tất việc đóng ấn thượng di truyền.

18 giờ sau đỉnh LH, noãn bào hoàn thành lần phân bào thứ nhất của phân chia giảm nhiễm. Ngay sau đó, nó bước ngay vào lần phân bào thứ nhì của phân chia giảm nhiễm. 36-42 giờ sau đỉnh LH, noãn bào rời khỏi buồng trứng.

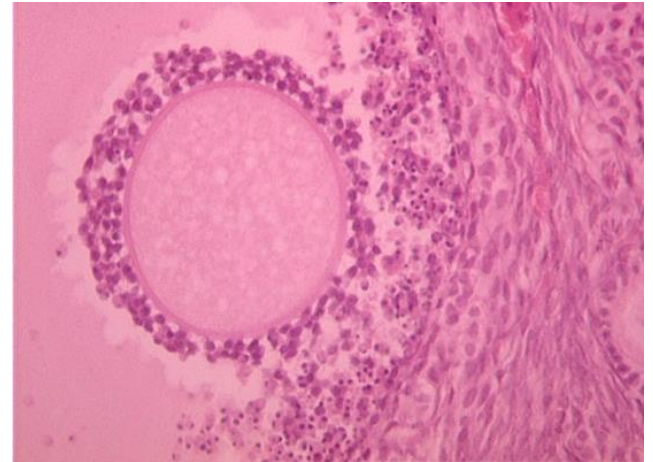
Ở thời điểm rời khỏi buồng trứng, noãn bào trưởng thành đang ở metaphase của phân bào II giảm nhiễm, cực cầu II vẫn chưa được tổng xuất.

“Đám mây noãn” đóng vai trò bảo vệ cho noãn bào và giúp tế bào được bắt bởi các tua của ống dẫn trứng.

Khi noãn bào rời khỏi buồng trứng, nó được bọc bởi một số tế bào hạt tùy hành tạo thành một phức bộ được gọi là “đám mây noãn”. Bên ngoài cùng của phức bộ chứa noãn bào rời khỏi buồng trứng là các tế bào hạt. Những tế bào

này được tách khỏi tế bào hạt khác của nang noãn de Graaf sau đỉnh LH.

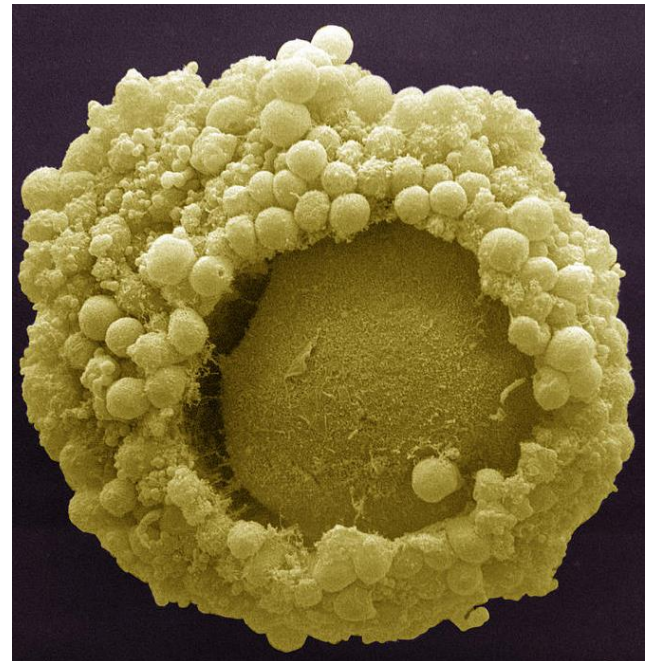
Các tế bào của đám mây noãn bảo vệ cho noãn bào ở bên trong, trước khi noãn bào được vòi trứng bắt giữ và tiếp xúc với tinh trùng, đồng thời chế tiết các glycoprotein, làm cho đám mây trở thành một khối nhầy rất dính, được bắt giữ một cách dễ dàng bởi tua của ống dẫn trứng.



Hình 2: Đám mây noãn

Sau đỉnh LH, noãn bào, lúc này đang ở metaphase II, và một số tế bào hạt tùy hành sẵn sàng rời khỏi buồng trứng.

Nguồn: meded.ucsd.edu



Hình 3: Cấu trúc của đám mây noãn

Bên ngoài cùng của đám mây noãn là các tế bào hạt. Chúng có nhiệm vụ bảo vệ cấu trúc bên trong và gây dính, giúp đám mây noãn có thể được bắt giữ dễ dàng bởi các tua ống dẫn trứng sau khi nó rời khỏi buồng trứng để đi vào khoảng trống rộng lớn của phúc mạc.

Bên dưới của các tế bào hạt là vùng trong suốt (ZP).

Nguồn: images.fineartamerica.com

Vùng trong suốt mang protein đặc trưng để nhận diện loài.

Vùng trong suốt (zona pellucida) (ZP) nằm ngay dưới các tế bào hạt và bao bọc quanh noãn bào.

¹ BMP-15, GDF-9

² Kit ligand

Ngay bên dưới ZP là một khoảng trống, gọi là khoảng dưới ZP. Khoảng này không chứa bất cứ một cấu trúc nào khác ngoài cực cầu.

Noãn bào nằm bên trong ZP. Màng bào tương noãn bào tiếp xúc với ZP thông qua khoảng trống dưới ZP. Trên màng bào tương của noãn bào, có chứa rất nhiều tiểu thể dưới màng có chứa men lysosome.

ZP được cấu tạo từ nhiều loại protein, trong đó có ZP3 là protein đặc trưng cho noãn của từng loài.

ZP là một cấu trúc quan trọng của noãn bào. Tinh trùng của loài nhận diện được trứng của loài nhờ vào ZP3, vì thế không có hiện tượng thụ tinh khác loài. Nếu tinh trùng không nhận diện được ZP hay cho thụ tinh một noãn đã bị lột bỏ ZP, hiện tượng thụ tinh khác loài có thể xảy ra.

Sau khi noãn bị tinh trùng xâm nhập, sẽ có hàng loạt phản ứng xảy ra trên màng bào tương noãn.

Trước khi có tinh trùng xâm nhập, ZP có cấu trúc dạng lưới xốp, dễ dàng cho tinh trùng xâm nhập.

Khi noãn bào bị tinh trùng xâm nhập, màng bào tương sẽ được kích hoạt về phương diện hóa học. Các tiểu thể dưới màng này sẽ vỡ ra, phóng thích các men vào khoảng dưới ZP và làm đông đặc ZP.

ZP có vai trò ngăn cản thụ tinh đa tinh trùng.

Ngay sau khi bị tinh trùng xâm nhập, noãn bào phóng thích hoạt chất làm thay đổi cấu trúc của ZP, làm ZP bị đông cứng lại, ngăn không cho có thêm tinh trùng khác xâm nhập. Đây là cơ chế ngăn chặn thụ tinh đa tinh trùng.

Nếu vì một lý do nào đó, cơ chế đóng ZP sau khi tinh trùng xâm nhập bị trục trặc, thì noãn bào sẽ bị xâm nhập bởi nhiều tinh trùng một lúc và tạo ra các hợp tử đa bội.

ZP có vai trò bảo vệ phôi và vai trò điều hòa dinh dưỡng cho phôi ở giai đoạn trước làm tổ.

Trong những ngày đầu sau thụ tinh, khi đang được vận chuyển trong lòng ống dẫn trứng để vào đến buồng tử cung, phôi ở giai đoạn tiền làm tổ được bảo vệ bởi ZP.

Mọi trao đổi chất với dịch ống dẫn trứng được thực hiện bằng thẩm thấu qua ZP.

Noãn bào chỉ có thể hoàn tất phân bào giảm nhiễm khi và chỉ khi nó được thụ tinh.

Sau đỉnh LH, phân bào giảm nhiễm ở noãn bào được tăng tốc. Tuy nhiên, quá trình này lại bị tạm dừng thêm một lần nữa ở tiền kỳ (metaphase) của phân bào II giảm nhiễm.

Lúc này, hiện tượng methyl hóa các đảo CpG đã đạt đỉnh điểm. Tiến trình khử acetyl histone của DNA cũng hoàn tất. Noãn bào có bộ nhiễm sắc thể n kép, với các nhiễm sắc thể đang tập trung ở thoi vô sắc và sẵn sàng để phân ly về hai cực của thoi vô sắc để tổng xuất cực cầu II.

Tuy nhiên tiến trình chỉ có thể hoàn tất khi và chỉ khi noãn bào được xâm nhập bởi tinh trùng. Sự xâm nhập của tinh trùng là điều kiện cần để noãn bào có thể hoàn thành quá trình phân chia giảm nhiễm.

TINH TRÙNG

Quá trình sản sinh tinh trùng bắt đầu xảy ra ở tuổi dậy thì và tiếp diễn trong suốt cuộc đời người đàn ông.

Tiến trình sinh tinh chịu sự kiểm soát của các gene thuộc nhánh dài của nhiễm sắc thể Y.

Trong thời kỳ sơ khai của tinh hoàn, các tinh nguyên bào di chuyển đến tinh hoàn và trú đóng ở đó. Tại đó, chúng nằm cạnh các tế bào Sertoli, trên màng đáy của các ống sinh tinh và ở trạng thái không hoạt động.

Đến tuổi dậy thì, các tinh nguyên bào sẽ bắt đầu hoạt động sản sinh giao tử. Kể từ thời điểm này, tinh hoàn duy trì hoạt động sản sinh giao tử trong suốt cuộc đời người nam. Do tiến trình tạo mới của tinh trùng là liên tục nên khi tinh trùng được thành hình và rời khỏi tinh hoàn thì nó luôn trẻ. Nguy cơ lệch bội ở bào thai không có mối liên hệ với tuổi của người cha.

Phần lớn các tinh nguyên bào sẽ phân chia nguyên nhiễm.

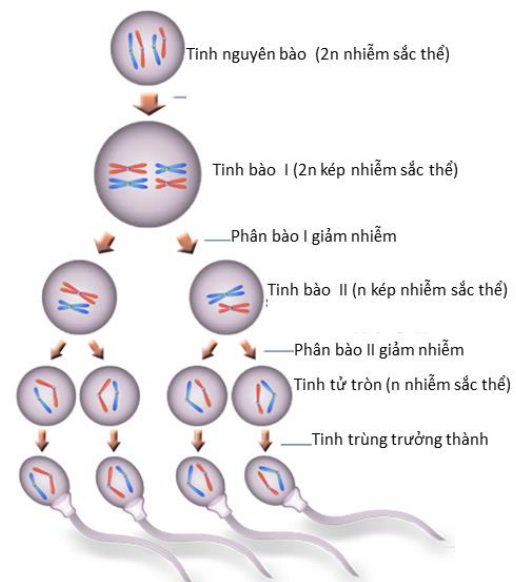
Hoạt động phân bào nguyên nhiễm của tinh nguyên bào diễn ra mãnh liệt, một mặt để bảo tồn số lượng tế bào dòng tinh, mặt khác để cung cấp “tinh nguyên bào nguyên liệu” cho tiến trình phân bào giảm nhiễm. Hoạt động phân bào ở tinh nguyên bào đảm nhiệm cung cấp nhiều triệu tinh trùng mỗi ngày.

Do quá trình phân bào của tinh nguyên bào xảy ra ồ ạt nên tại tinh trùng dễ xảy ra các bất thường về cấu trúc nhiễm vi cũng như cấu trúc vật chất di truyền.

Chỉ một phần trong số các tinh nguyên bào sẽ đi vào phân bào giảm nhiễm để tạo tinh trùng.

Một phần các tinh nguyên bào sẽ đi vào phân bào giảm nhiễm tạo tinh trùng. Tiến trình này gồm hai giai đoạn là giai đoạn sinh tinh tạo tế bào đơn bội từ tế bào lưỡng bội, và biệt hóa giao tử đơn bội.

Trong giai đoạn sinh tinh, các tinh nguyên bào sẽ lần lượt trải qua các giai đoạn tinh bào I ($2n$ kép nhiễm sắc thể), tinh bào II (n kép nhiễm sắc thể), tinh tử tròn (n nhiễm sắc thể).



Hình 4: Tiến trình sản sinh tinh trùng (spermatogenesis)

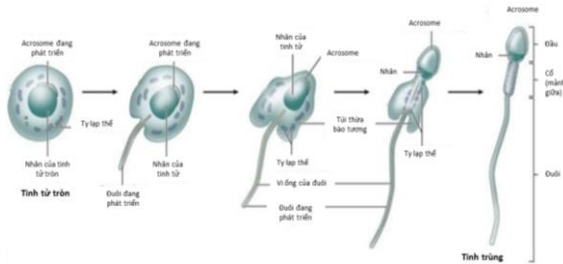
Đa số tinh nguyên bào chịu phân chia nguyên nhiễm để bảo tồn số lượng tế bào nguồn dòng sinh dục.

Một số tế bào khác chịu phân chia giảm nhiễm để trở thành tinh bào I ($2n$ kép nhiễm sắc thể), tinh bào II (n kép) và tinh tử tròn (n).

Nguồn: mind42.com

Tinh tử tròn là kết quả của phân bào giảm nhiễm. Cần lưu ý rằng, về mặt di truyền, tinh tử tròn, do có cấu trúc nhiễm sắc thể đơn bội, đã đủ khả năng để thụ tinh cho noãn nếu nó xâm nhập được vào noãn. Tuy nhiên, do chưa trưởng thành về hình thái và chức năng, nên chúng không có năng lực thụ tinh cho noãn.

Các tinh tử tròn sẽ phải trải qua các thay đổi về hình thái để trở thành tinh trùng có đủ chức năng. Tiến trình này gọi là tiến trình biệt hóa tinh trùng.



Hình 5: Sự biệt hóa của tinh tử tròn

Tinh tử tròn sẽ biệt hóa để trở thành tinh trùng. Đây là tiến trình biến đổi về hình thái. Biệt hóa hình thái nhằm đảm bảo tinh trùng có thể hoàn thành chức năng vận chuyển chất liệu di truyền. Biệt hóa của tinh tử tròn gồm biến đổi bộ Golgi thành chóp đầu, di chuyển ty lạp thể về phần cổ và tiêu biến các phần thừa của bào tương.

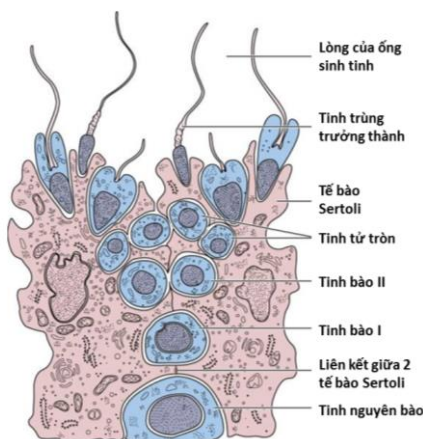
Nguồn: histonano.com

Tại các tế bào dòng tinh, hiện tượng khử acetyl xảy ra trên các tinh nguyên bào “dự trữ”.

Tiến trình methyl hóa và đóng ấn thượng di truyền ở tinh nguyên bào bắt đầu kể từ khi chúng đi vào phân chia giảm nhiễm.

Tế bào Sertoli là các tế bào có nhiệm vụ “điều dưỡng”.

Tế bào Sertoli là thành phần quan trọng của ống sinh tinh. Các tế bào này tạo ra một “khung nâng đỡ” có vai trò hỗ trợ cho sự phát triển của tế bào dòng tinh, giữ nhiệm vụ “thực bào” các phế phẩm phát sinh từ tế bào dòng tinh trong tiến trình biệt hóa từ tinh tử tròn thành tinh trùng trưởng thành, chế tiết AMH và một vài thành tố khác.



Hình 6: Tế bào Sertoli

Tế bào Sertoli được ví như một “điều dưỡng” chăm sóc các tế bào dòng tinh. Tế bào này tạo ra bộ khung nâng đỡ cho các tế bào dòng tinh trong các giai đoạn phân bào và biệt hóa đồng thời có chức năng thực bào, dọn dẹp các phế phẩm của tiến trình biệt hóa tinh trùng.

Nguồn: worldpress.com

Mỗi chu kỳ sinh tinh dài khoảng 90 ngày. Tại mỗi thời điểm nhất định, chỉ một phần tinh hoàn tham gia sinh tinh.

Hiện tượng sinh tinh không xảy ra một cách đồng loạt trên tất cả mọi ống sinh tinh. Các ống sinh tinh có hoạt động lệch pha, đảm bảo cung cấp một cách liên tục tinh trùng trưởng thành.

Tại một thời điểm cho trước, tiến trình sinh tinh chỉ bắt đầu tại một số ống sinh tinh. Tại một số ống sinh tinh, tiến trình sinh tinh đang diễn ra. Tại các ống sinh tinh còn lại, tiến trình ở trạng thái tạm nghỉ cho đến khi đến lượt tham gia vào chu trình luân phiên.

Do hoạt động lệch pha, nên đặc điểm tế bào dòng tinh trong tinh dịch luôn biến đổi, tùy thuộc vào hoạt động của các ống sinh tinh.

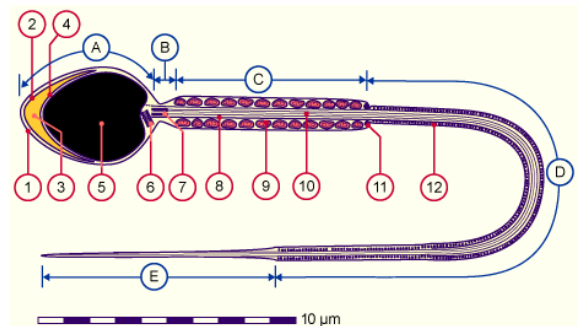
Tinh trùng trưởng thành về hình thái được vận chuyển từ mào tinh đến túi tinh, và sẽ trưởng thành về chức năng.

Tại tinh hoàn và mào tinh, tinh trùng chỉ mới trưởng thành về hình thái nhưng chưa đạt được sự trưởng thành về chức năng.

Tinh trùng chỉ đạt được sự trưởng thành về chức năng trong quá trình được vận chuyển trong ống dẫn tinh.

Tinh trùng trưởng thành về hình thái nằm trong lòng ống sinh tinh, sẽ được vận chuyển đến hệ thống góp, rồi đến mào tinh và theo ống dẫn tinh để đến dự trữ tại túi tinh.

Tinh trùng có cấu tạo thích nghi cao độ với chức năng duy nhất là vận chuyển chất liệu di truyền vào trong noãn bào.



Hình 7: Sơ đồ cấu tạo của tinh trùng

Đầu tinh trùng (A) có hình dạng khí động học, bọc bởi một màng bao mỏng (1). Đầu tinh trùng chứa đậm đặc chất liệu di truyền (5) và không có bào tương (4).

Acrosome (2) có cấu trúc không bền vững, chứa đầy hyaluronidase (3) giúp tinh trùng phá vỡ và xuyên hàng rào bao noãn.

Cổ tinh trùng (C) được nối với đầu bằng mảnh giữa (7), chứa trung thể (6). Phần còn lại được trang bị bởi rất nhiều ty thể (9), chứa ATP phục vụ nhu cầu năng lượng của tinh trùng mà nó sẽ cần đến trong quá trình di chuyển và xuyên thấu.

Đuôi tinh trùng (D) là bó sợi trục (8), bọc bởi màng bao (12) tạo chuyển động dạng sóng, giúp tinh trùng di chuyển.

Nguồn: embryology.ch

Tế bào tinh trùng hầu như không có bào tương. Vật chất di truyền được tập trung một cách đậm đặc ở nhân, chiếm gần như toàn thể phần đầu của tinh trùng.

Đầu tinh trùng có cấu tạo dạng khí động học thuôn dài, giúp tinh trùng di chuyển dễ dàng.

Đầu tinh trùng được trang bị một chóp (acrosome), bên trong chứa các men hyaluronidase. Màng bao chóp là một

cấu trúc không bền vững, sẽ bị phá hủy từng phần trong quá trình di chuyển và va chạm của tinh trùng với cấu trúc dạng lưới của chất nhầy cổ tử cung hay bởi các hoạt chất trong đường sinh dục nữ. Sự phá vỡ này sẽ phóng thích hyaluronidase để giúp tinh trùng phá vỡ và xuyên thấu qua các màng bao noãn.

Cổ tinh trùng là một vùng được tạo bởi các ty thể chứa đầy năng lượng, được nạp sẵn trước đó trong quá trình sinh

tinh. Tại vùng cổ tinh trùng còn có trung thể, đóng vai trò quan trọng trong việc khôi phục lại bộ nhiễm sắc thể lưỡng bội sau thụ tinh.

Đuôi tinh trùng được tạo bởi các bó sợi trục, co rút được để tạo ra các chuyển động dạng sóng, giúp tinh trùng di chuyển được trong môi trường chất lỏng.

TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

1. Obstetrics and gynecology 8th edition. Tác giả Beckmann. Hợp tác xuất bản với ACOG. Nhà xuất bản Wolters Kluwer Health 2018.

TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH

1. Yen & Jaffe's reproductive endocrinology, 8th edition. Tác giả Jerome F. Strauss III và Robert L. Barbieri. Nhà xuất bản Saunders Elsevier 2019.