

### **CHƯƠNG III.**

#### **TẾ BÀO ĐƠN BỘI LÀ NHỮNG TẾ BÀO DUY NHẤT SẴN SÀNG ĐỂ THỰC HIỆN TIẾN TRÌNH SINH SẢN**

# NGUYÊN PHÂN VÀ GIẢM PHÂN

Trần Thị Thanh Loan

Bộ môn Mô học-Phôi thai học, liên hệ e-mail: nntd2001@gmail.com.

## Mục tiêu bài giảng

Sau khi học xong, sinh viên có khả năng:

1. Kể được ba giai đoạn hình thành giao tử
2. Mô tả chi tiết sự hình thành giao tử ở người nữ qua các giai đoạn
3. Mô tả chi tiết quá trình hình thành tinh trùng qua các giai đoạn

## SỰ TẠO GIAO TỬ

### Nguồn gốc của các giao tử

Là những tế bào sinh dục nguyên thủy (hay tế bào mầm).

Ở người, các tế bào này được tìm thấy ở nội bì thành túi noãn hoàng vào tuần thứ 4 và sau đó trong khoảng tuần thứ 4 - 6 các tế bào mầm vừa tăng sinh vừa di chuyển đến nơi sẽ trở thành mầm tuyến sinh dục nằm ở trung bì trung gian đoạn tương ứng với đốt sống ngực 10. Trong mầm tuyến sinh dục, các tế bào sinh dục nguyên thủy sẽ biệt hóa để tạo ra những tế bào đầu dòng của dòng tế bào sinh dục nam (hay dòng tinh), hoặc của dòng tế bào sinh dục nữ (hay dòng noãn).

### Tiến trình tạo giao tử

Tiến trình tạo giao tử đực và giao tử cái diễn ra rất khác nhau theo thời gian:

#### Tiến trình tạo tinh trùng

Ở dòng tinh, các tinh nguyên bào được tạo thành do sự biệt hóa của các tế bào sinh dục nguyên thủy và vẫn nằm im trong ống sinh tinh ở giai đoạn phôi cho đến khi dậy thì. Đến tuổi dậy thì, các tế bào này tăng sinh theo kiểu gián phân để tạo ra 2 tinh nguyên bào con, trong đó 1 tinh nguyên bào làm nguồn dự trữ và 1 tinh nguyên bào sẽ biệt hóa tiếp thành tinh bào I.

Quá trình tạo tinh trùng được diễn ra một cách liên tục từ lúc dậy thì cho đến khi chết.

- Mỗi tinh bào I trải qua một quá trình giảm phân gồm 2 lần phân chia: lần phân chia thứ 1 sẽ tạo ra tinh bào II có n NST kép và ngay sau đó, mỗi tinh bào II sẽ lại thực hiện lần phân chia thứ 2 để tạo ra 2 tiền tinh trùng có bộ nhiễm sắc thể là n.

- Các tiền tinh trùng sau đó được biệt hóa thành tinh trùng. Như vậy mỗi tinh trùng có số NST là 23 và tinh trùng có hai loại : loại mang NST giới tính X và loại mang NST giới tính Y.
- Tinh trùng người có chiều dài khoảng 60 - 65 micromét gồm 3 phần: đầu, cổ và đuôi. Đầu tinh trùng to có chứa nhân; ở 2/3 trước, nhân được bao bọc bởi 1 túi gọi là **túi cực đầu** (hay **thể cực đầu**) có chứa các enzymes (còn gọi là acrosin) có dạng trypsin như hyaluronidase, protease, ... Đây là những enzymes có vai trò quan trọng trong việc giúp tinh trùng chui được vào bào tương của noãn. Phần cổ có kích thước ngắn. Còn phần đuôi gồm 3 đoạn: đoạn giữa có nhiều ty thể, đoạn chính và đoạn cuối có chứa nhiều cấu trúc siêu ống nhờ đó mà tinh trùng có khả năng tự chuyển động.

Tinh trùng được chứa trong tinh tương do **ống mào tinh, túi tinh, tuyến tiền liệt** chế tiết ra. Tinh tương có chứa một số chất có chức năng ức chế sự hoạt hóa tinh trùng như glycerophosphocholin.

#### Tiến trình tạo noãn

- Ở dòng noãn, tất cả tế bào sinh dục nguyên thủy ban đầu đều biệt hóa thành noãn nguyên bào nằm ở trong buồng trứng của thai. Khoảng tháng thứ 4, các noãn nguyên bào có bộ NST là 2n (được bao bọc xung quanh bởi các tế bào biểu mô về sau được biệt hóa thành các tế bào nang) tiếp tục phân chia nhiều lần theo kiểu gián phân.
- Đến khoảng tháng thứ 7 thì hầu như toàn bộ noãn nguyên bào đã biệt hóa thành noãn bào I. Như vậy, kể từ thời điểm này các tế bào nguồn của sự tạo noãn không còn nữa. Noãn bào I tiếp tục quá trình giảm phân để tạo ra noãn bào II. Tuy nhiên tiến trình giảm

phân này tự dừng lại ở cuối kỳ đầu của lần gián phân 1.

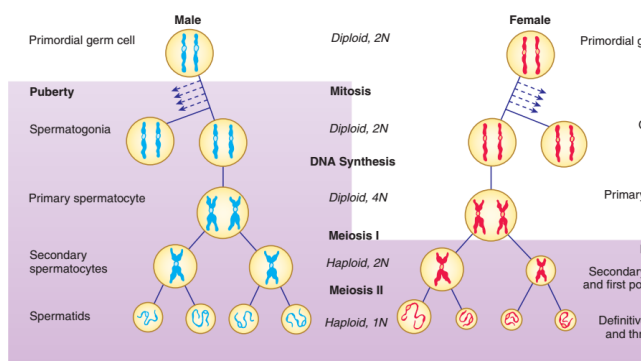
- Lúc sinh ra, bé gái có số lượng noãn bào I thay đổi từ 700.000 đến 2.000.000. Phần lớn trong số này sẽ bị thoái hóa dần cho đến lúc dậy thì buồng trứng chỉ còn lại khoảng 40.000 noãn bào I. Tuy vậy trong số noãn bào I còn lại, chỉ có khoảng 500 noãn bào I sẽ tiếp tục phát triển thành noãn trưởng thành. Tất cả noãn bào I đều ở cuối kỳ đầu của lần phân chia thứ 1.
- Từ lúc dậy thì cho đến mãn kinh, hàng tháng một số noãn bào I (primary follicle) trong buồng trứng tiếp tục lần phân chia thứ 1 của quá trình giảm phân đã bị ngưng ở cuối kỳ đầu. Kết quả là tạo ra hai tế bào con có kích thước khác nhau với bộ NST là  $n$  kép. Chỉ có 1 tế bào có kích thước lớn do có đầy đủ chất dinh dưỡng trở thành noãn bào II còn tế bào nhỏ còn lại được gọi là thể cực cầu 1.

Trong buồng trứng, các nang trứng nguyên thủy chứa các noãn bào I tiến triển thành nang trứng nguyên phát rồi sau đó là nang trứng thứ phát.

Đến giai đoạn nang trứng chín, noãn bào được chứa bên trong nang trứng chín là noãn bào II.

Hàng tháng, khoảng giữa 2 chu kỳ kinh có 1 hoặc đôi khi 2-3 nang trứng chín (mature follicle) lồi lên bề mặt buồng trứng rồi vỡ ra để phóng thích noãn bào II (ovulation) ra khỏi nang trứng và buồng trứng. Noãn bào II lúc này vẫn còn được bao bọc ngay bên ngoài màng noãn bào bởi lớp glycoprotein gọi là **màng trong suốt** (zona pellucida), và bên ngoài màng trong suốt là nhiều lớp **tế bào nang** (follicular cells).

Sau khi trứng rụng hay phóng noãn, noãn bào II đã bắt đầu lần phân chia thứ 2 để tạo ra hai noãn bào có bộ NST là  $n$ . Tuy nhiên cũng chỉ có một tế bào có kích thước lớn mới thật sự là noãn chín, là tế bào noãn có khả năng thụ tinh. Còn một tế bào nhỏ còn lại gọi là cực cầu 2



**Hình III.2.1. Sự phát triển của các tế bào mầm trong phân bào ở nam và nữ.**

## Sự hoàn thiện về tinh trùng và trứng trước khi thụ tinh

### Noãn và tinh trùng trước khi thụ tinh

- **Đặc điểm của noãn** : Sự thụ tinh thường xảy ra ở 1/3 ngoài của vòi tử cung do sau khi được phóng thích ra khỏi nang trứng, noãn được các tua vòi "tóm" lấy để đưa vào vòi tử cung dưới tác động của:
  - Luồng dịch lỏng và mỏng di chuyển từ buồng trứng vào buồng tử cung.
  - Sự lay chuyển của lông chuyển biểu mô lợp mặt trong vòi tử cung (hay vòi trứng).
  - Sự co bóp của lớp cơ trơn thành vòi trứng. Nếu noãn không gặp tinh trùng, sự thụ tinh sẽ không xảy ra, noãn bị thoái hóa và bị thực bào phá hủy.
- **Đặc điểm của tinh trùng**: Đối với tinh trùng, bình thường khi vào âm đạo có số lượng khoảng 200 - 300 triệu con/3ml. Trong đó số tinh trùng bị chết, dị dạng, không chuyển động hoặc chuyển động không đúng hướng, v.v.. chiếm khoảng 20%; có khoảng 30% bị chết do môi trường của âm đạo có pH acid, bị kháng thể kháng tinh trùng kết tủa ở âm đạo và tử cung; 50% còn lại có một số bị lọt vào các tuyến tử cung, các ngách, khe trong buồng tử cung, một nửa số còn lại chia theo hai hướng của hai buồng trứng. Người ta thấy rằng phần lớn tinh trùng di chuyển sang phía có xảy ra phóng noãn, điều này được giả thuyết là do cơ chế hóa hướng động (+). Nhờ có đuôi, tinh trùng tiếp tục di chuyển từ buồng tử cung vào vòi tử cung và hướng ra 1/3 ngoài. Khi đến được phần bóng của vòi trứng, số lượng tinh trùng còn lại khoảng 200-1.000 con. Số tinh trùng còn lại chỉ có thể gắn kết, xâm nhập vào noãn khi được "tạo khả năng". Tạo khả năng là quá trình: (1) làm mất đi lớp glycoprotein bao phủ bên ngoài đầu tinh trùng, đặc biệt là lớp glycerophosphocholin có tác dụng ức chế sự hoạt hóa tinh trùng; (2) làm cho màng tế bào ở đầu tinh trùng mỏng đi do một số phân tử protein gắn trên màng bị loại bỏ; và (3) làm cho màng tế bào ở đầu tinh trùng tăng tính thấm đối với ion  $Ca^{++}$ . Quá trình tạo khả năng cho tinh trùng nhờ vào các chất nhầy do các tuyến ở buồng tử cung và vòi trứng chế tiết. Chỉ có những tinh trùng đã được tạo khả năng mới có thể vượt qua được nhiều lớp tế bào nang và màng trong suốt bao quanh noãn.

### Quá trình thụ tinh

Gồm có 4 giai đoạn

**Giai đoạn phản ứng thể cực đầu:** Sự tiếp xúc của tinh trùng đã được tạo khả năng với các tế bào nang gây ra sự phóng thích một lượng hyaluronidase, là enzym có tác dụng phân hủy các thể liên kết giữa các tế bào nang, mở đường cho tinh trùng tiếp tục xâm nhập đến màng trong suốt.

Sau khi vượt qua lớp tế bào nang, tinh trùng gắn trên bề mặt màng trong suốt nhờ vào sự gắn kết giữa các phân tử glycoprotein ở màng tế bào đầu tinh trùng và màng trong suốt của noãn. Các phân tử glycoprotein ở màng trong suốt có chức năng như là **thụ thể tinh trùng** (sperm receptor) còn các phân tử glycoprotein ở màng tinh trùng có vai trò như là **protein gắn vào noãn** (egg binding protein). Sự gắn kết giữa thụ thể tinh trùng và protein gắn vào noãn có tính đặc hiệu cao và đặc trưng cho từng loài.

Qua nghiên cứu ở loài chuột, các thụ thể tinh trùng ở màng trong suốt là những phân tử glycoprotein gọi là ZP3. Phân tử ZP3 cùng với 2 loại glycoprotein khác gọi là ZP1 và ZP2 liên kết với nhau để tạo nên cấu hình thuận lợi cho sự gắn kết chuyên biệt giữa ZP3 và egg binding protein. Ở người mặc dù chưa được nghiên cứu đầy đủ nhưng cũng có những đặc điểm tương tự như chuột.

Sự gắn kết tinh trùng với màng trong suốt khởi động sự gia tăng tính thấm đối với ion  $Ca^{++}$  dẫn đến sự hòa nhập màng ngoài của thể cực đầu và màng bào tương của của tinh trùng. Sau khi hòa nhập, màng bị vỡ ra và do đó phóng thích toàn bộ các enzyme (acrosin) chứa trong thể cực đầu (acrosome) làm tiêu hủy màng trong suốt. Nơi màng trong suốt bị acrosin phá hủy tạo thành một đường hầm nhỏ cho tinh trùng tiếp tục tiến đến màng tế bào của noãn nhờ vào sự chuyển động của đuôi.

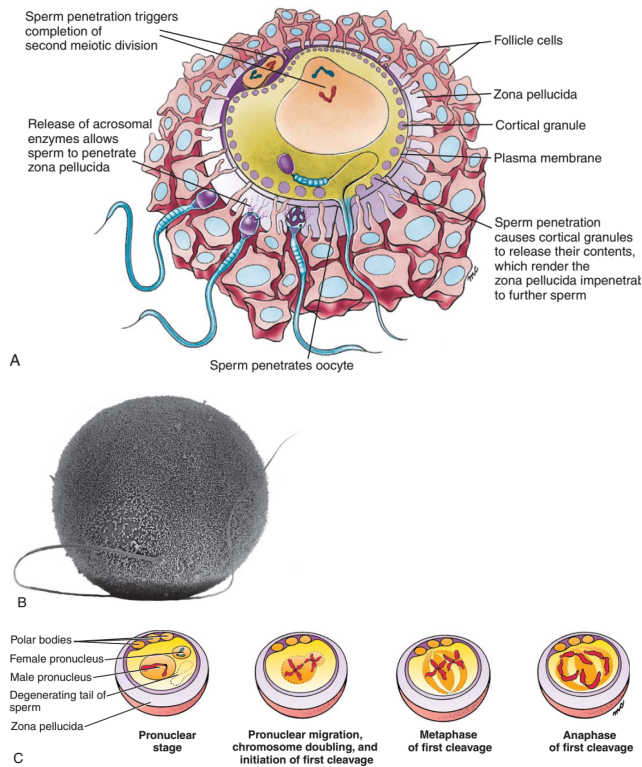
**Giai đoạn phản ứng vỏ:** Ngay mặt trong của màng tế bào (hay mặt bào tương) của noãn có rất nhiều hạt nhỏ gọi là **hạt vỏ**. Các hạt này chứa nhiều enzym thủy phân. Khi tinh trùng vừa xuyên qua màng trong suốt và chạm vào màng tế bào noãn thì các hạt vỏ trương to lên, tăng tính thấm và phóng thích các enzym ra phía màng trong suốt làm cho màng trong suốt trở nên trơn, bền vững để các tinh trùng khác không thể xâm nhập được vào noãn, do đó ngăn chặn hiện tượng thụ tinh bổ sung hay còn gọi là **thụ tinh đa tinh trùng**. Sự trơn của màng trong suốt là do các liên kết của các phân tử ZP1, ZP2 và ZP3 bị enzym của hạt vỏ phá hủy. Điều này làm cho cấu hình của thụ thể tinh trùng (sperm receptor)

không còn thuận lợi cho sự gắn kết của egg binding protein của các tinh trùng khác.

Phản ứng vỏ là phản ứng của noãn khi tiếp xúc với tinh trùng.

**Giai đoạn xâm nhập:** Màng tế bào tinh trùng và màng tế bào noãn hòa vào nhau sau đó nơi hai màng hòa nhau bị tiêu biến, nhân và bào tương của tinh trùng lọt hoàn toàn vào bào tương của noãn, còn phần màng tế bào tinh trùng nằm lại ngoài noãn.

**Giai đoạn chuyển động hòa nhập:** Khi tinh trùng lọt vào bào tương của noãn, lúc này noãn bào II cũng vừa kết thúc lần phân chia thứ 2 của quá trình giảm phân để tạo ra một noãn chín và một thể cực cầu thứ 2. Nhân của noãn chín được gọi là **tiền nhân cái** còn nhân của tinh trùng gọi là **tiền nhân đực**. Tiền nhân đực tiến về tiền nhân cái và cả hai cùng bắt đầu tự nhân đôi DNA của chúng. Khi sự tự nhân đôi của DNA hoàn tất, màng của hai tiền nhân tiêu biến, **các nhiễm sắc thể đã nhân đôi** từ hai tiền nhân lẫn trong bào tương và hòa vào nhau. Thoi phân bào xuất hiện, các NST sắp xếp trên thoi phân bào để bắt đầu cho lần phân bào đầu tiên của hợp tử đầu tiên.



**Hình III.2.2. Sự thụ tinh.**

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. “PHÔI THAI HỌC” NXB Hồng Đức 2013, PGS.TS Phan Chiến Thắng và Trần Công Toại
2. “Larsen’s Human Embryology”, 12<sup>th</sup> edition, Gary C. Schoenwolf et al