

SINH HỌC

PHÁT TRIỂN ĐỘNG VẬT

Chương 1

Khái niệm về sự phát triển

I. Nguyên lý của thuyết biểu sinh

Một trong những vấn đề trung tâm của sinh học phát triển là nguyên lý của thuyết biểu sinh (*epigenesis*). Theo đó thì phần lớn các loài sinh vật đều khởi đầu từ những tổ chức đơn giản sau đó mới trở thành những tổ chức cơ thể phức tạp. Thuyết biểu sinh biểu thị một phần chu kỳ sống của sinh vật. Hầu hết cá thể sinh vật bắt đầu sự sống khi trứng thụ tinh, trải qua quá trình phát triển phôi, giai đoạn con non, sau đó là giai đoạn trưởng thành. Đến lượt mình cá thể trưởng thành tạo ra trứng và tinh trùng kết hợp với nhau để cho ra chu kỳ sống của thế hệ con cái.

Khi một cơ thể phát triển từ một trứng thụ tinh rõ ràng là một quá trình phức tạp. Điều này cho thấy tổ chức của trứng không hề đơn giản. Một trứng có đầy đủ các bào quan và có cơ chế điều hòa tinh vi của một tế bào sống. Trứng cũng là một tế bào chuyên hóa, được cấu tạo để thực hiện vai trò trong phát triển. Nó được bảo vệ bởi một lớp vỏ chung quanh những cũng sẵn sàng đón nhận tinh trùng khi thụ tinh. Nó không những đón nhận những chất dinh dưỡng mà còn mang đầy đủ các thông tin cấu trúc xác định các cơ quan bộ phận trong tương lai.

Khả năng một trứng thụ tinh phát triển thành một cơ thể trưởng thành phức tạp là một kỳ công vĩ đại của thiên nhiên. Thuật ngữ dùng mô tả hiện tượng này là *thuyết biểu sinh*.

Nguyên lý thuyết biểu sinh đã được Aristotle (384-322 TCN) thừa nhận đầu tiên khi ông quan sát sự phát triển phôi gà và các con vật khác. Tuy nhiên, vào thế kỷ XVII, người ta lại đi theo thuyết tiên thành (*preformation*). Thuyết này cho rằng ngay trong tế bào mầm đã có một cơ thể nhỏ và cơ thể này gia tăng kích thước trong quá trình phát triển.

Về sau cùng với sự ra đời của kính hiển vi và bằng phương pháp luận mới, tính ưu việt của thuyết biểu sinh đã thống trị trong suốt thế kỷ XVIII. Nhà giải phẫu học người Đức K. F. Wolff (1733-1794) đã chỉ ra rằng nếu cơ thể được hình thành sớm trong tinh trùng hay trứng thì sự phát triển chỉ gia tăng về kích thước và như thể phôi sẽ trông giống như một cơ thể nhỏ. Tuy nhiên, các quan sát của Wolff cho thấy phôi gà đang phát triển không giống với con gà con mới nở. Hơn nữa, nhiều nhà khoa học đã khám phá sự khác nhau giữa phôi, giai đoạn con non và giai đoạn trưởng thành và vì vậy mà thuyết tân thành đã bị đi vào lãng quên.

Ngày nay thuyết biểu sinh được xem là nguyên lý chủ đạo của sự phát triển còn cơ chế phân tử và tế bào đóng vai trò kiến thức cơ sở của sự phát

triển. Axit nucleic trong trứng và tinh trùng mang vật chất di truyền được mã hóa bởi các nucleotit của ADN. Bộ gen của loài cung cấp các thông tin cần thiết cho sự tăng trưởng và phát triển cá thể trong suốt đời sống.

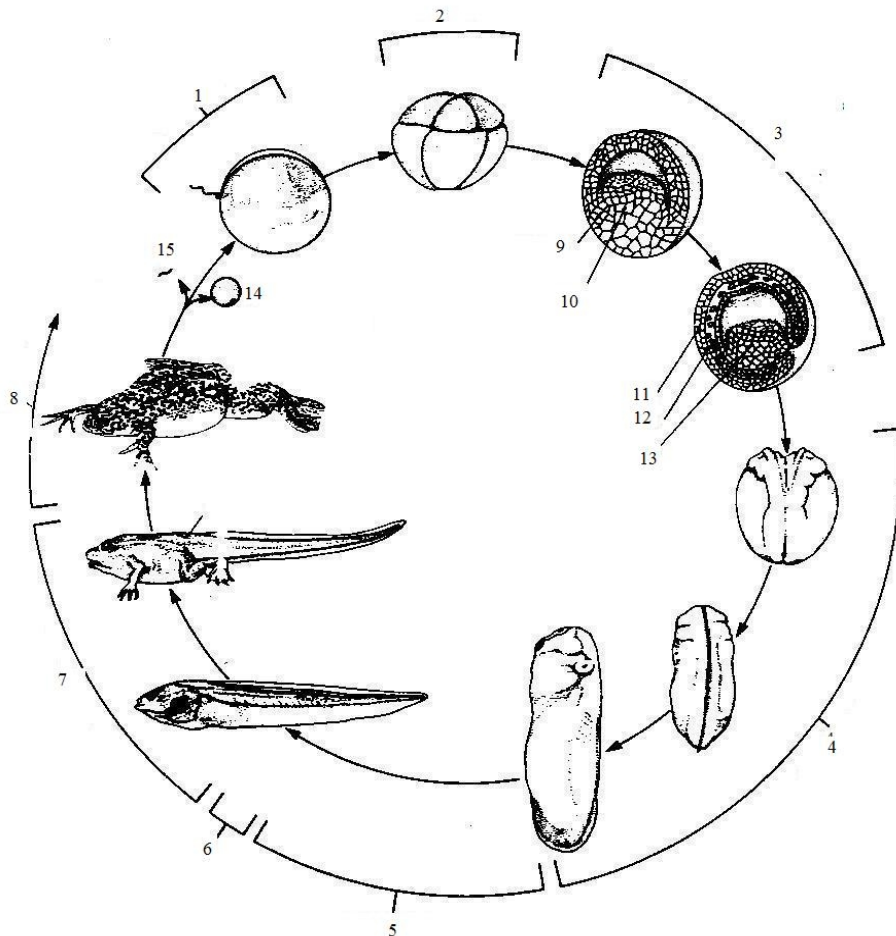
II. Các giai đoạn phát triển trong chu kỳ sống

Sự liên tục phát triển mở đầu bằng trứng thụ tinh cho đến giai đoạn trưởng thành rồi được lặp lại qua sự sinh sản được xem như là một chu kỳ sống. Các nhà sinh học phân chia chu kỳ sống ra làm ba thời kỳ: phát triển phôi, phát triển hậu phôi và trưởng thành. Mỗi thời kỳ lại phân chia ra nhiều giai đoạn. Để minh họa một chu kỳ sống của động vật, chúng ta xem xét sự phát triển của loài ếch *Xenopus laevis* ở Nam Phi, một đối tượng nghiên cứu tốt về sinh học phát triển hiện nay.

Thuật ngữ phôi được dùng chung để mô tả sự phát triển cá thể từ thụ tinh cho đến khi biệt hóa mô và cơ quan. Thời kỳ này được gọi là sự phát triển phôi được phân chia thành các giai đoạn: thụ tinh, phân cắt, tạo phôi vị (phôi vị hóa), phát sinh cơ quan và phát sinh mô. Sự thụ tinh là sự kết hợp trứng với tinh trùng. Trứng là một tế bào có kích thước lớn chứa đầy chất dinh dưỡng để giúp phôi phát triển cho đến khi con vật tự lấy thức ăn từ bên ngoài. Phần lớn trứng đều có một cực động vật và thực vật. Cực động vật là cực có chứa nhân còn cực đối diện là cực thực vật. Ở *Xenopus*, cực động vật chứa sắc tố trong khi cực thực vật sáng hơn vì chứa khối noãn hoàng lớn. Tinh trùng là một tế bào chuyên hóa cao với chức năng tìm và thụ tinh với trứng. Sau khi thụ tinh bởi một tinh trùng, trứng được gọi là hợp tử. Sự thụ tinh tạo ra và thúc đẩy mạnh các hoạt động biến dưỡng, chủ yếu là tổng hợp ADN và protein.

Trong quá trình phân cắt, hợp tử phân chia thành 2, 4, 8, 16, 32,... 2^n tế bào hay còn gọi là các phôi bào. Lúc đầu phôi là một tế bào đặc gọi là phôi dâu (*morula*), sau đó là một khối tế bào rỗng với một lớp tế bào gọi là phôi nang (*blastula*). Giai đoạn tiếp theo là sự phôi vị hóa. Trong toàn bộ phôi diễn ra một loạt các chuyển động tạo hình. Các phôi bào di nhập vào bên trong, sắp xếp lại tạo thành một lớp phôi bào thứ hai. Phôi ở giai đoạn này gọi là giai đoạn phôi vị. Lúc này phôi có hai lá phôi (lá phôi ngoài và lá phôi trong), ở giữa có ruột nguyên thủy và bên trên có một lỗ là phôi khẩu. Sau đó phôi chuyển sang giai đoạn tạo trung bì (lá phôi giữa) để hình thành một phôi có ba lá phôi gọi là các lớp tế bào mầm. Trong giai đoạn tiếp theo của sự phát triển phôi, các lớp tế bào mầm diễn ra mạnh mẽ các chuyển động tạo hình và tương tác với các phần khác tạo cơ sở hình thành các cơ quan ấu trùng. Ở quá trình được gọi là phát sinh cơ quan này, phôi thể hiện rõ hình dạng cơ bản của con vật. Cuối cùng là sự phát sinh mô, trong đó các tế bào sẽ chuyên hóa để đảm nhận các chức năng khác nhau.

Thời kỳ phát triển hậu phôi bắt đầu từ khi kết thúc phát triển phôi cho đến khi bắt đầu giai đoạn trưởng thành. Trong thời kỳ này con vật có dạng như



Hình 1.1 Chu kỳ sống của ếch (Theo K. Kalthoff, 1996)

1. Thụ tinh 2. Phân cắt 3. Tạo phôi vị 4. Phát sinh cơ quan 5. Phát sinh mô 6. Nở 7. Phát triển hậu phôi 8. Trưởng thành 9. Phôi nang 10. Vị trí của tế bào mầm

11. Ngoại bì 12. Trung bì 13. Nội bì 14. Trứng 15. Tinh trùng

một cơ thể trưởng thành thu nhỏ. Ở ếch nhái và nhiều loài động vật khác, trải qua giai đoạn trung gian gọi là ấu trùng. Nói chung thời kỳ ấu trùng bắt đầu từ khi con vật thoát ra khỏi vỏ trứng. Đặc trưng của ấu trùng là có khả năng di chuyển, dinh dưỡng, đồng thời gia tăng về khối lượng. Tuy nhiên, ấu trùng có hình dạng và lối sống khác với dạng trưởng thành và có tên khác, chẳng hạn như nòng nọc của ếch. Nòng nọc có những cơ quan như ếch trưởng thành là mắt, não bộ, tim,... nhưng cũng có những cơ quan đặc biệt như mang và đuôi. Sự biến đổi từ ấu trùng sang dạng trưởng thành gọi là biến thái.

Thời kỳ trưởng thành bắt đầu khi con vật thành thực sinh dục, tạo ra trứng và tinh trùng.

III. Tổ chức kiểu mẫu và trường phôi

Sau khi xem xét chu kỳ sống, chúng ta sẽ đề cập đến một khía cạnh cơ bản khác của sự phát triển gọi là tổ chức kiểu mẫu (*pattern formation*). Đây là sự phát triển một cách trật tự của các yếu tố khác nhau. Ví dụ điểm mắt trên cánh của các loài bướm. Chúng xuất hiện nhằm đánh lạc hướng kẻ thù. Điểm mắt được tạo nên do sự biệt hóa của các tế bào liên quan với các sắc tố khác nhau. Các tế bào có màu sáng xanh tạo thành một điểm ở chính giữa còn các tế bào với các sắc tố đen và nâu sáng tạo thành một vòng bao quanh. Như vậy tổ chức kiểu mẫu đòi hỏi tế bào phải có cách thể hiện khác nhau và đúng cách thì mới có hiệu quả trong việc đánh lạc hướng.

Tổ chức kiểu mẫu hình thành trong tất cả các giai đoạn của sự phát triển theo những tỷ lệ khác nhau từ sự sắp xếp của các cấu trúc hiển vi cho đến các cơ quan trong sơ đồ cấu tạo cơ thể. Đặc biệt là khi biệt hóa để hình thành mô. Mô sắp xếp đúng kiểu trong cơ quan. Cơ quan sắp xếp theo sơ đồ cơ bản của cơ thể. Chẳng hạn tim của động vật có xương sống nằm ở mặt bụng, cột sống phát triển ở mặt lưng và hệ thần kinh trung ương nằm trong cột sống và hộp sọ.

Một nhóm các tế bào kết hợp để tạo thành cơ quan hoặc cơ thể được gọi là trường phôi (*embryonic fields*). Sự thiết lập trường phôi và tổ chức kiểu mẫu là những hiện tượng cơ bản trong phát triển mặc dù đang còn ít được biết đến. Không phải chỉ có sự biệt hóa tế bào về mặt số lượng mà còn biệt hóa về sự sắp xếp các cơ quan trong cơ thể.

IV. Điều khiển di truyền của sự phát triển

Tất cả các thông tin quan trọng đối với việc tạo ra kiểu cơ thể của sinh vật, đối với sự biệt hóa tất cả các tế bào, đối với việc điều khiển chu kỳ sống đều nằm trong một tế bào duy nhất đó là hợp tử. Hợp tử mang cấu trúc để xây dựng và duy trì sinh vật toàn vẹn từ lần phân chia tế bào đầu tiên cho đến khi chết. Tất cả những thông tin đó nằm trong một vật chất di truyền đã được biết đến đó là ADN. Đơn vị chức năng của thông tin này gọi là gen.

Gen ảnh hưởng đến hình thái và hoạt động của tế bào trong một cơ thể ở tất cả các giai đoạn phát triển của chu kỳ sống. Thật ra, gen điều khiển việc tạo ra và các tính chất của phân tử dựa trên cơ sở của sự phát triển. Bởi gen được sao chép thành ARN và được phiên mã thành polypeptit. Sự phát triển của hợp tử bé nhỏ được hướng dẫn bởi các gen gốc. ARN và protein được mã hóa bởi các gen gốc đã được tổng hợp và xác định trong trứng trong quá trình tạo trứng. Gen của phôi hay là gen của hợp tử được di truyền từ cả bố và mẹ sẽ điều khiển sự phát triển. Gen trong tế bào gốc sẽ được nhân đôi trong quá trình phát triển. ADN và mARN được tích lũy để đẩy nhanh sự phát triển và

được sử dụng bởi tất cả các phôi bào giống nhau. Các sản phẩm của các gen gốc khác phân bố không đều ở trong trứng. Vì vậy, số lượng của chúng không giống nhau trong các phôi bào khác nhau. Nếu các sản phẩm gen xác định bị biến đổi bởi sự đột biến khi các gen gốc mã hóa thì tổ chức cơ thể của phôi đang phát triển sẽ có một số xáo trộn. Ví dụ: *Drosophila* cái thiếu cả hai gen *bicaudal*⁺ sinh ra ruồi giấm con có phần sau thân gấp đôi trong khi phần đầu và phần ngực bị thiếu. Kiểu hình đặc biệt này phát triển độc lập với các alen *bicaudal* của cá thể đực. Các phân tích di truyền và phân tử cho thấy protein bicaudal được phiên mã từ mARN trong buồng trứng. Phôi xuất phát từ các cá thể cái không có các alen *bicaudal* chức năng. Gen điều khiển tạo ra phần đầu và phần ngực không hoạt động và phần trước của cơ thể không được tạo nên.

Nhiều gen chỉ có một chức năng duy nhất trong phát triển và chỉ hoạt động trong một vài giai đoạn của sự phát triển hoặc trong một số nhóm tế bào. Các đột biến không bình thường khi biểu thị các gen này đã làm phong phú nguồn thông tin để phân tích sự phát triển. Các kiểu hình tạo ra do các đột biến đó đặc biệt tìm thấy trong thời kỳ đầu của chu kỳ sống cung cấp các đầu mối có giá trị về vai trò sinh học của các gen này trong phát triển.

Chương 2

Vai trò của tế bào trong sự phát triển

I. Nguyên lý tính liên tục của tế bào

Như chúng ta đã biết tất cả các sinh vật đều được cấu tạo bởi các tế bào. Học thuyết về tế bào đã được M. Schleiden và sau đó là T. Schwann đề ra lần đầu tiên năm 1838. Trong những thập niên sau đó, các nghiên cứu đã cho thấy rằng các tế bào đã tăng lên qua sự tồn tại và phân chia. Đây là một khám phá quan trọng bởi các nhà khoa học trước đó nghĩ rằng các tế bào cũng có thể tự sinh ra từ những vật chất không có tế bào. Tuy nhiên điều này không bao giờ tìm thấy xảy ra dưới các điều kiện hiện nay trên trái đất, mặc dù các tế bào chắc chắn được tạo ra từ sự kết hợp của các chất vô cơ đơn giản dưới các điều kiện môi trường khác nhau trong thời kỳ đầu của lịch sử hành tinh chúng ta. Tính liên tục của tế bào đã được R. Virchow tóm tắt một cách súc tích vào năm 1858 rằng tất cả các tế bào đều được sinh ra từ các tế bào.

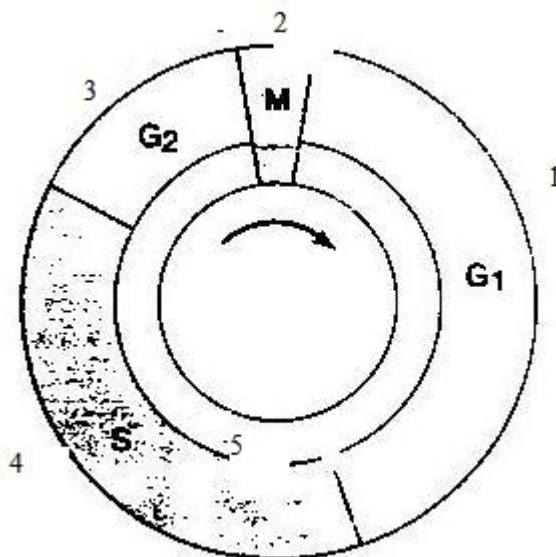
Thành tựu quan trọng khác trong học thuyết tế bào là việc khám phá ra trứng và tinh trùng là những tế bào chuyên hóa và chúng được sinh ra từ các tế bào ở trong buồng trứng và tinh hoàn. Vào năm 1841, R. A. Koelliker chỉ ra rằng tinh trùng là những tế bào đặc biệt có nguồn gốc trong các tinh hoàn chứ không như nhiều người nghĩ chúng là những động vật ký sinh trong chất dịch của ống sinh tinh. Tương tự như vậy, vào năm 1861, K. Gegenbauer đã thừa nhận trứng là một tế bào đơn. Một vài năm sau, năm 1875, O. Hertwig đã quan sát hai nhân trong trứng cầu gai đã thụ tinh, một có nguồn gốc từ trứng và một có nguồn gốc từ tinh trùng.

Các khám phá này đã thiết lập nguyên lý về tính liên tục của tế bào: tất cả các sinh vật đều được sinh ra do sự phân chia liên tục của tế bào. Điều này có nghĩa rằng các tế bào trong cơ thể chúng ta ngày nay là kết quả của một chuỗi tế bào được sinh ra từ bố mẹ, ông bà, tổ tiên của loài người, thú, chim, bò sát,... cho đến các sinh vật đơn bào nguyên thủy sinh ra cách đây hàng tỷ năm.

Sinh học hiện đại bắt đầu khi học thuyết tế bào đã được kết hợp với những quan sát về hoạt động của thể nhiễm sắc. Năm 1883, E. van Beneden chỉ ra rằng nhân của các giao tử tương đương với số lượng thể nhiễm sắc trong sự thụ tinh. Hoạt động thể nhiễm sắc trong việc tạo giao tử và sự thụ tinh đã cung cấp cơ sở khoa học cho định luật Mendel và các quan sát khác về di truyền. Vào những năm đầu của thế kỷ XX, học thuyết này đã dựa trên tính liên tục của sự phân chia tế bào, sự sao chép nguyên văn và sự phân bố của thể nhiễm sắc.

II. Chu kỳ tế bào và sự điều khiển chu kỳ tế bào

Chu kỳ tế bào là thời gian tồn tại của tế bào từ lúc được tạo thành do kết quả phân chia của tế bào mẹ cho tới lần phân chia của chính nó. Chu kỳ tế bào khác nhau trong từng loại tế bào và trong từng giai đoạn phát triển khác nhau. Ví dụ: chu kỳ tế bào của các sinh vật chưa có nhân chính thức (tiền nhân) kéo dài từ 20-30 phút, chu kỳ tế bào của sinh vật có nhân chính thức (nhân thật) kéo dài từ 10-12 giờ.



Hình 2.1 Sơ đồ biểu diễn chu kỳ tế bào (Theo K. Kalthoff, 1996)

1. Tổng hợp ARN 2. Nguyên phân 3. Tổng hợp ARN 4. Tổng hợp ADN 5. Gian kỳ

Ở các sinh vật chưa có nhân chính thức, chu kỳ tế bào gồm có hai giai đoạn chính là sự tách đôi của phân tử ADN và sự phân chia tế bào chất. ADN của sinh vật chưa có nhân chính thức là một mạch đơn có dạng vòng. Sự phân đôi ADN xảy ra trước lúc bắt đầu phân chia tế bào. Mỗi phân tử ADN con gắn với các vùng khác nhau của màng sinh chất và sau đó chúng tách nhau ra. Sự phân chia tế bào chất lúc màng sinh chất mới và vách ngăn mới được tổng hợp ở phần giữa tế bào. Vách ngăn này phân chia tế bào làm hai phần, mỗi phần trở thành một tế bào con. Các tế bào con sau khi được hình thành có thể vẫn dính liền với nhau như ở vi khuẩn dạng sợi hoặc tách ra thành cơ thể mới như ở các loài vi khuẩn khác.

Ở các sinh vật có nhân chính thức, chu kỳ tế bào gồm hai giai đoạn chính là gian kỳ và phân chia tế bào. Gian kỳ là thời kỳ chuẩn bị các điều kiện vật chất và năng lượng cho sự phân bào. Đây là thời kỳ tế bào tăng trưởng mạnh

nhất và chiếm 90% thời gian của chu kỳ tế bào. Gian kỳ được chia làm ba kỳ nhỏ là kỳ trước tổng hợp (G_1), kỳ tổng hợp (S) và kỳ sau tổng hợp (G_2).

Giai đoạn phân chia tế bào (M) bao gồm nguyên phân (*mitosis*) và phân chia tế bào chất (*cytokinesis*).

Thời kỳ nguyên phân bao gồm bốn kỳ:

- Kỳ trước (*prophase*) kéo dài từ 2-270 phút và diễn ra ở trong nhân. Ở kỳ này chất nhiễm sắc xoắn lại tạo thành thể nhiễm sắc. Mỗi thể nhiễm sắc gồm hai chromatid dính nhau ở tâm động. Sau đó thoi vô sắc xuất hiện và màng nhân biến mất.

- Kỳ giữa (*metaphase*) kéo dài từ 0,3-170 phút. Hình thành các thể nhiễm sắc kép tập trung trên mặt phẳng xích đạo của thoi vô sắc.

- Kỳ sau (*anaphase*) kéo dài từ 0,3-120 phút. Hai chromatid tách nhau ra ở tâm động thành các thể nhiễm sắc con. Các thể nhiễm sắc con trượt trên thoi vô sắc tiến về hai cực của tế bào.

- Kỳ cuối (*telophase*) kéo dài từ 1,5-150 phút. Hai nhân con được hình thành ở hai cực của tế bào. Thể nhiễm sắc tháo xoắn. Thoi vô sắc biến mất.

Thời kỳ phân chia tế bào chất diễn ra cùng lúc với sự hình thành nhân mới. Đầu tiên là việc hình thành rãnh phân cắt trên bề mặt tế bào, rãnh này thắt dần lại để tách ra thành hai tế bào con. Quá trình tách đôi tế bào động vật được thực hiện nhờ các sợi protein actin cực nhỏ có khả năng co rút tập trung dưới màng sinh chất ở vùng giữa của tế bào mẹ.

Quá trình giảm phân:

Giảm phân cũng gồm những giai đoạn cơ bản như nguyên phân. Tuy nhiên điểm khác biệt chính là các thể nhiễm sắc nhân đôi một lần nhưng lại chia đôi hai lần (giảm phân I và giảm phân II). Kết quả là tạo ra bốn tế bào con có bộ thể nhiễm sắc giảm đi một nửa so với tế bào mẹ.

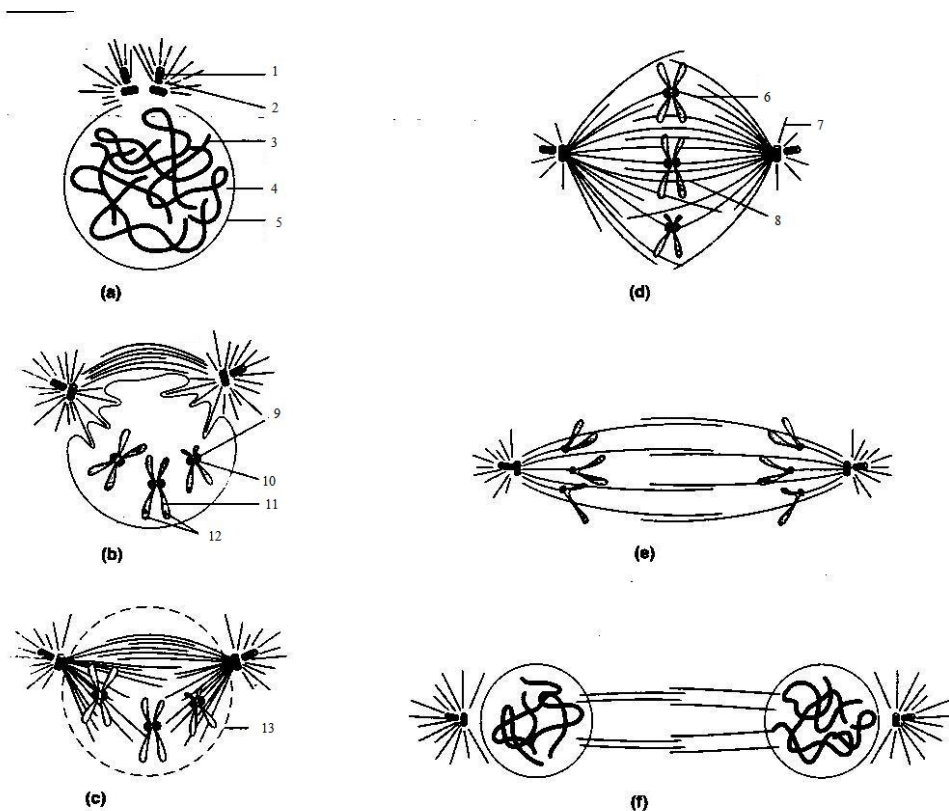
Giảm phân I: Đầu tiên thể nhiễm sắc tự nhân đôi. Mỗi thể nhiễm sắc gồm hai thể nhiễm sắc con tương đồng dính nhau ở tâm động. Giảm phân I chia làm bốn kỳ:

- Kỳ trước I chiếm 90% của giảm phân. Thể nhiễm sắc hình thành những sợi nhiễm sắc mảnh có một đầu dính vào màng nhân, sau đó các thể nhiễm sắc đồng dạng bắt cặp với nhau và xảy ra quá trình trao đổi chéo. Hai trung tử tách nhau ra và đi về hai cực của tế bào.

- Kỳ giữa: các cặp thể nhiễm sắc tương đồng tập trung ở mặt phẳng xích đạo của thoi vô sắc. Mỗi thể nhiễm sắc ngắn lại và dài lên đồng thời gắn vào một sợi của thoi vô sắc.

- Kỳ sau: mỗi thể nhiễm sắc kép trong cặp tương đồng di chuyển về một cực của tế bào.

- Kỳ cuối: đồng thời với sự phân chia nhân, tế bào chất cũng phân chia tạo ra hai tế bào con đơn bội.



Hình 2.2 Các giai đoạn của chu kỳ tế bào (Theo K. Kalthoff, 1996)

(a) Kỳ trung gian (b) Kỳ trước (c) Trước kỳ giữa (d) Kỳ giữa (e) Kỳ sau (f) Kỳ cuối
 1. Hạt trung tâm 2. Trung thể 3. Sợi chromatin không cuộn lại 4. Nhân 5. Màng nhân
 6. Sợi chuyển động 7. Sợi ngoài 8. Sợi nối cực 9. Kinetochore 10. Tâm điểm
 11. Chromatid 12. Trung thể 13. Màng nhân bị tan rã

Giảm phân II:

- Kỳ trước: thoi vô sắc xuất hiện. Các thể nhiễm sắc di chuyển vào giữa tế bào.

- Kỳ giữa: các thể nhiễm sắc tập trung trên mặt phẳng xích đạo của thoi vô sắc. Mỗi thể nhiễm sắc của cặp thể nhiễm sắc tương đồng nối với một cực của tế bào nhờ thoi vô sắc.

- Kỳ sau: các tâm động của thể nhiễm sắc kép tách nhau ra. Mỗi thể nhiễm sắc con đi về một cực của tế bào.

- Kỳ cuối: Ở mỗi cực của tế bào hình thành một nhân mới và xảy ra sự phân chia tế bào chất. Như vậy từ một tế bào mẹ có bộ thể nhiễm sắc lưỡng bội tạo ra bốn tế bào con có bộ thể nhiễm sắc đơn bội.

Các tế bào ở các sinh vật đa bào phân chia theo những tốc độ khác nhau. Các tế bào phôi có thể phân chia từng mười phút một, các tế bào biểu bì hoàn tất chu kỳ tế bào trong một ngày. Sự khác biệt về thời gian trong chu kỳ tế bào chủ yếu là do sự thay đổi thời gian của pha G_1 . Phần lớn tế bào ngừng sự phân chia ở giai đoạn nghỉ của pha G_1 mà người ta gọi là pha G_0 .

Chu kỳ tế bào được điều hòa bởi một số enzym gọi là *cyclin-dependent kinases*. Các enzym này làm gia tăng các nhóm photphat đối với các protein khác. Chức năng này rất quan trọng ở trong tế bào vì sự gia tăng nhóm photphat làm thay đổi cấu trúc không gian ba chiều và hoạt động sinh học của protein. Hoạt động của *cyclin-dependent kinases* đòi hỏi sự kết hợp với cycline. Cyclin cũng là một loại protein vì sự đa dạng của chúng thay đổi trong chu kỳ tế bào. Chẳng hạn như cycline B tích lũy trong gian kỳ và giảm đi một cách đột ngột ở kỳ giữa. Sự kết hợp khác nhau giữa *cyclin-dependent kinases* với cycline điều hòa quá trình hình thành tế bào qua các pha khác nhau của chu kỳ tế bào.

Chương 3

Sự phát sinh giao tử

Giao tử là những tế bào chuyên hóa cao và rất khác với tế bào xôma. Đặc trưng của tế bào xôma là những tế bào lưỡng bội: chúng mang hai bộ thể nhiễm sắc một có nguồn gốc từ bố, một có nguồn gốc từ mẹ. Giao tử là những tế bào đơn bội: số lượng thể nhiễm sắc trong nhân là một nửa số lượng của tế bào lưỡng bội. Việc tạo ra thể nhiễm sắc xảy ra trong quá trình phát sinh giao tử khi các tế bào sinh dục nguyên thủy giảm phân để cho ra hai tế bào chuyên hóa. Khi thụ tinh, giao tử đực và giao tử cái kết hợp với nhau để cho ra một hợp tử lưỡng bội.

Mặc dù giao tử đực và giao tử cái đều là những tế bào đơn bội nhưng chúng có cấu tạo hoàn toàn khác nhau. Giao tử đực hay còn gọi là tinh trùng chuyên hóa cao với chức năng duy nhất là tìm gặp và thụ tinh với trứng. Một tinh trùng đặc trưng gồm có nhân với một bộ thể nhiễm sắc, một roi bơi hoặc đuôi để chuyển động và một bộ máy ty thể làm nhiệm vụ chuyển hóa cung cấp năng lượng cho hoạt động của tinh trùng. Ngoài ra, có một cấu trúc ở phần đầu gọi là thể đỉnh (*acrosome*) giúp cho tinh trùng chui qua vỏ trứng khi thụ tinh.

Tế bào sinh dục cái còn được gọi là trứng hoàn toàn khác các giao tử cái về sự chuyên hóa. Ngoài việc cung cấp các thông tin di truyền, chúng giúp cho trứng phát triển cho đến khi cá thể mới có khả năng lấy được nguồn dinh dưỡng từ môi trường ngoài. Trứng thường có kích thước lớn có khi gấp hàng nghìn lần so với tế bào xôma. Một trứng điển hình chứa đầy chất dinh dưỡng có năng lượng cao như glycoprotein, carbohydrat và lipid tập hợp thành khối noãn hoàng.

I. Khái niệm về dòng mầm (tế bào sinh dục nguyên thủy)

Khoảng cuối thế kỷ XIX, Weismann đã đưa ra lý thuyết “bào tương mầm” là chất di truyền tồn tại dưới dạng các *nhân tố di truyền* hay các *quyết định tố (determinant)*. Theo lý thuyết này thì các bào tương mầm chỉ có trong các tế bào sinh dục còn trong các tế bào xôma chỉ có một bộ phận của bào tương mầm. Do trong quá trình phát triển xảy ra sự phân chia không đồng đều chất di truyền nên các tế bào con trở nên khác nhau. Qua nhiều lần phân chia mỗi loại tế bào của cơ thể trưởng thành chỉ chứa một loại quyết định tố xác định tính đặc hiệu của loại tế bào đó.

Lý thuyết này đã giải thích sự phát triển một cách khá logic. Nó cho thấy những dự đoán quan trọng về sự tập trung vật chất di truyền trong thể nhiễm sắc và giải thích sự phát triển bằng sự phân chia không đồng đều vật chất di truyền. Về sau này người ta mới biết sự phân chia không đều này chỉ xảy ra ở một số loài động vật và chỉ khi hình thành các tế bào sinh dục. Trong các nghiên cứu của mình vào các năm 1899-1910, Boveri đã theo dõi sự hình

thành các tế bào sinh dục ngay từ hợp tử của *Ascaris*. Ông ta phát hiện được trong tế bào chất của cực thực vật có những hạt đặc biệt gọi là *hạt nâu*. Trong lần phân chia thứ nhất chỉ có các tế bào cực thực vật là chứa hạt nâu. Vì vậy, ở những phôi bào này không có sự biến đổi thể nhiễm sắc còn những phôi bào khác không có hiện tượng này gọi là sự *bài chất nhiễm sắc*. Hiện tượng bài chất nhiễm sắc tiếp diễn ở các lần phân chia sau trong các tế bào không chứa hạt nâu. Cuối cùng chỉ có một số tế bào là không có bài chất nhiễm sắc. Qua theo dõi, Boveri cho rằng các tế bào này là thủy tổ của các tế bào sinh dục có trong cơ thể. Chúng có kích thước lớn hơn các tế bào khác và người ta gọi chúng là các tế bào sinh dục nguyên thủy. Các tế bào này sẽ phát triển thành các tế bào sinh dục.

II. Nguồn gốc của hai dòng tế bào xôma và sinh dục

Sự phân ly sớm hai dòng tế bào xôma và sinh dục thấy rõ trong nhiều loài côn trùng. Sự sai khác ở đây biểu hiện ở chỗ dòng sinh dục thì giữ nguyên số thể nhiễm sắc, còn dòng xôma thì xảy ra sự loại thải nhiều thể nhiễm sắc ra khỏi bộ gen. Khi nghiên cứu loài nhặng *Wachtliellia persicariae*, người ta nhận thấy ở vùng cực thực vật, đối diện với vị trí các thể cực, có vùng tế bào chất có cấu tạo dạng lưới, trong ô lưới có các hạt bắt màu hematoxin. Ở thời kỳ phân chia thứ tư, trong số 8 nhân, ở 7 nhân xôma xảy ra sự loại thải 30 thể nhiễm sắc ra khỏi nhân. Chỉ một nhân rơi vào vùng cực sẽ hình thành tế bào sinh dục là còn toàn vẹn 38 thể nhiễm sắc.

Đây là ví dụ điển hình về sự tách nhau sớm của hai dòng tế bào xôma và tế bào sinh dục. Chúng tách nhau ở lần phân chia thứ ba của hợp tử, tức là giai đoạn 8 nhân. Ở đây thấy sự khác biệt rõ rệt giữa hai dòng này.

Ở lưỡng cư, tế bào chất sinh dục hay còn gọi là quyết định tổ sinh dục phân bố ở vùng cực thực vật. Sau phân cắt, các tế bào nào chứa tế bào chất này sẽ là các tế bào sinh dục nguyên thủy. Các tế bào này tập trung ở nội bì đáy ruột. Về sau chúng di cư vào tuyến sinh dục và phát triển thành các giao tử.

Ở chim, các tế bào sinh dục sớm nhất được tìm thấy trong các tế bào nội bì ngoài phôi của đĩa phôi sát phần đầu của đĩa phôi. Sau đó chúng di cư theo các mạch máu vào tuyến sinh dục và phát triển thành giao tử.

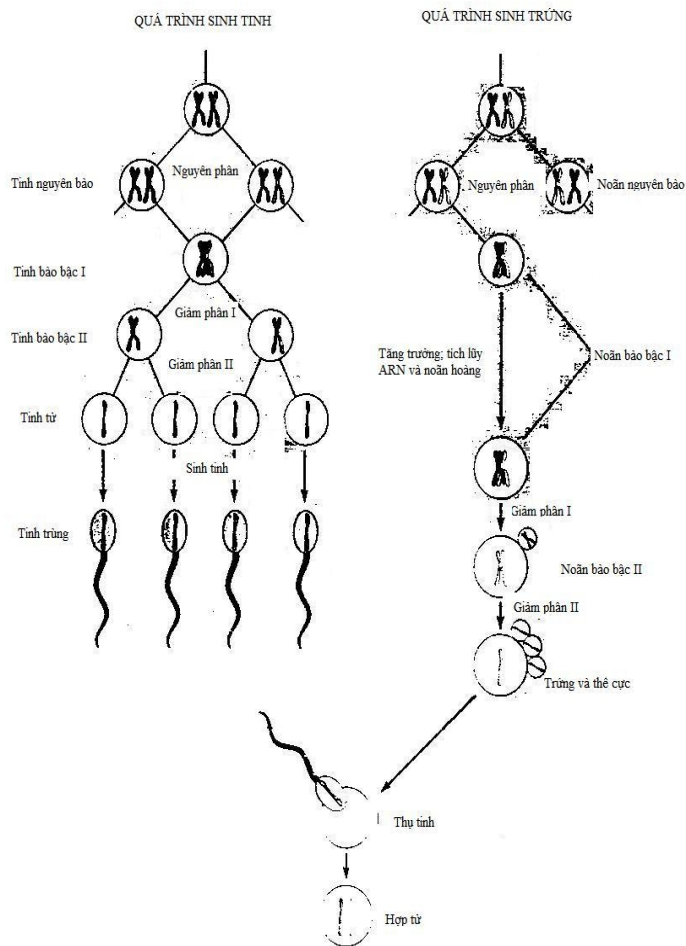
Ở động vật có vú người ta cũng phát hiện được các tế bào sinh dục nguyên thủy trong nội bì phía đuôi của phôi. Về sau chúng di cư qua mạc treo ruột vào tuyến sinh dục.

III. Quá trình sinh tinh

1. Sự tạo tinh trùng

Ở động vật, tinh trùng được tạo ra từ tuyến sinh dục đực nằm trong tinh hoàn. Ở đa số động vật có xương sống, tinh hoàn gồm những ống sinh tinh được bao bọc bởi mô liên kết dày xen kẽ với mô liên kết thưa gọi là mô kẽ.

Tinh trùng được tạo ra từ thành của ống sinh tinh. Các ống sinh tinh này chứa rất nhiều loại tế bào khác nhau mà quan trọng nhất là các tế bào mầm hay các tế bào sinh dục nguyên thủy lớn khoảng 10 micromet, nhân hình tròn hoặc êlip. Chúng nằm ở ngoại vi của ống trên suốt chiều dài khoảng 170m của ống sinh tinh trên mỗi tinh hoàn. (H 3.2)



Hình 3.1 So sánh quá trình sinh tinh và quá trình sinh trứng
(Theo K. Kalthoff, 1996)

Vào một thời điểm nào đó, tế bào sinh dục nguyên thủy bắt đầu tăng lên về kích thước, gia tăng hoạt tính, đồng thời di chuyển từ ngoại vi vào trung tâm của ống và trở nên ưa kiềm hơn. Sau đó các tế bào này bắt đầu phân chia nguyên nhiễm cho ra các tinh nguyên bào, tinh nguyên bào lại phân chia để cho các tinh bào bậc I có $2n$ thể nhiễm sắc và có kích thước 25 - 30 micromet. Các tinh bào I phân bào giảm nhiễm hai lần, lần đầu cho các tinh

bào bậc II, lần thứ hai cho bốn tinh tử đều có bộ thể nhiễm sắc đơn bội. Các tinh tử sẽ biệt hóa để cho ra bốn tinh trùng. Có thể thấy kỳ trước của giảm phân I gồm các giai đoạn sau:

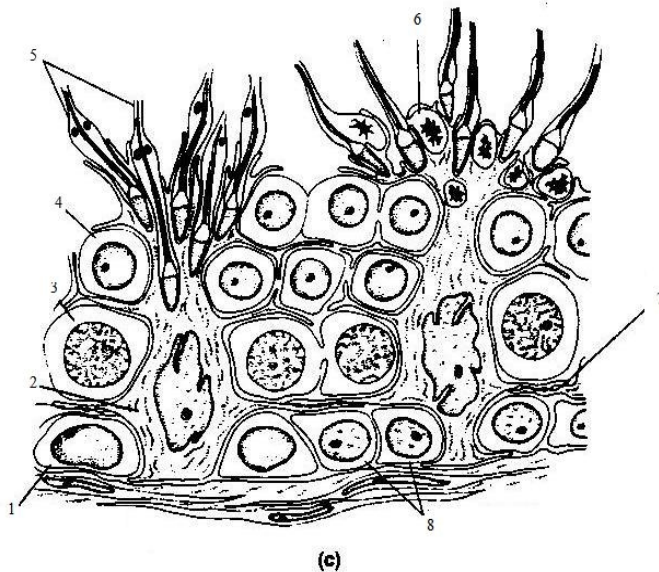
- Giai đoạn sợi mảnh (*leptonem*): trong nhân có các tơ rất mảnh cuộn thành bó. Một đầu của tơ nhiễm sắc tập trung hướng về trung thể.

- Giai đoạn sợi kép (*zigonem*): các cặp thể nhiễm sắc tương đồng bắt cặp với nhau. Các cặp thể nhiễm sắc tương đồng hoạt động như một thể thống nhất gọi là các lưỡng trị. Số lưỡng trị bằng $1/2$ số thể nhiễm sắc lưỡng bội.

- Giai đoạn sợi to (*pakinem*): các thể nhiễm sắc co ngắn lại và trở nên to hơn. Các lưỡng trị thấy rõ gồm bốn nhiễm sắc tử. Hiện tượng quan trọng diễn ra ở giai đoạn này là sự trao đổi chéo của các cặp thể nhiễm sắc.

- Giai đoạn sợi to kép (*diploonem*): các thể nhiễm sắc tiếp tục co ngắn hơn và bắt đầu đẩy nhau ra.

- Giai đoạn *diakinese*: các bắt chéo trượt về các đầu mút. Màng nhân tan và tế bào chuyển sang kỳ giữa.



Sang kỳ sau, mỗi thể nhiễm sắc tương đồng đi về một cực của thoi phân chia. Sau kỳ cuối, tinh bào I chia thành hai tế bào nhỏ hơn là tinh bào II.

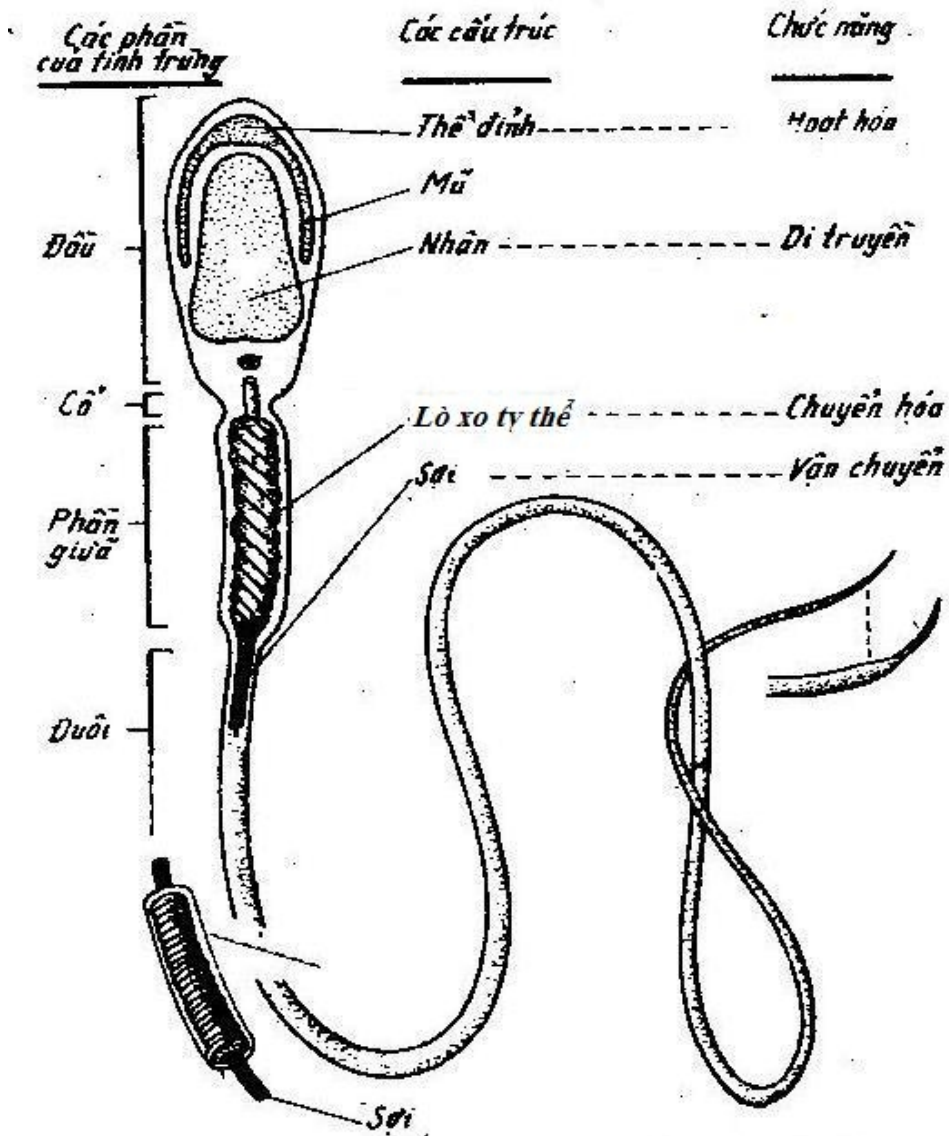
Hình 3.2 Tạo tinh trùng trong Ống dẫn tinh (Theo K. Kalthoff, 1996)

1. Tinh nguyên bào
2. Tế bào Sertoli
3. Tinh bào I 4. Tinh bào II 5. Tinh tử 6. Thể thừa 7. Màng chắn máu-tinh hoàn 8. Tế bào sinh dục nguyên thủy

2. Cấu tạo tinh trùng

Tinh trùng có cấu tạo khác nhau trong các nhóm động vật khác nhau. Tuy nhiên, chúng đều có những nét cấu tạo chung thích nghi với chức năng vận chuyển, thụ tinh và các chức năng sống khác. Các nghiên cứu bằng kính hiển

vi điện tử cho thấy tinh trùng cấu tạo gồm có bốn phần: đầu, cổ, phần giữa và đuôi.



Hình 3.3 Cấu tạo tinh trùng (Theo W. B. Charles, 1978)

Phần đầu có thể đỉnh, nhân, tế bào chất và các bào quan khác. Thể đỉnh có nguồn gốc từ bộ máy Golgi của tinh tử và bao gồm một khối đặc nằm trên nhân và bao trùm sang hai bên tạo thành mũ tinh trùng. Ở một số nhóm động vật không xương sống ở biển, thể đỉnh tạo thành sợi thể đỉnh để khoan thủng vỏ trứng. Còn ở các nhóm động vật khác, thể đỉnh có các enzym như phosphataza, hyaluronidaza, esteraza,... có tác dụng phân hủy vỏ trứng. Nhờ

vậy mà thể đỉnh đóng vai trò quan trọng trong sự xâm nhập của tinh trùng vào trứng khi thụ tinh và kích thích trứng hoạt động tiếp tục khi thụ tinh. Nhân tinh trùng có kích thước lớn, chứa đầy vật chất di truyền là các deoxyribonucleoprotein với nồng độ cao.

Phần cổ của tinh trùng chủ yếu có các trung tử đầu và trung tử đuôi. Người ta giả định rằng trung tử đuôi đóng vai trò quan trọng trong quá trình phân chia trứng đã thụ tinh. Từ trung tử đuôi phát ra sợi trục nằm trong phần đuôi của tinh trùng.

Ngay sau phần cổ là phần giữa có tiết diện to hơn phần đuôi. Trong đó có ti thể dạng xoắn ốc choán gần hết phần giữa và bao quanh sợi trục. Ti thể chứa các enzym oxi hóa và oxyphosphoryl hóa và các chất khác tham gia vào quá trình chuyển hóa và dự trữ năng lượng quan trọng cho tinh trùng.

Phần đuôi cấu tạo chủ yếu là sợi trục. Đây là một phức hợp gồm 10 đôi vi ống (1 đôi trung tâm và 9 đôi chung quanh). Ở động vật có vú, sợi trục còn được bao quanh bởi những sợi mảnh hơn, ở cá còn được bao quanh bởi màng lượn sóng. Đuôi đảm bảo cho tinh trùng có thể chuyển động. Sự di chuyển được thực hiện nhờ chuyển động co - duỗi, lượn sóng và đập đuôi. Tuy nhiên, cũng có một số loài, tinh trùng không có đuôi. Tốc độ chuyển động khoảng từ 1,5 - 5 mm/phút

Khi phóng tinh, tinh trùng trộn lẫn với dịch lỏng (tinh dịch) của tuyến tiền liệt và tuyến Cowper. Trong tinh dịch của một lần phóng tinh của ngựa có thể chứa tới 12 tỉ tinh trùng, ở bò 9 - 10 tỉ. Ở người Việt Nam, một lần phóng tinh khoảng 2,68 mm³ và chứa 89,4 triệu tinh trùng/1mm³.

Tinh trùng dự trữ rất ít năng lượng, do đó tiêu hết năng lượng và mất khả năng chuyển động rất nhanh. Khả năng thụ tinh của tinh trùng của động vật có vú khi rơi vào đường sinh dục cái khá lâu. Ví dụ ở bò, cừu từ 1 - 2 ngày, ngựa từ 5 - 6 ngày, dơi từ 3 - 5 tháng, gà đến 30 ngày. Người ta có thể bảo quản vô thời hạn tinh trùng trong nitơ lỏng nhiệt độ - 196°C.

3. Cơ chế điều hòa quá trình sinh tinh

- Cơ chế bên trong (vai trò của thần kinh và thể dịch): Trong cơ chế này có sự tham gia của vùng dưới đồi, tuyến yên và tinh hoàn. Vùng dưới đồi tiết ra hormon GnRH tác động vào tuyến yên kích thích tuyến yên tiết ra LH và FSH. LH tác động vào tế bào Leibdig tiết ra testosterone, còn FSH tác động vào tế bào Sertoli làm sản sinh tinh trùng và tinh dịch. Các tế bào Sertoli còn tiết ra hormon inhibin có tác dụng điều hòa ngược đối với vùng dưới đồi và tuyến yên để điều chỉnh tiết các hormon của hai tuyến này, từ đó điều chỉnh quá trình tiết testosterone và tạo tinh trùng. Ngoài ra, hormon GH còn tham gia kiểm soát chức năng chuyển hóa của tinh hoàn và thúc đẩy sự phân chia các tinh nguyên bào.

- Cơ chế bên ngoài (vai trò của nhiệt độ và ánh sáng):

+ Nhiệt độ: tinh trùng được tạo ra ở môi trường có nhiệt độ thấp hơn nhiệt độ của cơ thể từ 1-2°C. Cơ Dartos của bìu co giãn tùy thuộc nhiệt độ của môi trường nhằm đảm bảo nhiệt độ tối thích cho sự sản sinh tinh trùng. Do nhiệt độ trong ổ bụng cao hơn trong bìu nên những người bị chứng ản tinh hoàn thì không tạo được tinh trùng vì dòng tinh bị phá hủy. Nhiệt độ trong đường sinh dục nữ cao hơn trong bìu sẽ làm tăng chuyển hóa và tăng hoạt động của tinh trùng. Ngược lại nhiệt độ thấp, tinh trùng sẽ giảm chuyển hóa và giảm hoạt động.

+ Ánh sáng: Sự thay đổi độ dài ngày (tăng thời gian chiếu sáng) là một yếu tố quan trọng điều chỉnh hoạt tính của tuyến sinh dục đực. Để chứng minh điều này, Powen đã làm thí nghiệm trên loài chim có tên là *Junko* là một loài chim di cư sống ở Nhật. Ông ta đã bắt những con chim trống của loài chim này vào tháng 9 khi chúng sắp di cư về phương Nam, nơi có khí hậu ấm áp hơn và có độ dài ngày dài hơn. Sau đó dùng phương pháp chiếu sáng nhân tạo để tăng độ dài của ngày. Trong các điều kiện này, đến tháng 12 các tuyến sinh dục đã lớn tới kích thước mà bình thường chúng chỉ đạt được khi bắt đầu sinh sản vào tháng 5 năm sau. Người ta cũng đã thu được những kết quả tương tự cho nhiều loài động vật có xương sống khác và như vậy ánh sáng đã đóng vai trò quan trọng trong quá trình tạo và tiết tinh trùng.

IV. Quá trình sinh trứng

1. Sự tạo trứng (H 3.1)

Từ các tế bào sinh dục nguyên thủy hay các noãn bào nguyên thủy phân chia nguyên nhiễm nhiều lần cho ra các noãn bào nguyên bào. Các noãn bào sau một quá trình phân chia và tăng trưởng cho ra các noãn bào. Các noãn bào bắt đầu phân chia giảm nhiễm cho ra hai tế bào: tế bào to có thể tích bằng tế bào trứng nên gọi là tế bào trứng; tế bào nhỏ do cực động vật sinh ra nên gọi là cực cầu (thể cực). Tế bào trứng lại phân chia lần thứ hai thành tế bào trứng chín và thể cực thứ hai, cùng lúc đó thể cực thứ nhất cũng phân chia thành hai thể cực. Kết quả tạo ra bốn tế bào trong đó chỉ có một tế bào trứng có thể thụ tinh còn ba tế bào còn lại (ba thể cực) không có khả năng nói trên. Đây là sự khác biệt với quá trình sinh tinh.

2. Cấu tạo trứng (H 3.4)

Tất cả trứng đều được bao quanh bởi màng sinh chất. Trừ một số trường hợp, trứng còn được phủ một lớp màng nữa, tạo nên khi còn ở trong buồng trứng là màng noãn hoàng. Trứng còn được bao quanh bởi màng trứng thứ ba do các tế bào bao noãn tạo nên như màng chorion của côn trùng, hoặc do ống dẫn trứng tiết ra màng keo ở lưỡng cư, lòng trắng trứng gà, màng đá vôi của trứng gà hay vỏ dai của bò sát.

Tế bào chất của trứng có từ 1 - 2 nhân, có các bào quan, noãn hoàng và sắc tố. Trứng còn phân thành cực gọi là cực của trứng do tế bào chất và noãn hoàng phân bố không đều ở trong trứng. Bình thường cực đỉnh tế bào chất

nhiều, noãn hoàng ít gọi là cực động vật (cực sinh sản), ngược lại cực đáy có ít tế bào chất, nhiều noãn hoàng nên gọi là cực thực vật (cực dinh dưỡng).

Noãn hoàng là một hình thức tích lũy các chất dinh dưỡng trong trứng. Noãn hoàng thường ở dạng hạt hoặc phiến, thành phần chủ yếu là protein, phospholipid và mỡ trung tính. Ví dụ trứng của ếch nhái, trong noãn hoàng có 45% protein, 2% lipid và 8% glycogen. Noãn hoàng có thể nằm trong tế bào chất như ở nhiều loài động vật không xương sống, dây sống thấp hoặc lưỡng cư hoặc tách riêng ra khỏi tế bào chất như ở cá xương, bò sát, chim. Tùy theo số lượng và sự phân bố của noãn hoàng trong trứng mà có thể phân chia ra các loại trứng sau:

- Trứng đồng noãn hoàng: lượng noãn hoàng ít, dạng hạt bé và phân tán đồng đều trong tế bào chất. Ví dụ: trứng của động vật không xương sống, dây sống thấp, động vật có vú.

- Trứng đoạn noãn hoàng: noãn hoàng nhiều, dạng hạt lớn, tập trung ở cực dinh dưỡng. Ví dụ: trứng cá, lưỡng cư, bò sát, chim.

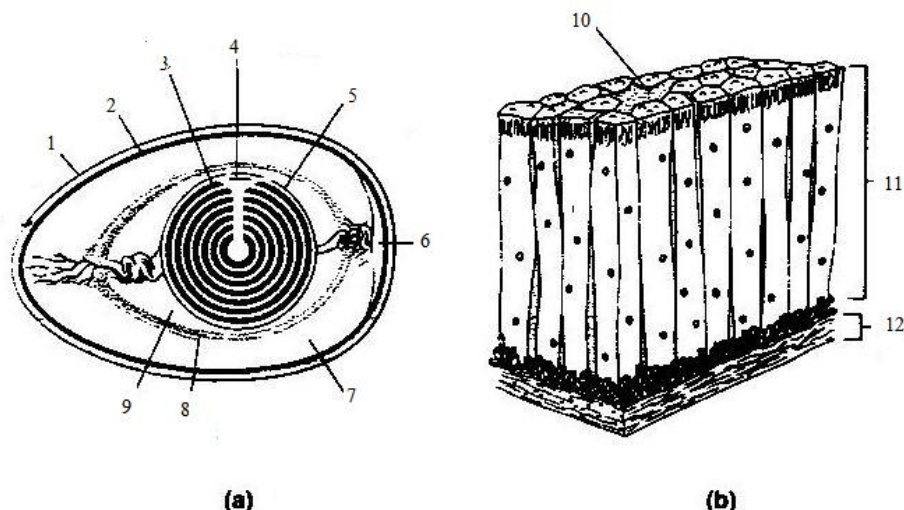
- Trứng trung noãn hoàng: noãn hoàng tập trung ở chính giữa tế bào, còn tế bào chất tạo thành xung quanh. Ngoài ra, ở trung tâm cũng có một ít tế bào chất chứa nhiều nhân. Ví dụ: trứng của các loài chân khớp, đặc biệt là côn trùng.

Khối lượng noãn hoàng trong trứng là nguồn năng lượng quan trọng, là những nguyên liệu ban đầu để tổng hợp các chất tế bào. Khối lượng noãn hoàng cũng quy định kích thước của trứng. Ở một số loài động vật có vú, trứng có thể lớn tới 200 mm, của ếch 2 mm và của chim tới 40 mm.

Khối lượng noãn hoàng trong trứng cũng quyết định cách phân cắt của trứng mà sẽ được đề cập đến trong quá trình phát triển phôi.

3. Sự rụng trứng

Sau khi trải qua quá trình thành thực cần thiết và đã tạo đủ toàn bộ số lượng noãn hoàng dự trữ, trứng chín và bắt đầu rụng. Thời gian trứng rụng có liên quan mật thiết với chu kỳ sinh sản của mỗi loài động vật và được điều khiển bởi hai yếu tố bên trong và bên ngoài. Có thể lấy ví dụ ở ếch để thấy quá trình rụng trứng và di chuyển của trứng trong đường sinh dục: buồng trứng của ếch chứa khoảng 2 000 trứng dính với vách xoang cơ thể. Trứng trong buồng trứng được bao quanh bởi màng bao noãn. Sau khi chín, trứng ra khỏi màng bao noãn và rơi vào thể xoang. Thể xoang được lót một lớp mỏng các tế bào phúc mạc có lông rung. Các lông rung chuyển động nhịp nhàng đẩy trứng tới phễu của ống dẫn trứng (vòi Fallop). Khi đi qua ống dẫn trứng, trứng được phủ một lớp màng keo và cuối cùng rơi vào tử cung. Trứng tập trung ở tử cung và được đẻ ra cùng một lúc.



Hình 3.4 Cấu tạo trứng gà (Theo K. Kalthoff, 1996)

(a) Sơ đồ cắt dọc (b) Cấu tạo vỏ trứng

1.Vỏ 2.Màng dưới vỏ 3.Noãn hoàng 4.Bì phôi 5.Màng noãn hoàng 6.Khoảng chân không 7.Lòng trắng 8.Lớp sợi 9.Lớp trong lòng trắng 10.Lỗ lấp đầy sợi collagen 11.Cột calcium carbonat 12.Màng vỏ trứng

Một trong những yếu tố quan trọng nhất điều chỉnh chức năng của buồng trứng và rụng trứng là vùng dưới đồi và tuyến yên. Trong chu kỳ buồng trứng của động vật có vú, có hai quá trình khác nhau: một là bao noãn lớn lên và kết thúc bằng sự rụng trứng; hai là sự tạo thể vàng. Hai quá trình này được điều khiển bởi ba hormon kích thích sinh dục do tuyến yên tiết ra là hormon kích thích bao noãn (FSH), hormon tạo thể vàng (LH) và hormon tạo sữa (LTH). Ngoài ra tính hoạt động chu kỳ của buồng trứng còn chịu tác động của hai hormon của buồng trứng là estrogen và progesteron.

Yếu tố bên ngoài ảnh hưởng đến rụng trứng là những thay đổi của điều kiện khí hậu. Với thí nghiệm nuôi chuột cống và chuột nhắt được chiếu sáng suốt đêm và che tối suốt ngày thì thời gian rụng trứng của nhiều con vật này không phải giữa đêm mà vào buổi trưa. Ngoài ra độ dài của ngày và độ dài của sóng ánh sáng cũng đóng vai trò điều chỉnh rụng trứng. Chồn cái có thể hoạt động sinh dục trái mùa nếu được chiếu sáng 16 giờ/ngày với độ dài sóng 3650 - 6500 Å. Cũng như đối với sự sinh tinh, ánh sáng không tác động trực tiếp lên buồng trứng mà lên tuyến yên. Không thuộc hai yếu tố nói trên là hiện tượng xảy ra ở một số loài động vật khác: chồn, mèo và thỏ có thể rụng trứng ngay sau khi giao phối. Như vậy đây là yếu tố làm trứng rụng ra khỏi buồng trứng.