

人体胚胎发育概况与新进展(一)

——人精子和卵子的发生、成熟及受精

刘 斌

(北京医科大学组织胚胎教研室 100083)

前 言

近几年国内外胚胎学有长足的发展,尤其是“体外受精——胚胎移植”,即“试管婴儿”的问世及B型超声波、胎儿镜等新技术的应用,充实了人体胚胎学的内容,并有新的发现。

人体胚胎学是研究人体出生前发生发展过程及其发育机理的科学。从受精至胎儿娩出约经38周。通常将胚胎发育分为两个时期:第1—8周为胚期,是人胚的早期发育阶段,在此时期内,从受精至胚体外形和各器官系统的发育初具雏形;第9—38周为胎期,各器官系统逐渐发育成形及生理功能的建立。此外,还将第26周胎儿至生后第4周的新生儿发育阶段,称为围产期,此时期的母体和胎儿及新生儿的保健医学称为围产医学。

本讲座拟分如下五个部分:

1. 人精子和卵子的发生、成熟及受精;
2. 人胚三胚层的形成与衍化;
3. 胎膜、胎盘的构成及功能意义;
4. 胎儿期各月的发育;
5. 先天畸形与优生。

现介绍人精子和卵子的发生、成熟及受精。

人类的发育是以受精为起始的。由精子与卵子结合形成的受精卵是人类发育过程中的第一个细胞。受精的必要条件是:精子、卵子的形成与成熟及运输到女性输卵管内相遇。由于体外受精技术的建立已有可能得到有关人类受精过程的宝贵资料。

(一)精子的发生与成熟

精子发生在睾丸的曲细精管,在附睾中完成生理性成熟,而获得受精能力是在女性生殖管道。

1. 精子发生 自青春期开始,在脑垂体促性腺激素的作用下,曲细精管的生精细胞增殖分化形成精子。这个过程分为三个阶段:第一阶段:精原细胞经过数次有丝分裂,增殖更新分化为初级精母细胞;第二阶段:初级精母细胞经过两次成熟分裂,中间经过短暂的次级精母细胞而变成精子细胞,在此过程中,染色体数目减半,故又称减数分裂;第三阶段:精子细胞不再进行分裂,经过复杂的变态过程,由圆形的精子细胞,发育为蝌蚪状的精子(图1)。

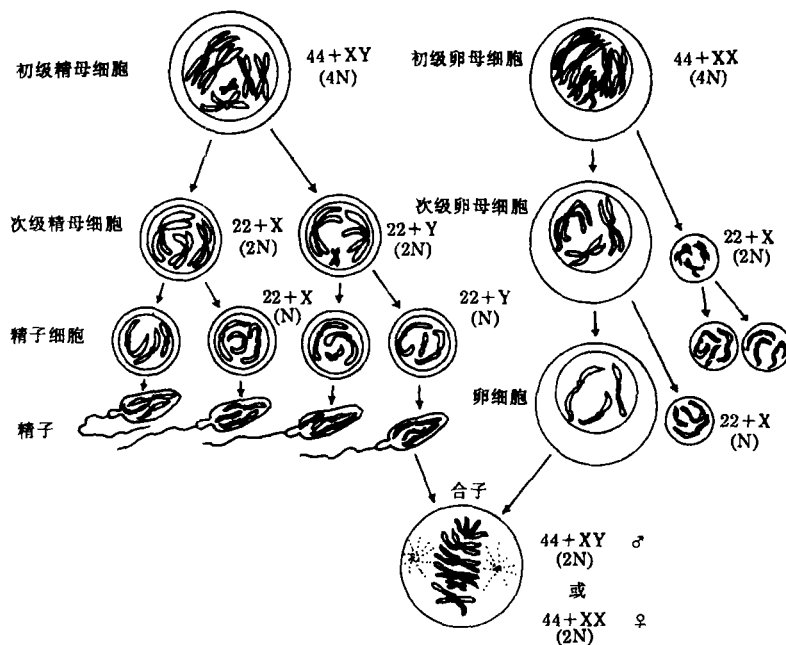


图1 精子与卵子的发生示意图

精子长约60 μm ,分头、尾两部。头部正面观呈卵圆形,侧面观呈梨形。头内主要有一个高度浓缩的细胞核,核的前2/3有顶体覆盖。顶体实质上是一个大的溶酶体,内含多种水解酶。在受精时,精子释放顶体酶消化卵子外面的结构,进入卵内。精子尾部又称鞭毛,是精子的运动装置。精子细胞在演变过程中,常常出现异常形态精子,若异常精子超过总数的30%以上,可导致不孕。

精原细胞发育为精子,约需64—75天。精子进入附睾管后,缓慢地向管道的尾端移动,全程约3周。附睾管分泌促进精子成熟的物质,如甘油磷酸胆碱和糖蛋白等可增强精子的运动能力,使精子的代谢方式以及膜结构的改变。

2. 精子获能 射出的精子虽有运动能力,但尚无穿越卵外放射冠与透明带的能力,这是由于精子头的表面覆盖有一层来自精囊腺的糖蛋白,它阻止顶体酶的释放。在精子从阴道进入子宫,输卵管的過程中,该层糖蛋白被女性生殖道分泌的酶降解,从而使精子获得受精能力,此现象称获能。精子在女性生殖道内的受精能力大约可维持一天。

(二) 卵子发生与排卵

1. 卵子发生 卵巢皮质中卵子发生可以简括如下:

人胚一个月:1,000—2,000个原始生殖细胞

二个月:60万个卵原细胞

五个月:200万个卵原细胞,500万个初级卵母细胞

出生时:100万个双线期初级卵母细胞

七岁时:30万个初级卵母细胞,其中40%处于退化状态。

成年妇女每一月经周期内,约有20个卵泡发育,至第5日就只有1个卵泡变大,成为优势卵泡,最后成熟排卵。一个妇女能生育的时间大约是30年,一生可排400个左右的卵,故只有约万分之一的卵细胞可成熟。

卵泡发育可分为:原始卵泡、初级卵泡、次级卵泡及成熟卵泡四个阶段。原始卵泡是由初级卵母细胞及一层扁平的卵泡细胞所组成。由原始卵泡发育为初级卵泡的过程是由卵巢本身调节控制的。而次级卵泡的形成,需要有卵泡刺激素(FSH)及雌激素的协同作用,这时有卵泡腔。随着垂体分泌的黄体生成素(LH)与FSH的增加,次级卵泡进入成熟阶段,成熟卵泡的大小一般在2.0cm左右。成熟卵泡中初级卵母细胞是处于第一次成熟分裂前期的双线期,在排卵前完成第一次成熟分裂。

2. 排卵 成熟卵泡破裂,卵细胞及其周围的透明带、放射冠、卵丘及粘液等一起排出,形成一个较大的粘液团,现称为卵—冠—丘复合体(OCCCs)(图2)。它先进入腹腔,然后进入输卵管,这个过程称为排卵。目前认为排卵是一个多因素参与的复杂过程:一系列“排卵酶”,特别是尿激酶的作用,LH及孕酮的协同及卵泡壁

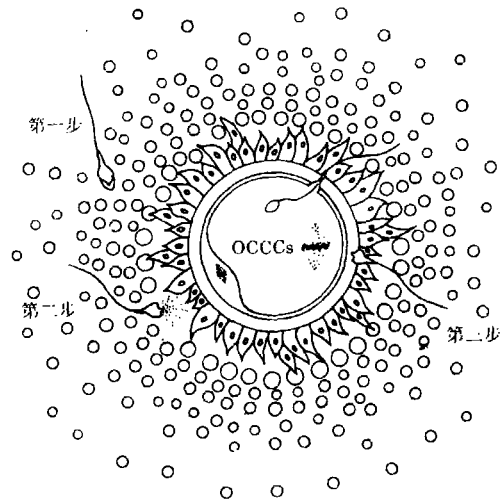


图2 卵—冠—丘复合体(OCCCs)与受精过程示意图

第一步精子穿过卵丘;第二步精子穿过放射冠;第三步精子穿过透明带,然后精子进入卵细胞

神经肌肉等作用下而促发排卵。

精子发生与卵子发生虽然基本过程相似,但两者相比有许多不同:

(1)时间不同:男婴出生时,生殖细胞处于精原细胞阶段,直至青春期开始发育;女性出生时,生殖细胞已处于初级卵母细胞阶段,直至青春后期分批发育。

(2)数目不同:一个初级卵母细胞经过两次成熟分裂,变为4个精子细胞,而一个卵母细胞经过两次成熟分裂,变成一个卵细胞和三个极体(见图1)。

(3)精子细胞需经过变态过程变成精子,排卵时排出是第二次成熟分裂中期的次级卵母细胞,一旦受精才完成第二次成熟分裂。

(4)卵子发生与成熟有周期性改变,而男性精子发生则无类似的周期性。

(三) 受精

受精作用是指获能后的精子与次级卵母细胞融合形成受精卵的过程。在这一过程中发生了一系列严格有序的形态、生理与生化变化。由于精与卵细胞表面间发生分子的互补性,使这相互作用有高度的物种特异性。精子和卵母细胞一旦融合,胚胎的生命即由此开始。

排卵后,由于输卵管上皮细胞纤毛的摆动和肌层的收缩,迅速将卵子扫进输卵管的壶腹部。卵子在排卵后如果未受精,一般在12—14小时内开始变性死亡。男性射精时精子必须穿过20—40cm长的男女性生殖管或者说比其精子自身长10万倍以上的路程后方能到达输卵管的壶腹部,与卵子相遇,继而发生顶体反应,精子进入卵细胞,精卵融合。

1. 顶体反应 在卵-冠-丘复合体的粘液吸引下精子迅速游过来,在卵丘细胞的分泌物影响下,顶体膨大,顶体外膜与质膜融合,进而破坏,形成小液泡,直至脱落,顶体放出“顶体酶系”,这一过程称为顶体反应。“顶体酶系”包括如下酸性水解酶:

(1)透明质酸酶:是精子的“特殊武器”,可使卵丘细胞分散和透明质酸解聚。从公牛的精液中可提取这种酶。用这种提取物,作用于卵-冠-丘复合体,可见到卵丘细胞迅速脱落下去。人绒毛膜促性腺激素(HCG)促使透明质酸酶的释放,而孕酮则抑制它的释放。

(2)放射冠分散酶:又称放射冠酯酶,其作用是使放射冠解体,精子通过这道防线,接近透明带。

(3)顶体素:又称顶体蛋白酶。透明质酸酶和放射冠酯酶是在顶体囊内,而顶体素是分布在顶体内膜上。透明带内外表面上有特异的受体,对精子进行专一性的识别和结合。顶体内膜上的顶体素释放出来,分解透明带,在透明带上形成一个孔洞,让一个精子通过,与卵子相接触。精子穿越透明带所需的时间大约半小时。

2. 精卵融合 精子接触到卵子,精子膜合并到卵膜上,精子立即停止运动,精子头部和尾部进入卵细胞内,受精的第一阶段即告完成。精子与卵子融合后激发两者的核为形成雄、雌原核作好准备。卵细胞在精子进入后2—3小时完成第二次成熟分裂,排出第二极体。单倍体的卵细胞核由核膜包围形成雌原核。与此同时,在类固醇控制下,卵细胞产生的雄原核生长因子(MPGF)促使精子的核膜解体,高度浓缩的染色质开始吸水肿胀,在精子染色体周围由内质网包围起来,形成核膜。这重新建立起来的结构即为雄原核,略大于雌原核。精子尾部很快退化消失,线粒体解体。随后雌原核与雄原核从卵皮质移到卵细胞中央。两性原核靠近,核膜消失,于是母本和父本的染色体在合子第一次分裂的中期赤道板互相混合,形成两个细胞的胚胎,一个新生命由此开始。受

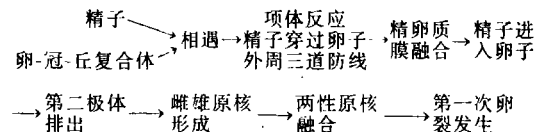
精作用过程大约需要24小时。

3. 制止多精受精 受精卵是一个卵与一个精子结合形成双倍体的合子。通常情况下,只有一个精子进入卵细胞内,使之受精。在异常情况下可以有两个精子参与受精,即双精受精,由此形成具有69个染色体的三倍体胚胎,几乎全部流产或在出生后不久死亡。制止多精受精的机制可能与下列因素有关:

(1)皮质反应:随着卵子与精子的结合,卵膜发生电荷改变并从结合点向周围扩大,整个卵膜持续去极化数分钟,胞质中结合的 Ca^{2+} 游离到卵膜的下方,激发卵细胞皮质中的皮质颗粒与卵膜融合,并将其内容物释放到围卵周隙中。随着皮质颗粒的膜与卵膜融合,并掺入到卵膜中,使卵细胞表面负电荷随之而增多,从而制止精子膜与卵膜的融合。

(2)透明带反应:随着皮质颗粒内容物排放到围卵周隙,使透明带对精子的结合能力降低,制止精子的穿越。皮质颗粒的内容物除了使透明带上与精子的结合力丧失外,还能使透明带中肽链间的交联增加,对顶体素的敏感性减弱,制止其余的精子穿透。

受精的过程可列如下简表:



4. 受精的意义 染色体恢复二倍体数目,接受父母双方的遗传物质,形成新的个体特征;决定胎儿的性别,这取决于与卵受精的精子带X还是带Y染色体,归根到底,决定于是否有睾丸决定基因;受精刺激合子进行一系列快速的细胞分裂,发动卵裂。

(本文插图由李惠绘制,谨表谢意)

问:基因是遗传物质的最小功能单位吗?

答:基因(gene)一词由丹麦植物学家、遗传学家约翰逊(Johannsen)于1909年首先提出。最初的概念是:基因是决定遗传性状的一个基本遗传单位,它和孟德尔所说的遗传因子是同义词。当时没有证实它是物质,更不了解它的结构。后来摩尔根等人建立了染色体和基因的遗传学说,认为基因不仅是决定性状的一个功能单位,而且也是一个突变单位和交换单位。由于把基因和染色体联系起来了,从而证明基因也是一种物质。但是,当时把基因看成是不可分的、最小的遗传单位,在一个基因内部没有更小的成分可以发生突变或交换。

后来,通过对微生物的深入研究,对基因的了解进入到分子水平。在精密的微生物遗传分析中证明,基因

并不是最小的不可分割的遗传单位。在一个基因内部,还存在着精微的结构,可以继续划分出若干个起作用的小单位。根据这些小单位的性质和作用分为下列三个单位:(1)作用子(cistron)或称顺反子,它是基因的主要部分,是一个功能单位。一个作用子通常决定一种多肽链的合成,一个基因中可能包含几个作用子(多作用子基因),也可能只有一个作用子(单作用子基因)。(2)突变子(muton),是指一个基因内部能突变的最小单位,有时一个作用子中包含若干个突变子。(3)重组子(recon)或称交换子,是最小的重组单位。

因此,随着对遗传物质认识的不断深入,基因已不是遗传物质的最小功能单位了。

陈世贵(山西省太原师范专科学校030001)