Células germinales y fecundación

20

- Las ventajas del sexo
- Meiosis
- Oocitos
- Espermatozoides
- Fecundación

Para la reproducción no es imprescindible el sexo. Los organismos unicelulares pueden reproducirse mediante una simple división mitótica. La mayoría de las plantas se propagan vegetativamente mediante la formación de agregados pluricelulares que, posteriormente, se separarán de la planta madre. De manera semejante en el reino animal una *Hydra* pluricelular puede producir descendientes por gemación (Figura 20-1). Las anémonas y los gusanos marinos pueden dividirse en dos mitades, regenerando cada una de las zonas de la mitad que les falta. Así mismo, existen especies de lagartos representadas exclusivamente por hembras, las cuales se reproducen sin apareamiento. Aunque esta **reproducción asexual** es simple y directa, da lugar a una descendencia que es genéticamente idéntica al organismo paterno. En cambio, la **reproducción sexual** implica la mezcla de los genomas procedentes de dos individuos distintos, para producir descendientes que suelen diferenciarse genéticamente entre sí y también de sus dos progenitores. Parece pues que la reproducción sexual ha de presentar grandes ventajas, dado que ha sido adoptada por la gran mayoría de las plantas y de los animales. Muchos procariotas y eucariotas unicelulares incluso, han desarrollado la capacidad de reproducirse sexualmente. Este capítulo está dedicado a la maquinaria celular de la reproducción sexual. Antes de estudiar con detalle cómo actúa esta maquinaria, nos detendremos a considerar por qué existe y qué beneficios aporta.

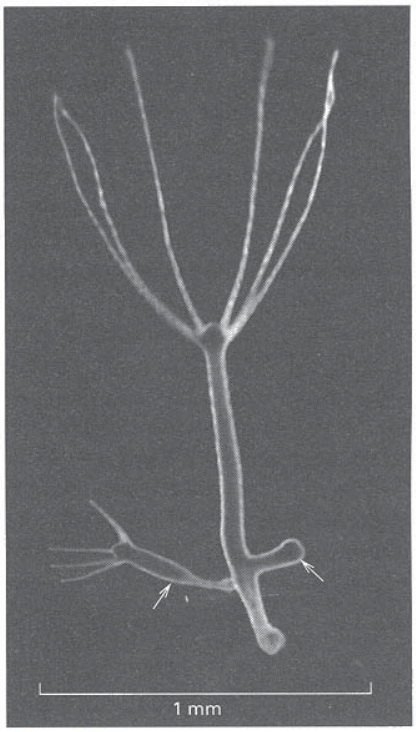


Figura 20-1 Fotografía de una *Hydra* en la que se están formando dos nuevos organismos por gemación *(flechas).* Los descendientes, genéticamente idénticos al padre, se separarán de él y vivirán independientemente. (Por cortesía de Amata Hornbruch.)

Las ventajas del sexo

El ciclo de la reproducción sexual supone una alternancia de generaciones de células **haploides** –cada una de las cuales contiene una dotación sencilla de cromosomas– con generaciones de células **diploides** –cada una de las cuales contiene una dotación doble de cromosomas. La mezcla de los genomas se consigue por medio de la fusión de dos células haploides formando una célula diploide. Posteriormente, cuando un descendiente de la célula diploide se divide por medio del proceso de *meiosis* (Figura 20-2) se generan nuevas células haploides. Durante la meiosis y antes de que los cromosomas sean repartidos en conjuntos haploides, los cromosomas de la dotación diploide intercambian DNA mediante el proceso de *recombinación génica*. De esta manera, cada célula de la nueva generación haploide recibe una dotación génica diferente, de manera que cada cromosoma presenta unos genes que provienen de una célula de la generación haploide anterior y otros de otra. Así, a través de ciclos de haploidía, fusión celu-

lar, diploidía y meiosis desaparecen las antiguas combinaciones de genes y se crean otras combinaciones nuevas.

En los animales pluricelulares, la fase diploide es compleja y larga mientras que la haploide es sencilla y corta

Las células proliferan mediante divisiones mitóticas. En la mayoría de los organismos que se reproducen sexualmente, la proliferación tiene lugar durante la fase diploide. Algunos organismos primitivos, como ciertos tipos de levaduras, son excepcionales en el sentido de que son las células haploides las que proliferan mitóticamente mientras que las células diploides, una vez formadas, entran directamente en meiosis. En las plantas ocurre un caso menos extremo, ya que presentan divisiones mitóticas tanto en la fase haploide como en la diploide. Sin embargo, en las plantas más primitivas la fase haploide es muy breve y sencilla, mientras que la diploide ocupa un largo período de desarrollo y proliferación. Casi todos los animales pluricelulares, incluidos los vertebrados, se encuentran durante la práctica totalidad del ciclo vital en un estadio diploide: las células haploides tiene una corta existencia, no se dividen y están altamente especializadas para realizar la fusión sexual (Figura 20-3).

Las células haploides que están especializadas para la fusión sexual reciben el nombre de **gametos**. Típicamente se forman dos tipos de gametos: uno es grande e inmóvil y se denomina *oocito* (o *huevo*) y el otro es pequeño y móvil y se denomina *espermatozoide* (Figura 20-4). Durante la fase diploide que sigue a la fusión de los gametos, las células proliferan y se diversifican formando un organismo pluricelular complejo. En la mayoría de los animales se puede establecer una distinción útil entre las células de la **línea germinal**, de la que derivará la siguiente generación de gametos, y las **células somáticas**, que forman el resto del organismo y mueren sin dejar progenie. En cierto sentido, las células somáticas únicamente existen para ayudar a las células de la línea germinal (**células germinales**) a sobrevivir y propagarse.

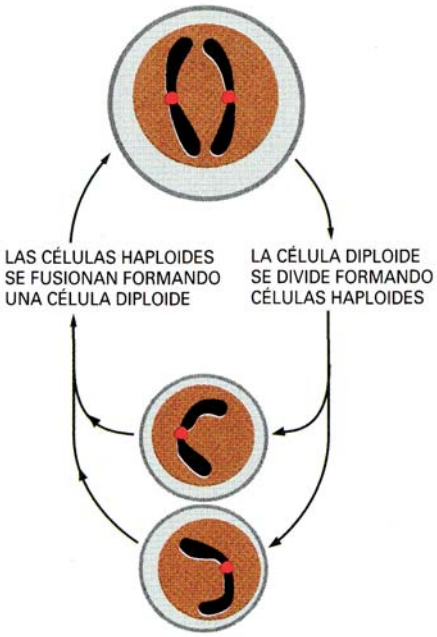


Figura 20-2 Ciclo vital sexual. Implica una alternancia de generaciones de células haploides y diploides.

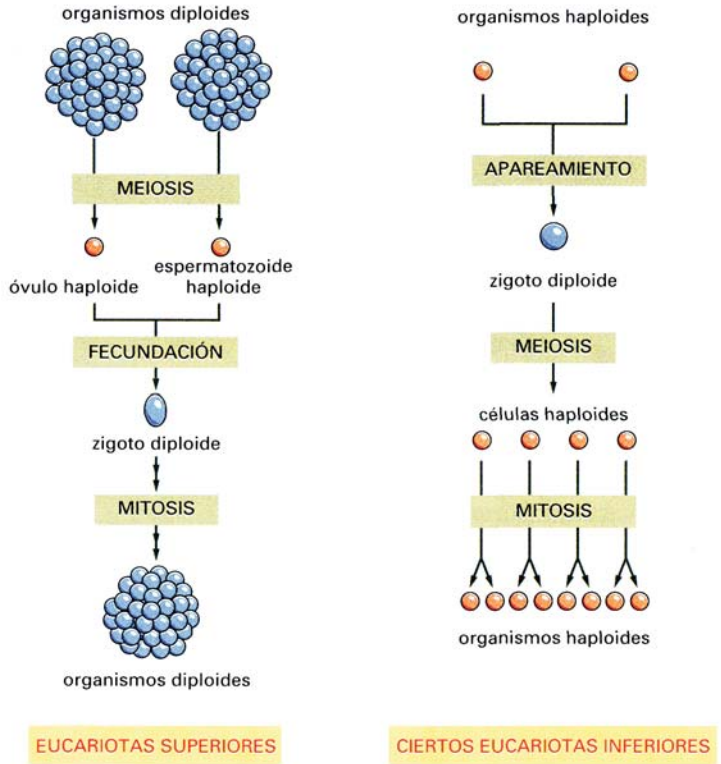


Figura 20-3 Células haploides y diploides en el ciclo vital de eucariotas superiores y algunos eucariotas inferiores. Las células de los organismos eucariotas superiores proliferan durante la fase diploide, formando un organismo pluricelular; sólo los gametos son haploides. En algunos eucariotas inferiores, en cambio, las células haploides proliferan, y la única célula diploide es el *zigoto*, que existe transitoriamente después del apareamiento. Las células haploides se han dibujado en *rojo* y las diploides en *azul*.

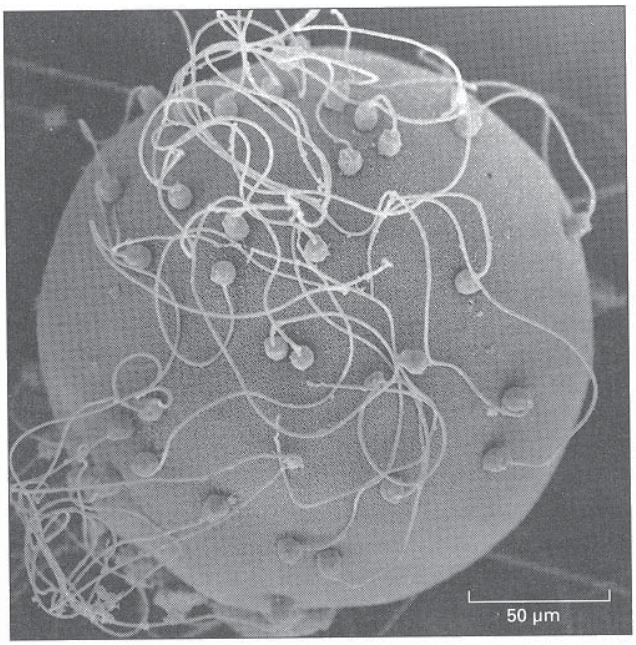


Figura 20-4 Electronmicrografía de barrido de un oocito de almeja con numerosos espermatozoides dispuestos en su superficie. A pesar de que se han unido al óvulo muchos espermatozoides, únicamente uno de ellos lo fecundará, como discutimos más adelante. (Por cortesía de David Epel.)

La reproducción sexual confiere una ventaja competitiva a los organismos que se encuentran en un ambiente que cambia de forma imprevisible[1]

La maquinaria de la reproducción sexual es elaborada, y los recursos que se dedican a ella son importantes. ¿Por qué apareció y qué beneficios reporta? Mediante la recombinación genética los individuos sexuados engendran una descendencia imprevisiblemente desigual, cuyos genotipos tienen, por razones de azar, tantas probabilidades de representar un cambio para mejorar como para empeorar. Por lo tanto, ¿por qué deberían tener los individuos sexuados una ventaja competitiva frente a los individuos que se reproducen de una manera fiable, a través de un proceso asexual? Este problema deja aún perplejos a los genetistas, pero la conclusión general parece ser que la redistribución de los genes a través de la reproducción sexual ayuda a la especie a sobrevivir en un ambiente que sufre alteraciones imprevisibles. Si un progenitor produce numerosos descendientes, con una gran variedad de combinaciones génicas, existen más probabilidades de que como mínimo uno de sus descendientes tenga el conjunto de características necesarias para sobrevivir.

Se han propuesto otras muchas ideas para explicar las ventajas competitivas de la reproducción sexual. Una de ellas sugiere cómo pudo suceder una de las primeras etapas en la evolución del sexo. La evolución depende en gran manera de la competencia entre individuos que son portadores de *alelos*, o variantes, alternativos producidos por mutación de determinados genes. Supongamos que dos individuos de una población sufren mutaciones beneficiosas que afectan a diferentes *loci genéticos* y, por consiguiente, a dos funciones distintas. En una especie estrictamente asexual, cada uno de estos individuos dará lugar a un clon de descendientes mutantes, y los dos clones competirán hasta que uno triunfe sobre el otro: una de las dos mutaciones beneficiosas se difundirá a través de la población mientras que la otra, a la larga, se perderá. Supongamos ahora que uno de los mutantes originales posee una particularidad adicional, determinada genéticamente, que lo capacita para incorporar ocasionalmente genes de otras células. Durante el período competitivo, la adquisición de genes de una célula del clon competidor implica, probablemente, la producción de una célula portadora de ambas mutaciones beneficiosas. Tal célula tendrá una probabilidad mayor de éxito que las otras, y dicho éxito asegurará la propagación del rasgo que la

capacita para incorporar genes de otras células. De esta forma, esta rudimentaria capacidad sexual puede haber sido favorecida por la selección natural.

Cualquiera que sean los orígenes del sexo, es notable que la práctica totalidad de los organismos complejos actuales hayan evolucionado a través de generaciones de reproducción sexual y no de reproducción asexual. La mayoría de los organismos asexuados, aunque son abundantes, han permanecido sencillos y primitivos.

Vamos a examinar ahora con detalle los mecanismos celulares del sexo, empezando con los procesos de la *meiosis*, en la que se produce la recombinación genética y las células diploides de la línea germinal se dividen produciendo *gametos* haploides. Después consideraremos los gametos en sí mismos y, finalmente, el proceso de la *fecundación*, en el cual los gametos se fusionan formando un nuevo organismo diploide.

Resumen

La reproducción sexual implica una alternancia cíclica de estados diploide y haploide: las células diploides se dividen mediante la meiosis formando células haploides y las células haploides procedentes de dos individuos se fusionan de dos en dos formando nuevas células diploides. En el proceso, los genomas se mezclan y recombinan produciendo individuos que poseen nuevas dotaciones de genes. La mayor parte del ciclo vital de las plantas y de los animales superiores transcurre en la fase diploide, siendo la fase haploide muy corta. La reproducción sexual se ha visto favorecida por la evolución debido a que la recombinación genética al azar aumenta la probabilidad de producir, como mínimo, algunos descendientes que puedan sobrevivir en un ambiente cuya variabilidad es imprevisible.

Meiosis[2]

La comprensión de que las células germinales son haploides y, por consiguiente, se tienen que producir mediante un tipo especial de división celular, se obtuvo como resultado de una observación, la cual también fue una de las primeras en sugerir que los cromosomas son los portadores de la información genética. En 1883 se descubrió que mientras que el huevo fecundado de un determinado gusano contiene cuatro cromosomas, los núcleos del oocito y del espermatozoide sólo contienen dos cromosomas. La teoría cromosómica podría explicar, por tanto, la vieja paradoja de que a menudo las contribuciones materna y paterna al carácter de la progenie parecen iguales, a pesar de la enorme diferencia de tamaño entre el oocito y el espermatozoide (véase Figura 20-4).

El hallazgo implicaba también que las células germinales se han de formar a través de un tipo especial de división nuclear, mediante el cual la dotación cromosómica queda dividida exactamente por la mitad. Este tipo de división se denomina **meiosis**, cuya raíz griega significa disminución. (No existe conexión con el término "mitosis", el cual proviene del vocablo griego *mitos*, cuyo significado es hilo, que hace referencia a que cuando los cromosomas se condensan durante la división nuclear –proceso que tiene lugar tanto en las divisiones mitóticas como en las meióticas– se parecen a un hilo.) El comportamiento de los cromosomas durante la meiosis se presentó mucho más complejo de lo que se esperaba. Por ello no fue hasta el inicio de la década de 1930, y como resultado de concienzudos estudios citológicos y genéticos, que pudieron establecerse las principales características de la meiosis.

La meiosis implica dos divisiones nucleares en lugar de una sola

Exceptuando los cromosomas que determinan el sexo (*cromosomas sexuales*), cada núcleo diploide contiene dos versiones muy semejantes de cada uno de los otros cromosomas (los *autosomas*), una de los cuales proviene del padre y la otra de la

madre. Ambas versiones se denominan **homólogas**, y en la mayoría de las células existen de forma completamente separada, como cromosomas independientes. Cuando cada cromosoma se duplica mediante la replicación del DNA, inicialmente las copias gemelas de los cromosomas completamente replicados permanecen estrechamente asociadas, y se denominan **cromátidas hermanas**. En una división mitótica (descrita en el Capítulo 18), las cromátidas hermanas se alinean sobre el huso dirigiendo sus fibras cinetocóricas hacia polos opuestos. Cuando las cromátidas hermanas se han separado una de la otra, en la anafase, se denominan cromosomas. De esta manera las células hijas formadas por mitosis heredan una copia de cada cromosoma paterno y otra de cada cromosoma materno.

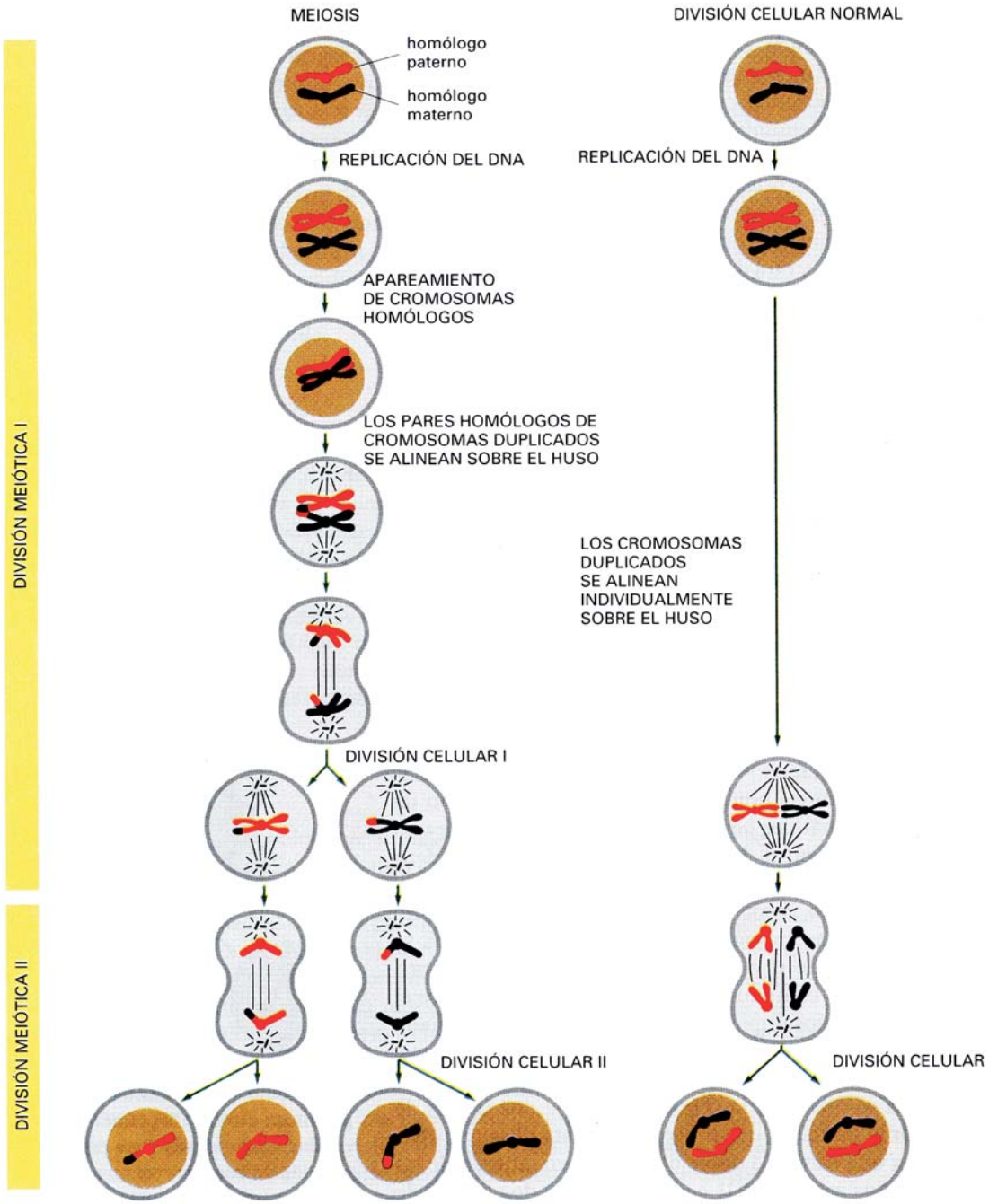
Por el contrario, un gameto haploide, producido por divisiones de una célula diploide durante la meiosis, ha de contener la mitad del número original de cromosomas –un solo miembro de cada uno de los pares de cromosomas homólogos– de forma que el gameto dispone de la copia paterna o de la copia la materna de cada gen, pero no de ambas. Este requerimiento implica una nueva exigencia de la maquinaria de la división celular; el mecanismo que se ha desarrollado para conseguir que se produzca esta distribución adicional requiere que los cromosomas homólogos se reconozcan entre sí y se apareen físicamente antes de alinearse sobre el huso. Este apareamiento de las copias de cada cromosoma paterno y materno es específico de la meiosis. Más adelante discutiremos de qué forma cada cromosoma reconoce a otro de forma correcta.

Dado un mecanismo para el apareamiento de los cromosomas homólogos maternos y paternos y su posterior separación sobre el huso, las células podrían, en principio, producir la meiosis mediante la simple modificación de un solo ciclo mitótico celular en el que la duplicación cromosómica (fase S) se omitiera: si los cromosomas homólogos no duplicados se aparearan antes de la fase M, la división celular resultante podría producir directamente dos células haploides. Sin embargo, por razones que desconocemos el proceso meiótico actual es más complejo. Antes de que los cromosomas homólogos se apareen, cada uno de ellos se replica produciendo dos cromátidas hermanas, como si se tratara de una división mitótica. Las características típicas de la meiosis sólo se hacen evidentes después de la replicación del DNA. En lugar de separarse, las cromátidas hermanas se comportan como una unidad, como si la duplicación cromosómica no hubiera tenido lugar: cada uno de los cromosomas homólogos duplicados se empareja con su compañero, formando una estructura denominada *bivalente*, que contiene cuatro cromátidas. Las estructuras bivalentes se alinean sobre el huso y, en la anafase, los dos homólogos duplicados (cada uno de ellos formado por dos cromátidas hermanas) se separan, desplazándose hacia polos opuestos. A consecuencia de que las cromátidas hermanas se comportan como una unidad, cuando la célula meiótica se divide cada célula hija recibe dos copias de uno de los dos homólogos. Por lo tanto, las dos progenies de esta división (**división I de la meiosis**) contienen una cantidad doble de DNA, pero difieren de las células diploides normales en dos aspectos: (1) cada una de las dos copias de DNA de cada cromosoma deriva de uno de los dos cromosomas homólogos presentes en la célula original (excepto que se haya producido recombinación genética), y (2) estas dos copias se heredan como cromátidas hermanas estrechamente asociadas, como si fueran un único cromosoma (véase Figura 20-5).

Ahora, se puede producir la formación de los verdaderos núcleos de los gametos de manera bastante sencilla, a través de una segunda división celular, la **división II de la meiosis**, sin que se produzca otra replicación del DNA. Los cromosomas se alinean sobre un segundo huso y las cromátidas hermanas se separan como en una mitosis normal produciendo células con un contenido haploide de DNA. Así pues, la meiosis consta de dos divisiones celulares sucesivas que se producen tras una sola fase de replicación de DNA, por lo que a partir de cada célula que sufre la meiosis se producen cuatro células haploides. En la Figura 20-6 se comparan la meiosis y la mitosis.

A veces el proceso meiótico se desarrolla de manera anormal y los homólogos no se separan –fenómeno conocido como **no–disyunción**. En este caso, al-

Figura 20-5 Acontecimientos que se producen durante la primera división celular de la meiosis. Para mayor claridad únicamente se muestra un par de cromosomas homólogos. El apareamiento de cromosomas homólogos (simplemente "homólogos") es típico de la meiosis. Cada cromosoma se ha duplicado y se halla unido a su cromátida hermana antes de que se produzca el emparejamiento. Como se muestra mediante la formación de los cromosomas parte de los cuales son *rojos* y parte son *negros*, el apareamiento de los cromosomas durante la meiosis produce *entrecruzamiento* (recombinación génica) entre cromosomas homólogos, como se explica en el texto.



gunas de las células haploides producidas carecen de algún cromosoma, mientras que otras poseen más de una copia. Tales gametos forman embriones anormales, la mayoría de los cuales mueren. Sin embargo, algunos de ellos sobreviven: por ejemplo, el *síndrome de Down* en humanos está causado por una copia extra del cromosoma 21 a causa de la no-disyunción durante las divisiones meióticas I o II.

Figura 20-6 Comparación entre las divisiones mitótica y meiótica. Como en la figura anterior, únicamente se muestra un par de cromosomas homólogos. En la meiosis, tras la replicación del DNA, se requieren dos divisiones nucleares (y celulares) para producir los gametos haploides. Por lo tanto, cada célula diploide que entra en una meiosis da lugar a cuatro células haploides mientras que cada célula diploide que se divide por mitosis produce dos células diploides.

La redistribución génica aumenta debido al entrecruzamiento entre las cromátidas homólogas no hermanas[3]

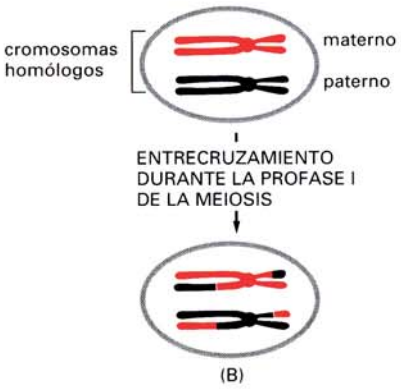
A menos de que se trate de gametos idénticos, los descendientes de los mismos padres nunca son genéticamente iguales. Ello es debido a que, mucho antes de que se fusionen los dos gametos, se producen dos tipos de redistribuciones génicas durante la meiosis.

Figura 20-7 Dos contribuciones principales a la redistribución del material génico que se producen durante la meiosis. (A) La distribución independiente de los homólogos paterno y materno durante la primera división meiótica produce 2^n gametos haploides diferentes para un organismo con n cromosomas. Aquí $n = 3$, por lo que existen 8 gametos diferentes posibles. (B) El entrecruzamiento durante la profase meiótica I intercambia segmentos de cromosomas homólogos, redistribuyendo los genes de los cromosomas. Debido a las muchas diferencias en la secuencia de DNA que siempre existen en cualquier par de homólogos, ambos mecanismos incrementan la variabilidad genética de los organismos que se reproducen sexualmente.

Un tipo de redistribución es una consecuencia de la distribución al azar entre las células hijas de los distintos homólogos paternos y maternos, durante la división meiótica I, a consecuencia de la cual cada gameto adquiere una dotación diferente de los cromosomas maternos y paternos. Sólo debido a este proceso, un individuo puede, en principio, producir 2^n gametos genéticamente diferentes, donde n es el número haploide de cromosomas (Figura 20-7A). Así, en los humanos, cada individuo puede producir por lo menos $2^{23} = 8{,}4 \times 10^6$ gametos genéticamente diferentes. Sin embargo, el número real de variantes es mucho más elevado debido a un segundo tipo de distribución, denominada **entrecruzamiento cromosómico**, que tiene lugar durante la meiosis. Se produce durante la larga fase de la división meiótica I, en el cual se intercambian fragmentos de cromosomas homólogos. En cada par de cromosomas humanos se producen por término medio entre dos y tres entrecruzamientos durante esta fase. Este proceso mezcla el contenido genético de cada uno de los cromosomas de los gametos, tal como se indica en la Figura 20-7B.

El entrecruzamiento cromosómico supone la rotura de la doble hélice de DNA de una cromátida materna y de una cromátida paterna homóloga, de forma que se intercambian fragmentos entre dos cromátidas no hermanas de una forma recíproca mediante un proceso conocido como **recombinación génica general**. Los detalles moleculares de este proceso se estudian en el Capítulo 6. Las consecuencias de cada proceso de recombinación pueden ser observadas citológicamente en las últimas etapas de la división meiótica I, cuando los dos cromosomas están altamente condensados. En esta etapa, las cromátidas hermanas están estrechamente colocadas una junto a otra a lo largo de toda su longitud. Los dos homólogos duplicados (materno y paterno) permanecen conectados físicamente por unos puntos determinados. Cada uno de estos puntos, llamado **quiasma**, corresponde a un entrecruzamiento entre dos cromátidas no hermanas (Figura 20-8).

En esta etapa de la meiosis, cada par de homólogos duplicados, o *bivalente*, está unido como mínimo por un quiasma. Muchos bivalentes contienen más de un quiasma, lo cual indica que se pueden producir múltiples entrecruzamientos entre los homólogos.



El apareamiento meiótico cromosómico culmina con la formación del complejo sinaptonémico[4]

Durante la primera profase meiótica ocurren complejos cambios morfológicos en los cromosomas cuando se aparean (*sinapsis*) y cuando empiezan a separarse

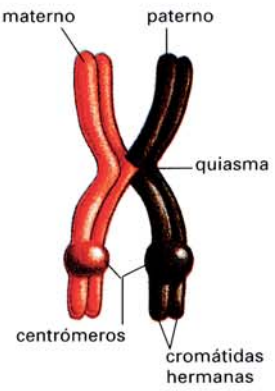


Figura 20-8 Cromosomas homólogos apareados durante la transición hacia la metafase de la división meiótica I. Con anterioridad, durante la profase, se ha producido un único entrecruzamiento que da lugar a un quiasma. Obsérvese que las cuatro cromátidas están dispuestas en dos pares de cromátidas hermanas y que las dos cromátidas de cada par están estrechamente alineadas por su eje longitudinal y unidas por los centrómeros. Por ello, la unidad de cuatro cromátidas recibe el nombre de *bivalente*.

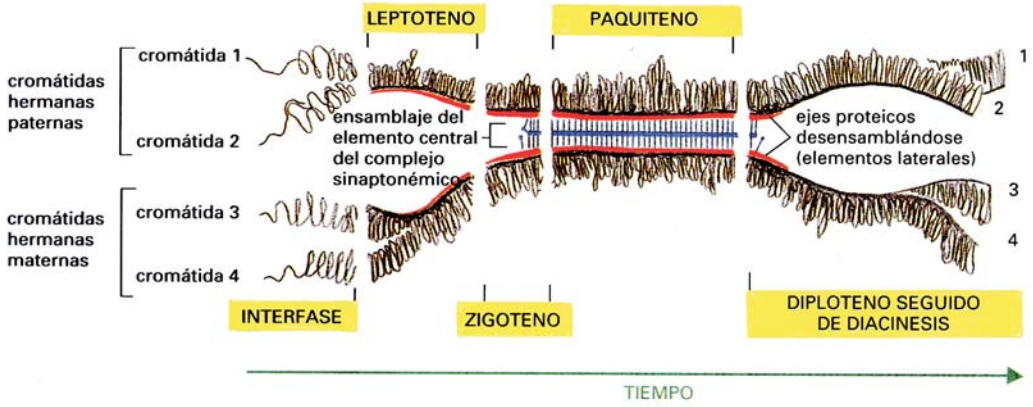


Figura 20-9 Curso temporal de la sinapsis y de la desinapsis cromosómica durante la profase meiótica I. Tan sólo se muestra un bivalente. El estadio de *paquiteno* se define como el período durante el que existe un complejo sinaptonémico completamente formado. En los gametos de los animales hembra el posterior estadio de *diploteno* es un período enormemente largo de crecimiento celular, durante el cual los cromosomas se hallan descondensados y transcribiendo muy activamente. Ello acaba con la *diacinesis* –el estado de transición a la metafase– en el cual los cromosomas se vuelven a condensar y cesa la transcripción. En los gametos macho el diploteno y la diacinesis son breves y menos diferenciados.

(*desinapsis*), durante la primera profase meiótica. Tradicionalmente esta profase está dividida en cinco etapas secuenciales –*leptoteno, zigoteno, paquiteno, diploteno* y *diacinesis*– definidas por estos cambios morfológicos. El acontecimiento más notable es el inicio de la sinapsis cromosómica íntima en el **zigoteno**, cuando entre los dos grupos de cromátidas hermanas de cada bivalente se empieza a desarrollar una estructura compleja, denominada *complejo sinaptonémico*. Se dice que el **paquiteno** empieza en cuanto la sinapsis se completa, y generalmente persiste durante días, hasta que empieza la desinapsis en la fase de **diploteno**, momento en que se observan por primera vez los quiasmas (Figura 20-9).

La recombinación génica requiere una estrecha aposición entre los cromosomas recombinantes. El **complejo sinaptonémico**, que se forma inmediatamente antes del paquiteno y desaparece inmediatamente después, mantiene los cromosomas homólogos unidos y estrechamente alineados formando un bivalente; se ha sugerido que juega un papel importante en el proceso de recombinación. El complejo sinaptonémico está formado por un largo núcleo proteico, en forma de escalera, en cuyos lados opuestos se hallan los dos homólogos formando un largo par cromosómico lineal. Las cromátidas hermanas de cada homólogo se mantienen estrechamente empaquetadas entre sí, y su DNA se extiende desde el mismo lado de la escalera proteica, formando una serie de bucles (Figura 20-10).

No se sabe por qué se alinean las zonas homólogas de los cromosomas. Es poco probable que se produzca una conexión continua a lo largo de los cromosomas que interactúan, ya que la cromatina de un homólogo está claramente separada de la de su compañero en el complejo sinaptonémico. Se ha propuesto que la interacción inicial entre cromosomas homólogos está mediada por interacciones de pares de bases complementarias del DNA en regiones discretas a lo largo de cada cromosoma. Este reconocimiento puede ocurrir durante el zigoteno o incluso antes, cuando los cromosomas todavía no están muy condensados; tras la condensación de los cromosomas, la formación del complejo sinaptonémico debe empaquetar entre sí las zonas remanentes de los cromosomas.

Se cree que los nódulos de recombinación median los intercambios de cromátidas[5]

Aunque el complejo sinaptonémico proporciona la trama estructural necesaria para los acontecimientos de la recombinación, probablemente no es el mecanismo a través del cual ambos cromosomas se mantienen unidos. Se cree que el proceso activo de recombinación se halla mediado por unos grandes **nódulos de recombinación**, que son grandes ensamblajes que contienen proteínas, de un diámetro de unos 90 nm. (Como referencia, una gran molécula proteica globular de un peso molecular de 400 000 daltons tiene un diámetro de aproximadamente 10 nm.) Los nódulos de recombinación se hallan situados a intervalos en el complejo sinaptonémico, dispuestos como pelotas de baloncesto sobre una es-

calera, entre las dos cromátidas hermanas (véase Figura 20-10). Se cree que marcan la localización de una gran "maquinaria de recombinación" multienzimática que une entre sí regiones del DNA de las cromátidas materna y paterna a través del complejo sinaptonémico de 100 nm de anchura.

La evidencia de que el nódulo de recombinación presenta esta función es indirecta: (1) el número total de nódulos es aproximadamente igual al número de quiasmas observados posteriormente en la profase. (2) Los nódulos están distribuidos a lo largo del complejo sinaptonémico como lo están los fenómenos de entrecruzamiento. Por ejemplo, como ocurre con los fenómenos de entrecruzamiento, los nódulos se hallan ausentes de las regiones del complejo sinaptonémico que mantienen unida la heterocromatina. Además, medidas genéticas y citológicas indican que la presencia de un fenómeno de entrecruzamiento impide que ocurra otro fenómeno de entrecruzamiento en cualquier lugar próximo del cromosoma; de forma análoga, generalmente los nódulos no se producen muy próximos unos de otros. (3) Algunas mutaciones de *Drosophila* causan una distribución anormal de los fenómenos de entrecruzamiento a lo largo de los cromosomas, así como una intensa disminución de la frecuencia de recombinación. En estos mutantes se encuentran menos nódulos de recombinación, con una alteración paralela a la de la distribución del entrecruzamiento. Esta correlación sugiere claramente que la localización de cada fenómeno de entrecruzamiento viene determinada por un nódulo de recombinación. (4) Se cree que la recombinación génica implica una síntesis de una cantidad limitada de DNA en el punto de cada entrecruzamiento (se discute en el Capítulo 6). La autorradiografía mediante el microscopio electrónico muestra cómo los precursores radiactivos de DNA se incorporan preferentemente en el DNA paquiténico, en los nódulos de recombinación o cerca de ellos.

Aproximadamente existen tantos nódulos como fenómenos de recombinación, por lo que parece que los nódulos de recombinación son extremadamente eficientes en provocar la recombinación de las cromátidas de homólogos opuestos. Sin embargo aún es muy poco lo que se conoce acerca de su estructura o de su mecanismo de acción.

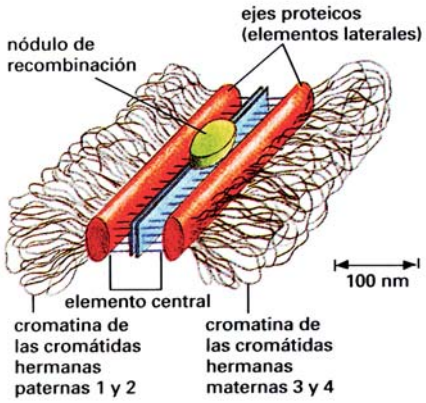


Figura 20-10 Complejo sinaptonémico típico en el que se muestran los elementos laterales y centrales. También se muestra un nódulo de recombinación. El esquema sólo muestra una pequeña sección del largo complejo en forma de escalera. En organismos tan diversos como las levaduras y el hombre se forma un complejo sinaptonémico similar; todavía no sabemos nada respecto a las moléculas proteicas que forman este complejo.

Los quiasmas desempeñan un importante papel en la segregación cromosómica durante la meiosis

Además de mediar la redistribución génica, parece que el entrecruzamiento cromosómico es crucial en la mayoría de los organismos para la correcta segregación de los dos homólogos en los núcleos hijos. Ello es debido a que cada quiasma generado por un entrecruzamiento juega un papel análogo al del centrómero en una división mitótica, manteniendo los homólogos materno y paterno unidos al huso hasta la anafase I. En algunos organismos mutantes que presentan una baja frecuencia de entrecruzamientos meióticos, algunos cromosomas no presentan quiasmas. Estos pares no se segregan de manera normal y una alta proporción de los gametos resultantes contienen un exceso o un defecto de cromosomas –lo cual constituye un ejemplo de no-disyunción.

Existen, como mínimo, dos diferencias fundamentales entre los procesos de separación de los cromosomas en la división meiótica I y en la mitosis (véase Figura 20-6). (1) A lo largo de la mitosis (y en la división meiótica II, la cual se parece a una mitosis), las cromátidas hermanas se mantienen unidas únicamente en el centrómero: los cinetocoros (complejos proteicos asociados con los centrómeros; se tratan en el Capítulo 18) de cada cromátida hermana presentan las fibras cinetocóricas dirigidas hacia direcciones opuestas, de forma que durante la anafase las cromátidas son estiradas hacia células hijas diferentes. En la metafase I de la meiosis, por el contrario, los cinetocoros de ambas cromátidas hermanas parecen fusionados de manera que sus fibras presentan la misma orientación y los brazos de las cromátidas hermanas se hallan estrechamente unidos; además, los cromosomas homólogos paterno y materno se mantienen unidos entre sí a través del quiasma. (2) Durante la mitosis (y la división meiótica II) el desplaza-

miento de las cromátidas hacia los polos está mediado por un mecanismo que separa entre sí los dos cinetocoros hermanos (iniciándose la anafase), lo cual permite a las cromátidas hermanas segregarse en células hijas diferentes. En la anafase I de la meiosis, sin embargo, este desplazamiento hacia los polos está iniciado por la ruptura de las fuerzas, poco conocidas, que han permitido mantenerse unidos entre sí los brazos de las cromátidas hermanas, así como por la disolución de los quiasmas que unían los cromosomas homólogos paterno y materno; consecuentemente, las cromátidas hermanas permanecen emparejadas pero los homólogos paterno y materno se segregan en células hijas diferentes. En la Figura 20-11 se ilustran los diferentes sistemas a través de los que se separan los cromosomas en las divisiones meióticas I y II.

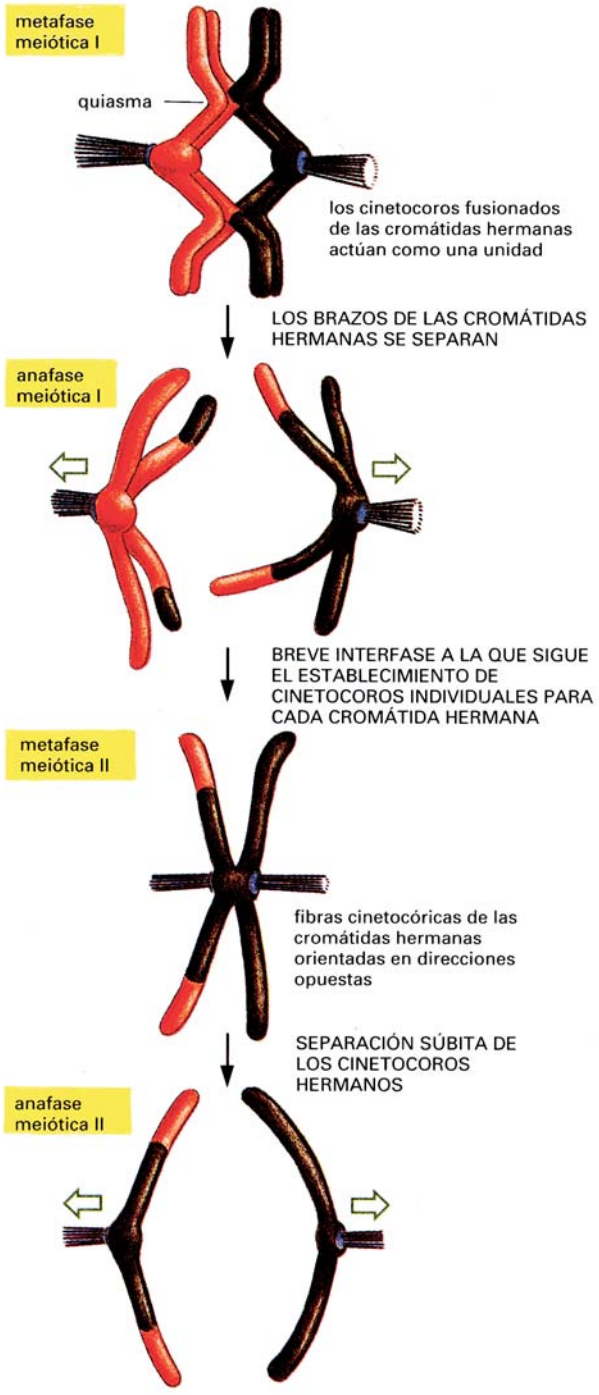


Figura 20-11 Comparación de los mecanismos de alineamiento cromosómico (en la metafase) y de separación cromosómica (en la anafase) en las divisiones meióticas I y II. Los mecanismos implicados en la división meiótica II son los mismos que ocurren en la mitosis (véase Capítulo 18).

El apareamiento de los cromosomas sexuales asegura que también ellos se segreguen[6]

Hemos explicado de qué forma los cromosomas homólogos se aparean durante la división meiótica I de forma que luego se segregan cuidadosamente entre las células hijas. Pero, ¿qué sucede con los **cromosomas sexuales,** que no son homólogos en los machos de los mamíferos? Las hembras tienen dos cromosomas X, que se aparean y se segregan de la misma forma que los otros homólogos, pero los machos tienen un cromosoma X y un cromosoma Y, que han de aparearse durante la primera metafase de la meiosis para que el espermatozoide contenga un cromosoma Y o un cromosoma X pero no ambos o ninguno de ellos. El apareamiento necesario es posible gracias a una pequeña región de homología entre los cromosomas X e Y, situada en uno de sus extremos. En esta zona ambos cromosomas se aparean y se entrecruzan durante la primera profase meiótica. El quiasma correspondiente a esta pequeña recombinación genética es suficiente para mantener apareados los cromosomas X e Y en el huso, de manera que normalmente sólo se forman dos tipos de espermatozoides: unos conteniendo un cromosoma Y, que darán lugar a embriones masculinos, y otros con un cromosoma X, que originarán embriones femeninos.

La división meiótica II es semejante a la mitosis

Cuando la larga profase I (que puede ocupar más del 90% de la meiosis) ha concluido, dos divisiones celulares sucesivas, sin que exista ningún período de síntesis de DNA, concluyen la meiosis (véase Figura 20-6). Todo el ciclo celular meiótico, que concluye con una división meiótica inicial de la célula, se denomina *división meiótica I,* y es con diferencia más compleja y dura mucho más tiempo que el segundo ciclo de división meiótica, denominado *división meiótica II* (Figura 20-12). Incluso la replicación preparatoria del DNA durante el primer ciclo celular tiende a ser mucho más larga que una fase S normal, y las células tienden a mantenerse durante días, meses o incluso años en la primera profase meiótica, dependiendo de las especies y de cuándo se forme el gameto. (Aunque tradicionalmente se ha denominado profase, esta prolongada fase de la división meiótica I es semejante a la fase G_2 de una división celular normal en la que la envoltura nuclear permanece intacta y tan sólo desaparece cuando se inicia la formación de las fibras del huso en la profase I, dando paso a la metafase I.)

Después de finalizada la división meiótica I, las membranas nucleares se forman de nuevo alrededor de los dos núcleos hijos, iniciándose una breve interfase. Durante este período, los cromosomas pueden descondensarse un poco, pero normalmente se condensan de nuevo y empieza la profase II. Durante este intervalo no se produce síntesis de DNA, por lo que en algunos organismos parece que los cromosomas pasan casi directamente de una fase de división a la siguiente. En todos los organismos la profase II es breve: la envoltura nuclear se rompe cuando se forma el nuevo huso, tras lo cual se suceden rápidamente la metafase II, la anafase II y la telofase II. Como en la mitosis, en cada cromátida hermana se forma un grupo de fibras cinetocóricas que se extienden en direcciones opuestas a partir del centrómero. Además, las dos cromátidas hermanas se mantienen unidas en la placa metafásica hasta que se liberan por la brusca separación de sus cinetocoros durante la anafase (véase Figura 20-11). Así, y a diferencia de la división I, la división II se parece mucho a una mitosis. La única diferencia importante estriba en que en ella existe una sola copia de cada cromosoma, y no dos. Una vez formadas las envolturas nucleares alrededor de los cuatro núcleos haploides producidos durante la telofase II, la meiosis ha terminado (véase Figura 20-6). Los principios de la meiosis son los mismos en plantas y en animales, y en machos y en hembras. Sin embargo, la producción de gametos supone algo más que la meiosis, y los procesos necesarios para ello sí son claramente diferentes para el oocito y el espermatozoide. Como veremos, al final de la meiosis un oocito de vertebrado ya está completamente maduro (y en algu-

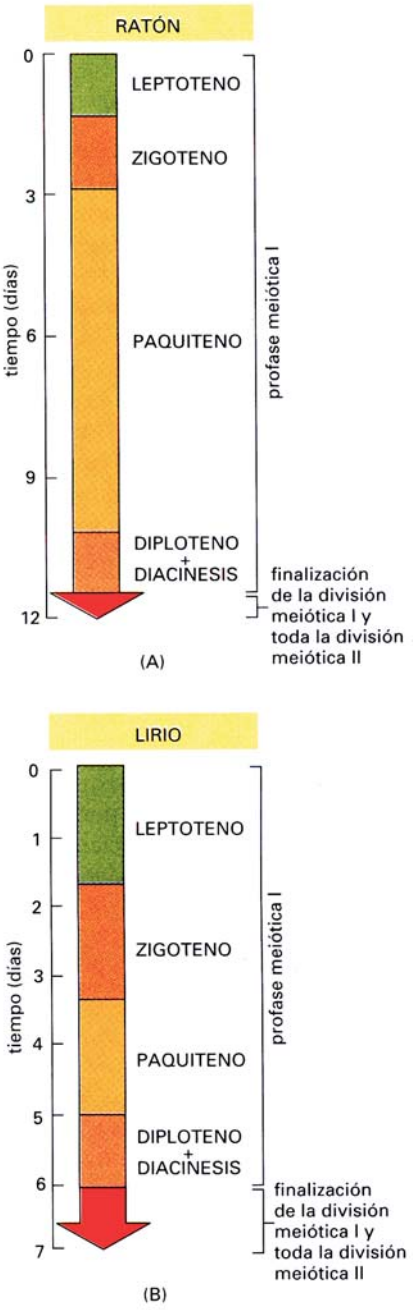


Figura 20-12 Comparación de los tiempos necesarios para cada una de las etapas de la meiosis. Se indican los tiempos aproximados para un mamífero macho (ratón) y para el tejido androgénico de una planta (lirio). Los tiempos difieren para los gametos masculino y femenino (espermatozoide y oocito) de una misma especie, así como para los mismos gametos de especies diferentes. Por ejemplo, en un hombre la meiosis dura 24 días, en comparación con los 12 del ratón. Sin embargo, en todos los casos la profase meiótica I es más larga que el resto de las etapas meióticas juntas.

nos casos incluso fecundado), mientras que al final de la meiosis un espermatozoide no ha hecho más que empezar su diferenciación.

Resumen

Los oocitos y los espermatozoides se forman de la misma manera, a través de la meiosis. En este proceso, dos divisiones celulares sucesivas, posteriores a un ciclo de replicación de DNA, dan lugar a cuatro células haploides a partir de una sola célula diploide. La meiosis está dominada por la profase de la división meiótica I, que puede ocupar el 90% o más del período meiótico total. En cuando empieza esta profase, cada cromosoma está formado por dos cromátidas hermanas estrechamente unidas entre sí. Durante esta prolongada profase I, cuando los cromosomas homólogos se alinean cuidadosamente, ocurren fenómenos de entrecruzamiento cromosómico. Se cree que cada fenómeno de entrecruzamiento está mediado por un gran nódulo de recombinación y da lugar a la formación de un quiasma, que persiste hasta la anafase I. En la primera división celular meiótica, un miembro de cada par cromosómico, compuesto aún por cromátidas hermanas unidas, se distribuye a cada célula hija. Luego se produce una segunda división celular, sin replicación del DNA, y cada cromátida hermana se segrega hacia una célula haploide distinta.

Oocitos

En todos los embriones de vertebrados, durante las etapas iniciales del desarrollo, determinadas células se diferencian como progenitoras de los gametos. Estas **células germinales primordiales** migran hacia las gónadas en desarrollo, denominadas *crestas genitales*, que forman los ovarios en las hembras y los testículos en los machos. Tras un período de proliferación mitótica, estas células sufren una meiosis y se diferencian en gametos maduros –oocitos o espermatozoides. Después, tras el apareamiento y la fusión de un oocito y de un espermatozoide, se inicia la embriogénesis, con la posterior producción en el embrión de nuevas células primordiales, iniciándose nuevamente el ciclo.

El oocito es la única célula de un animal superior que es capaz de desarrollarse produciendo un nuevo individuo

Los óvulos son las células animales más notables, por lo menos en un aspecto: una vez activados, pueden dar lugar a un nuevo individuo completo en tan sólo cuestión de días o semanas. Ninguna otra célula de un animal superior posee esta capacidad. En general, la activación es una consecuencia de la *fecundación* –la fusión de un espermatozoide con un oocito. Sin embargo, estrictamente el espermatozoide no es necesario para ello. Un oocito puede ser activado artificialmente mediante procedimientos químicos no específicos o mediante tratamientos físicos; por ejemplo, un oocito de rana puede ser activado pinchándolo con una aguja. Verdaderamente algunos organismos, entre los que se encuentran incluso vertebrados, como algunos lagartos, se reproducen normalmente a través de oocitos que son activados en ausencia de espermatozoides –lo cual se denomina **partenogénesis**.

A pesar de que un huevo da lugar a todos los tipos celulares del organismo adulto (es decir, es *totipotente*), en sí mismo es una célula altamente especializada, equipada únicamente para la sola función de generar un nuevo individuo. Vamos a considerar ahora brevemente alguna de sus características especiales, antes de discutir cómo se desarrolla hasta el momento en el que es apto para la fecundación.

Un oocito está altamente especializado para su desarrollo independiente, presentando grandes reservas nutritivas y una compleja cubierta protectora[7]

Los oocitos de la mayoría de los animales son células gigantes, con una gran cantidad de reservas de todos los materiales necesarios para que el desarrollo

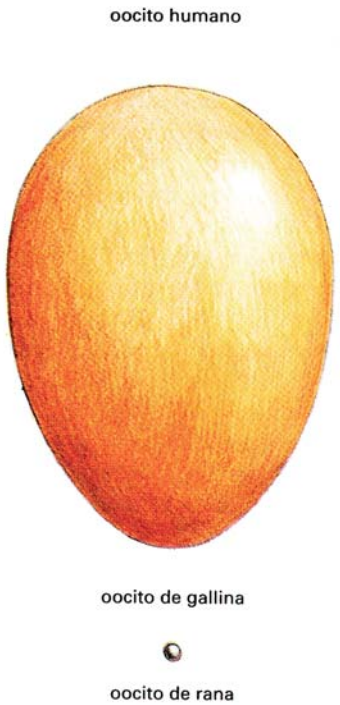


Figura 20-13 Tamaño real de tres óvulos. El humano tiene un diámetro de 0,1 mm.

inicial del embrión consiga alcanzar el estadio de un nuevo individuo capaz de alimentarse por sí mismo. Antes de alcanzar este punto, la célula gigante se divide en muchísimas células menores, sin que se produzca crecimiento neto. Los mamíferos son una excepción de este principio, ya que el embrión puede iniciar antes su crecimiento tomando nutrientes de la madre; por ello, un oocito de mamífero, a pesar de ser una célula grande, no lo tiene que ser tanto como por ejemplo el de una rana o de un ave. Típicamente, los oocitos tienen una forma esférica u ovoide, de un diámetro de unos 100 µm en humanos y en erizos de mar (los cuales comen larvas diminutas), de 1 a 2 mm en anfibios y peces, y de muchos centímetros en aves y reptiles (Figura 20-13). Una célula somática típica, por el contrario, tiene un diámetro de sólo unos 10-20 µm (Figura 20-14).

El citoplasma del oocito contiene reservas nutritivas en forma de **vitelo**, que es rico en lípidos, proteínas y polisacáridos y que habitualmente se halla en estructuras discretas denominadas *plaquetas vitelinas*. En algunas especies cada plaqueta vitelina está rodeada por una membrana mientras que en otras no lo está. En los óvulos que darán lugar a grandes animales que se desarrollan fuera de la madre, el vitelo puede representar más del 95% del volumen celular mientras que en los mamíferos, cuyos embriones son alimentados por la madre, constituye mucho menos, si es que existe.

Las **cubiertas oocitarias** constituyen otra peculiaridad de los oocitos. Son una especialización de la matriz extracelular y están formadas fundamentalmente por glucoproteínas, algunas de las cuales están segregadas por el oocito y otras por células acompañantes. En muchas especies la cubierta principal es una capa adyacente a la membrana plasmática del oocito; en los oocitos de los no mamíferos, tales como los erizos de mar o los pollos, se denominan *cubiertas vitelinas* mientras que en los oocitos de los mamíferos constituyen la *zona pelúcida* (Figura 20-15). Esta capa protege al oocito de agresiones mecánicas, y en algunos casos actúa como una barrera específica de especie para los espermatozoides, admitiendo únicamente los de la misma especie o de especies estrechamente relacionadas (se discute más adelante). A menudo, los oocitos de los no mamíferos presentan otras capas exteriores que envuelven la cubierta vitelina, segregadas por células acompañantes o foliculares. Por ejemplo, cuando los óvulos de rana pasan desde el ovario al oviducto (el conducto que los conduce hacia el exterior), se rodean de varias capas adicionales de consistencia gelatinosa segregadas por las células epiteliales que revisten el oviducto. Análogamente, la "clara" (albúmina) y la cáscara de los huevos de gallina se añaden (después de la fecundación) a medida que los huevos pasan por el oviducto. La cubierta vitelina de los óvulos de los insectos está rodeada de una capa gruesa y resistente denominada *corion*, segregada por *células foliculares* que rodean cada óvulo en el ovario.

Muchos oocitos (incluidos los de mamíferos) contienen unos gránulos de secreción especializados situados inmediatamente por debajo de la membrana plasmática, en la zona periférica o *córtex* del citoplasma del oocito. Cuando el oocito es activado por un espermatozoide, estos **gránulos corticales** liberan su contenido por exocitosis; el contenido de los gránulos altera la cubierta del oocito de tal manera que impide que se produzca la fusión de más de un espermatozoide con el oocito (véase más adelante).

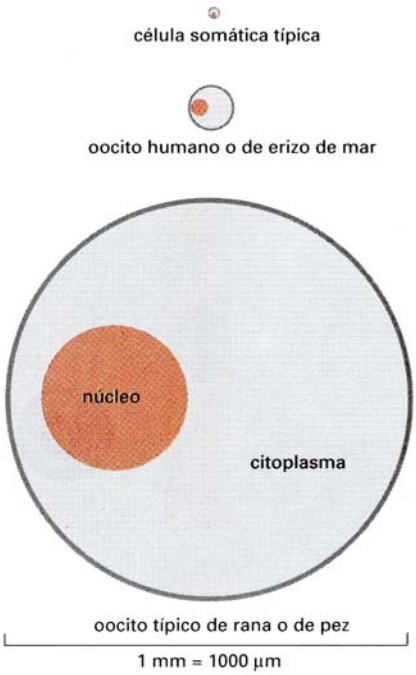


Figura 20-14 Tamaño relativo de varios óvulos. Se comparan con una célula somática típica.

Los oocitos se desarrollan por etapas[8]

Un **oocito** es un óvulo en desarrollo; su diferenciación en un óvulo maduro (u *ovum*) supone series de cambios que se producen en momentos que están coor-

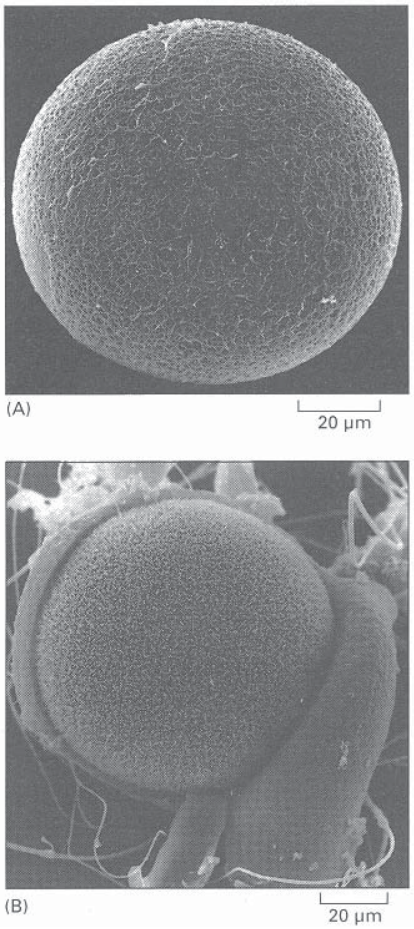


Figura 20-15 La zona pelúcica. (A) Electronmicrografía de barrido de un óvulo de hámster, mostrando la zona pelúcica. En (B), la zona (a la que están unidos muchos espermatozoides) se ha separado para poner de manifiesto la membrana plasmática subyacente del óvulo, que contiene numerosos microvilli. (De D.M. Phillips, *J. Ultrastruct. Res.* 72: 1-12, 1980.)

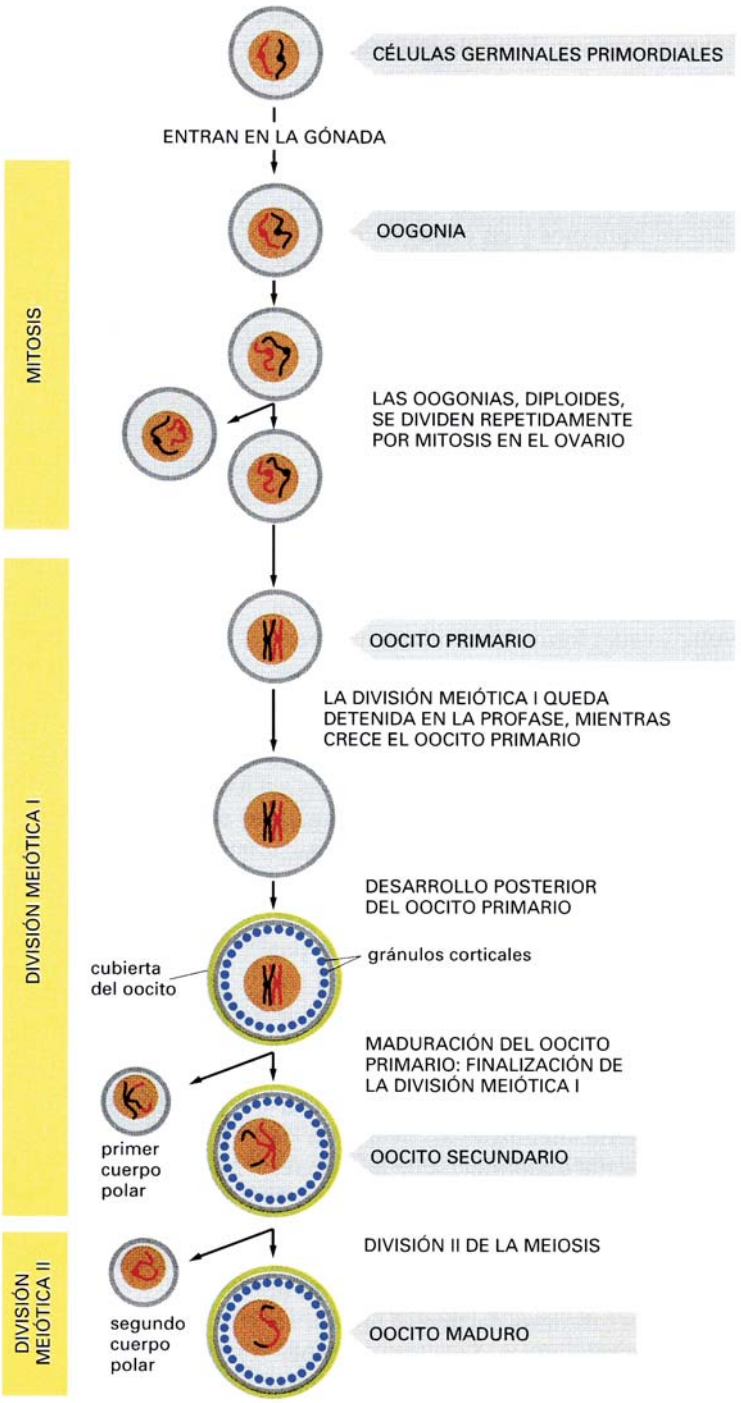


Figura 20-16 Etapas de la oogénesis. Las *oogonias* se desarrollan a partir de las células germinales primordiales que al principio de la embriogénesis migran hacia la gónada en desarrollo. Tras un cierto número de divisiones mitóticas, las oogonias empiezan la división meiótica I recibiendo entonces el nombre de *oocitos primarios*. En los mamíferos, los oocitos primarios se forman muy temprano (entre los 3 y los 8 meses de gestación en el embrión humano) y permanecen en la profase de la división meiótica I hasta que la hembra es sexualmente madura. En este momento y de forma periódica un pequeño número de oocitos madura bajo la influencia hormonal, completando la división meiótica I y constituyéndose en *oocitos secundarios* los cuales, finalmente, pasan por la división meiótica II y se convierten en óvulos maduros (*ova*). El momento en el que el oocito es liberado por el ovario y es fecundado varía de una especie a otra. En la mayoría de los vertebrados la maduración de los oocitos se encuentra detenida en la metafase de la meiosis II, y el oocito secundario sólo completa la meiosis II tras la fecundación. Finalmente, todos los cuerpos polares degeneran. En la mayoría de los animales el oocito en desarrollo se halla rodeado por células accesorias especializadas que ayudan a aislarlo y a nutrirlo (no se muestran).

dinados con las etapas de la meiosis mediante las que las células germinales atraviesan sus dos divisiones finales, altamente especializadas. Los oocitos han desarrollado mecanismos especiales para detener el proceso de la meiosis: permanecen suspendidos en la etapa de profase I durante largos períodos de tiempo mientras el oocito aumenta de tamaño y, en muchos casos, vuelven a detenerse en la metafase II esperando la fecundación.

Los detalles del desarrollo del oocito (**oogénesis**) varían según la especie, pero las etapas generales son similares, como se muestra en la Figura 20-16. Las células germinales primordiales migran hacia la gónada en formación, convirtiéndose en *oogonias*, las cuales proliferan mediante ciclos de división celular

ordinaria durante un período anterior a su diferenciación en *oocitos primarios*. En este estadio se inicia la primera división meiótica: el DNA se replica de manera que cada cromosoma está compuesto por dos cromátidas, los cromosomas homólogos se emparejan a lo largo de sus ejes longitudinales, y tienen lugar entrecruzamientos entre sus cromátidas. Posteriormente la célula permanece detenida en la profase de la división I de la meiosis (en un estado equivalente al que hemos señalado antes, de la fase G_2 del ciclo de división ordinaria) durante un período de tiempo que varía, desde algunos días hasta varios años, según las especies. Durante este largo período (o, en algunos casos, en el inicio de la madurez sexual), los oocitos primarios sintetizan la cubierta y los gránulos corticales y en el caso de los grandes oocitos de los no mamíferos, acumulan ribosomas, vitelo, glucógeno, lípidos y el mRNA que posteriormente dirigirá la síntesis de las proteínas necesarias para el crecimiento embrionario inicial y para la puesta en marcha del programa de desarrollo. En muchos oocitos las intensas actividades biosintéticas se reflejan en la estructura de los cromosomas, los cuales se descondensan y forman bucles laterales adquiriendo un aspecto "plumulado", que indica que están en activa síntesis de RNA (se discute en el Capítulo 8).

La fase siguiente del desarrollo de los oocitos se denomina *maduración oocitaria* y generalmente no tiene lugar hasta la madurez sexual, cuando es estimulada por hormonas. Bajo esta influencia hormonal la célula recupera su progresión a través de la división I de la meiosis: los cromosomas vuelven a condensarse, la envoltura nuclear se fragmenta (lo cual se toma como punto de inicio de la maduración) y en la anafase I los cromosomas homólogos replicados se segregan, dando lugar a dos núcleos hijos cada uno de los cuales contiene la mitad del número inicial de cromosomas. Al finalizar la división I, el citoplasma se divide asimétricamente produciendo dos células muy diferentes en tamaño: una de ellas es un pequeño *corpúsculo polar*, y la otra es un gran **oocito secundario,** el precursor del óvulo En esta etapa, cada cromosoma todavía está compuesto por dos cromátidas hermanas. Estas cromátidas no se separan hasta la división II de la meiosis, cuando se distribuyen en dos células mediante un proceso que es idéntico a la mitosis, tal como hemos descrito anteriormente. Después de esta separación final de los cromosomas, en la anafase II, el citoplasma del gran oocito secundario se divide nuevamente de forma asimétrica produciendo un **óvulo** maduro (u **ovum**) y un segundo pequeño corpúsculo polar, cada uno de los cuales contiene una dotación haploide de cromosomas (véase Figura 20-16). Debido a estas dos divisiones asimétricas del citoplasma, los óvulos conservan su gran tamaño a pesar de sufrir dos divisiones meióticas. Ambos corpúsculos polares son pequeños y generalmente degeneran.

En la mayoría de los vertebrados la maduración oocitaria sigue hasta la metafase de la meiosis II, momento en el que se detiene hasta la fecundación. En la **oocitación** el oocito secundario detenido es liberado del ovario y, si tiene lugar la fecundación, el oocito es estimulado a completar la meiosis y transformarse en óvulo.

Los oocitos crecen hasta alcanzar su gran tamaño por medio de mecanismos especiales[8, 9]

Una célula somática de un diámetro de 10 a 20 µm necesita, en general, 24 horas para duplicar su masa como preparación para su división celular. A esta velocidad de biosíntesis esta misma célula necesitaría mucho tiempo para alcanzar la masa miles de veces superior de un oocito de mamífero, de un diámetro de 100 µm, o la masa 10^5 veces superior de un oocito de insecto, de un diámetro de 1000 µm. Sin embargo, algunos insectos sólo viven unos cuantos días y consiguen producir óvulos de diámetros que superan incluso las 1000 µm. Es evidente, pues, que los oocitos han de disponer de mecanismos especiales para alcanzar su gran tamaño.

Una estrategia sencilla para crecer rápidamente consiste en disponer de copias extra de genes. Así, el oocito retrasa el final de su primera división meiótica

mientras crece, manteniendo un duplicado del conjunto diploide de cromosomas. De esta forma contiene doble cantidad de DNA para sintetizar RNA en comparación con una célula somática en fase G_1 del ciclo celular. Algunos oocitos también alcanzan grandes tamaños acumulando DNA extra: producen numerosas copias extra de algunos genes. En el Capítulo 8 hemos señalado que las células somáticas de la mayoría de los organismos necesitan entre 100 y 500 copias de los genes que codifican los RNA ribosómicos para producir suficiente cantidad de ribosomas para la síntesis proteica. Los oocitos necesitan un número incluso mayor de ribosomas para atender la síntesis proteica en los momentos iniciales de la embriogénesis, por lo que en los oocitos de muchos animales los genes que codifican los RNA ribosómicos son amplificados específicamente; algunos oocitos de anfibios, por ejemplo, contienen entre 1 y 2 millones de copias de dichos genes.

Para su crecimiento, los oocitos pueden depender también de las actividades sintéticas de otras células. El vitelo por ejemplo, un constituyente fundamental de los grandes oocitos, se sintetiza habitualmente fuera del ovario y el oocito lo importa. En aves, anfibios e insectos, las proteínas del vitelo son producidas por las células del hígado (o sus equivalentes), que secretan estas proteínas a la sangre. En los ovarios los oocitos importan las proteínas vitelínicas del medio extracelular mediante un proceso de endocitosis mediada por receptor (véase Figura 13-28). El soporte nutritivo puede provenir también de células foliculares del ovario. Existen dos tipos celulares accesorios que presentan estas características. En algunos invertebrados algunas de las células progenie de la oogonia no se transforman en oocitos sino en **células nodriza**. Habitualmente estas células están conectadas al oocito mediante puentes citoplasmáticos a través de los cuales las macromoléculas pueden pasar directamente al citoplasma del oocito (Figura 20-17). Las células nodriza de los oocitos de los insectos sintetizan muchos

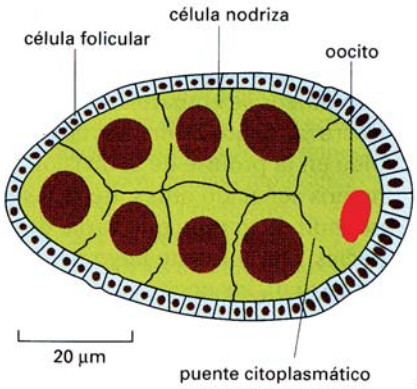


Figura 20-17 Células nodriza y células foliculares asociadas en un oocito de *Drosophila*. Las células nodriza y el oocito provienen de una oogonia común, cada una de las cuales genera un oocito y 15 células nodriza (de las cuales en esta figura únicamente se observan 7). Estas células permanecen unidas a través de puentes citoplasmáticos que se han producido por la división celular incompleta. Las células foliculares se desarrollan independientemente a partir de células del mesodermo.

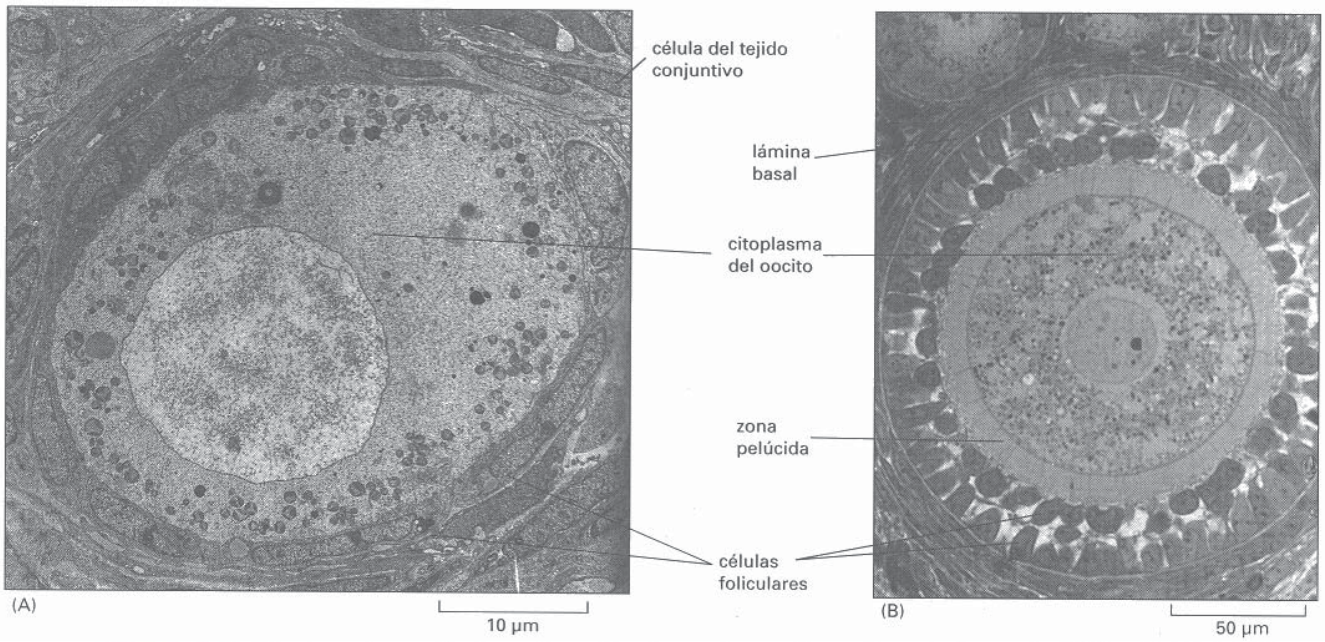


Figura 20-18 Electronmicrografía de oocitos primarios en desarrollo en el ovario de conejo. (A) Estadio inicial del desarrollo del oocito primario. No se han desarrollado todavía ni la zona pelúcica ni los gránulos corticales, y el oocito se encuentra rodeado por una monocapa de células foliculares aplanadas. (B) Un oocito primario más maduro, mostrado a una ampliación seis veces menor porque es mucho mayor que el oocito de (A). Este oocito ha adquirido una fina zona pelúcida y está rodeado de diversas capas de células foliculares y de una lámina basal, que aíslan el oocito de otras células del ovario. El oocito primario junto con sus células foliculares circundantes recibe el nombre de *folículo primario*. Las células foliculares están conectadas entre sí y con el oocito mediante uniones de tipo gap. (Copyright 1979. Urban & Schwarzenberg, Baltimore-Munich. Reproducido con permiso de The Cellular Basis of Mammalian Reproduction, editado por Jonathan Van Blerkom y Pietro Motta. Todos los derechos reservados.)

de los productos –ribosomas, mRNA, proteínas y otros compuestos– que los oocitos de los mamíferos han de producir por sí mismos.

El otro tipo de células accesorias del ovario que colaboran en la nutrición de los oocitos en desarrollo son células somáticas denominadas **células foliculares**, que se encuentran tanto en invertebrados como en vertebrados. Se disponen como si se tratara de una capa epitelial alrededor del oocito (Figura 20-18 y véase la Figura 20-17), al que están unidas únicamente a través de uniones de tipo "gap", las cuales permiten el intercambio de pequeñas moléculas, pero no de macromoléculas. Estas células no pueden proporcionar al oocito macromoléculas ya formadas a través de estas uniones de comunicación, pero pueden colaborar en el suministro de precursores, de menor tamaño, a partir de los cuales están formadas las macromoléculas. Además, frecuentemente las células foliculares secretan macromoléculas que contribuyen a la formación de las cubiertas oocitarias, son importadas por el oocito mediante endocitosis o actúan como receptores de superficie celular del oocito controlando el patrón espacial y las simetrías axiales del huevo (se discute en el Capítulo 21).

Resumen

Los oocitos se desarrollan por etapas a partir de células germinales que migran en la gónada en estadios muy tempranos del desarrollo, transformándose en oogonias. Tras la proliferación mitótica, las oogonias se transforman en oocitos primarios que inician la división meiótica I, y se paran en la profase durante días o años, dependiendo de las especies. Durante este período de paro de la profase I, los oocitos primarios crecen, sintetizan una cubierta y acumulan ribosomas, mRNA y proteínas, a menudo utilizando la ayuda de otras células, como las células accesorias que los rodean. En el proceso de maduración los oocitos primarios completan la división meiótica I formando un pequeño corpúsculo polar y un gran oocito secundario, el cual progresa hasta la metafase de la división meiótica II. En esta etapa, en muchas especies el oocito se para hasta que es estimulado por la fecundación, completando la meiosis e iniciando el desarrollo embriológico.

Espermatozoides

En la mayoría de especies sólo existen dos tipos de gametos, y son radicalmente diferentes entre sí. El oocito es una de las células mayores del organismo mientras que el **espermatozoide** suele ser la más pequeña. El óvulo y el espermatozoide están optimizados en sentidos diferentes para la propagación de los genes que transportan. El óvulo es una célula inmóvil y ayuda a la supervivencia de los genes maternos proporcionando grandes reservas de materiales crudos para el crecimiento y desarrollo, así como proporcionando una cubierta protectora eficaz. El espermatozoide, por el contrario, está optimizado para la propagación de los genes paternos utilizando las reservas maternas: habitualmente es altamente móvil y aerodinámico para conseguir velocidad y eficiencia en la tarea de la fecundación. La competencia entre los espermatozoides es feroz, y la gran mayoría de ellos sucumbe en su misión: de los miles de millones de espermatozoides que son liberados durante la vida reproductora de un hombre, muy pocos de ellos conseguirán fecundar un óvulo.

Los espermatozoides están altamente adaptados para depositar su DNA en un oocito[10]

Los espermatozoides típicos son células "desguarnecidas", equipadas con un potente flagelo que los propulsa a través de un medio acuoso, pero carecen de orgánulos citoplasmáticos como ribosomas, retículo endoplasmático o complejo de Golgi, los cuales son innecesarios para la tarea de ceder el DNA al óvulo. Por otro lado, el espermatozoide presenta muchas mitocondrias colocadas es-

tratégicamente en el lugar donde pueden alimentar el flagelo con mayor eficiencia. El espermatozoide suele estar formado por dos regiones morfológica y funcionalmente diferentes, rodeadas por una misma membrana plasmática: la *cola*, que impulsa al espermatozoide hacia el oocito y le ayuda a penetrar a través de la envoltura del oocito, y la *cabeza*, que contiene un núcleo haploide condensado (Figura 20-19). El DNA del núcleo está densa y extremadamente empaquetado, de modo que su volumen está reducido al mínimo para el transporte. Los cromosomas de los espermatozoides de muchas especies carecen de las histonas que presentan las células somáticas y están empaquetados con proteínas de elevada carga positiva denominadas *protaminas*.

En la cabeza de la mayoría de espermatozoides, en estrecha aposición con el extremo anterior de la envoltura nuclear, se encuentra una vesícula secretora especializada, denominada **vesícula acrosómica** (Figura 20-19). Esta vesícula contiene enzimas hidrolíticas que ayudan al espermatozoide a atravesar la envoltura externa del óvulo. Cuando un espermatozoide entra en contacto con un oocito, el contenido de la vesícula se libera por exocitosis –la denominada *reacción acrosómica*; en algunos espermatozoides esta reacción también expone o libera unas proteínas específicas que colaboran en la unión del espermatozoide a la envoltura del oocito.

La cola móvil de un espermatozoide es un largo flagelo cuyo axonema central sale de un corpúsculo basal situado inmediatamente detrás del núcleo. Como ya hemos descrito en el Capítulo 16, el axonema está formado por dos microtúbulos centrales simples rodeados por nueve dobletes de microtúbulos dispuestos ordenadamente. El flagelo de algunos espermatozoides (incluido el de los mamíferos) se diferencia de los otros flagelos en que la ordenación habitual de 9 + 2 del axonema está rodeada además por nueve *fibras densas externas* compuestas principalmente por quitina (Figura 20-20). Estas densas fibras son rígidas y no contráctiles, y no se sabe qué papel desempeñan en el movimiento activo del flagelo, que está provocado por el deslizamiento de los dobletes adyacentes de microtúbulos. El movimiento flagelar está impulsado por la proteína motora dineína, que utiliza la energía de hidrólisis del ATP para hacer deslizar los microtúbulos unos respecto a otros, como se discute en el Capítulo 16; el ATP está generado por mitocondrias altamente especializadas, situadas en la parte anterior de la cola del espermatozoide (denominada la *porción media*), donde se necesita el ATP (véanse Figuras 20-19 y 20-20).

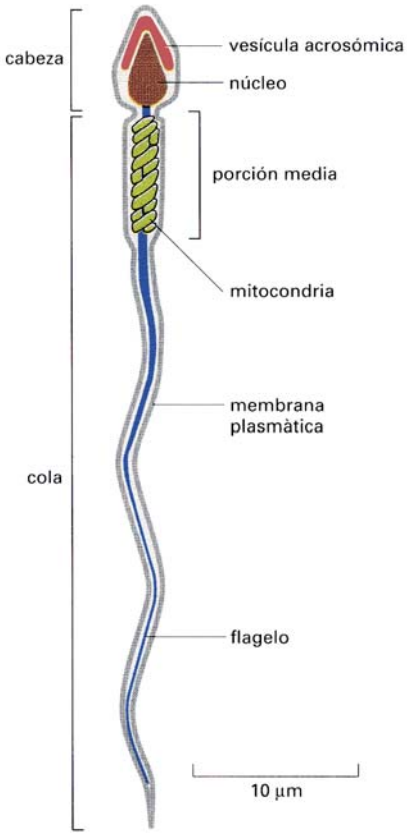


Figura 20-19 Un espermatozoide humano. Se muestra una sección longitudinal.

En muchas especies de mamíferos los espermatozoides se producen de manera continua[11]

En los mamíferos existen diferencias importantes en el modo en que se producen los oocitos (oogénesis) y también en el sistema en el que se producen los espermatozoides (**espermatogénesis**). Ya hemos descrito que en la mujer, por ejemplo, la oogonia prolifera únicamente en el feto, entra en meiosis después del parto y se para en forma de oocitos en la primera profase meiótica, que puede mantenerse durante más de 50 años. Los oocitos maduran a partir de esta dotación estrictamente limitada y ovulan a intervalos, generalmente uno cada vez, desde el momento de la pubertad. En el hombre, en cambio, la meiosis y la espermatogénesis no empieza en los testículos hasta la pubertad y desde entonces se produce de manera continua en la pared epitelial de unos tubos muy largos,

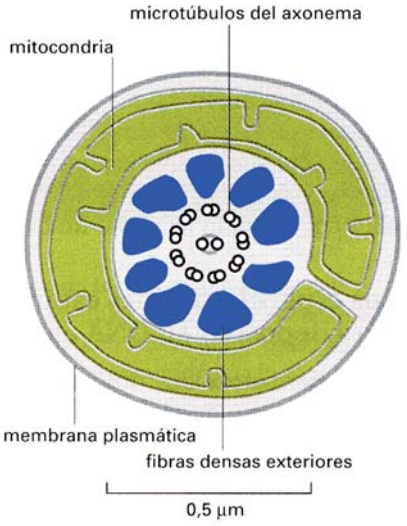


Figura 20-20 Dibujo de la porción media de un espermatozoide humano visto en una sección transversal al microscopio electrónico. El núcleo del flagelo está formado por un axonema rodeado por nueve fibras densas. El axonema está formado por dos microtúbulos sencillos rodeados por nueve microtúbulos dobles. La mitocondria (mostrada en *verde*) está bien situada para proporcionar el ATP necesario para el movimiento flagelar; su estructura espiral, poco habitual (véase Figura 20-19), resulta de la fusión de mitocondrias individuales durante la diferenciación de la espermátida.

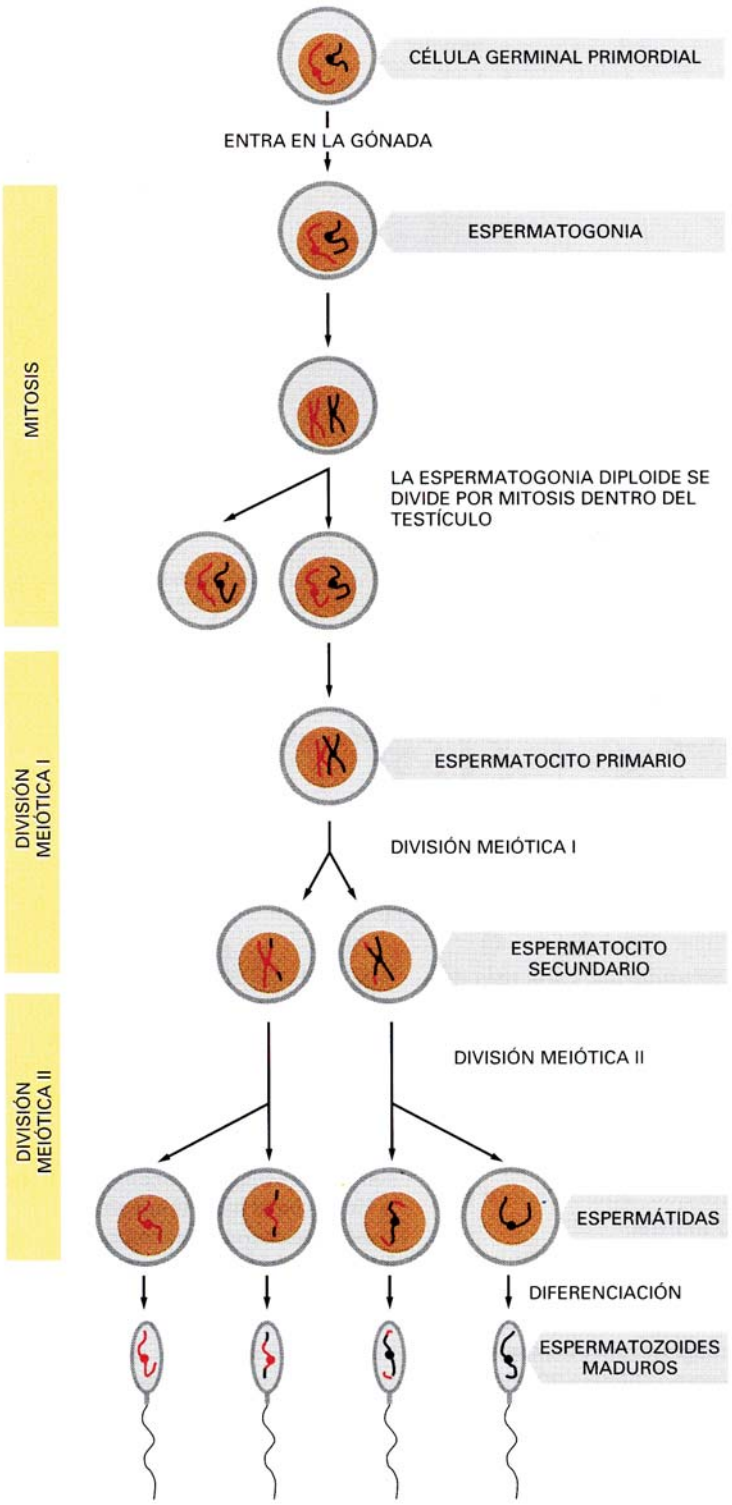
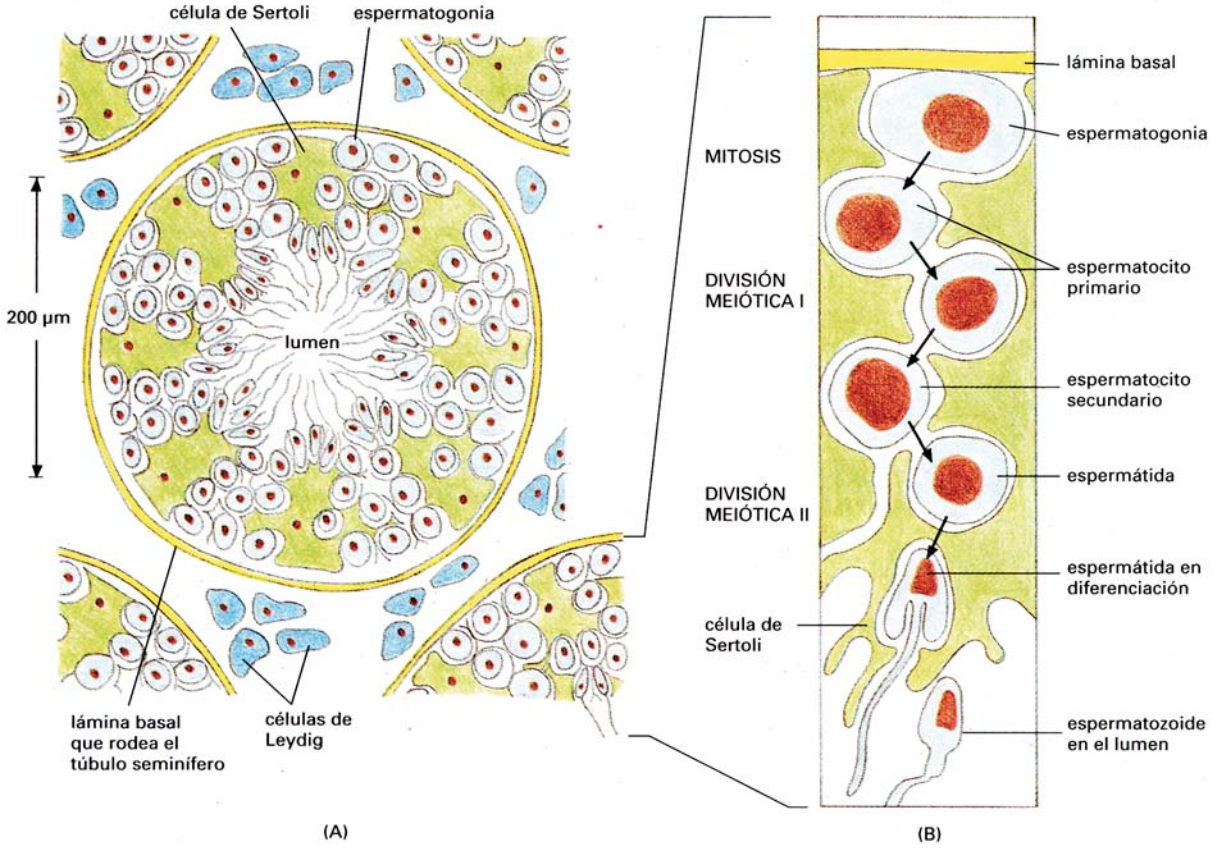


Figura 20-21 Las diversas etapas de la espermatogénesis. Las *espermatogonias* se desarrollan a partir de las células germinales primordiales que migran hacia los testículos durante las primeras fases de la embriogénesis. Cuando el animal alcanza la madurez sexual, la espermatogonia empieza a proliferar rápidamente, generando alguna progenie que retiene la capacidad de continuar dividiéndose indefinidamente (como células madre de espermatogonias) y otra progenie (espermatogonia en maduración) que después de un número limitado de ciclos de división normal inician la meiosis hacia *espermatocitos primarios*. Éstos continúan a través de la división meiótica I hasta transformarse en *espermatocitos secundarios*. Después de completar la división meiótica II, estos espermatocitos producen *espermátidas* haploides que se diferencian pasando a *espermatozoides* maduros. La espermatogénesis se diferencia de la oogénesis (Figura 20-16) en varios aspectos: (1) a partir de la pubertad, continuamente existen nuevas células que inician la meiosis, (2) cada célula que empieza la meiosis da lugar a cuatro gametos maduros, y no a uno sólo, y (3) los espermatozoides maduros se forman por un proceso elaborado de diferenciación celular que empieza después de que se complete la meiosis.

densamente enrollados, que reciben el nombre de *túbulos seminíferos*. Las células germinales inmaduras, denominadas *espermatogonias*, están situadas alrededor del borde externo de estos tubos, junto a la lámina basal, donde proliferan continuamente por ciclos de división celular ordinaria. Algunas de las células hijas dejan de proliferar y se diferencian a *espermatocitos primarios*. Estas células entran en la primera profase meiótica, en la que se emparejan con cromosomas homólogos participando en el entrecruzamiento, y después continúan con la di-



visión I de la meiosis produciendo dos *espermatocitos secundarios*, cada uno de los cuales contiene 22 cromosomas autosómicos duplicados y un cromosoma X o Y duplicado. Los dos espermatocitos secundarios progresan a través de la división meiótica II produciendo cuatro *espermátidas*, cada una de las cuales tiene un número haploide de cromosomas simples. A continuación, estas espermátidas haploides sufren la diferenciación morfológica a espermatozoides (Figura 20-21), que escapan a la luz del túbulo seminífero (Figura 20-22). Seguidamente los espermatozoides pasan al *epidídimo*, un tubo enrollado situado sobre los testículos, donde son almacenados y sufren la maduración final.

Un rasgo fascinante de la espermatogénesis es que las células germinales masculinas en desarrollo no completan la división citoplasmática (citocinesis) durante la mitosis y la meiosis. En consecuencia, grandes clones de células hijas diferenciadas descendientes de una espermatogonia madura permanecen conectadas por puentes citoplasmáticos, formando un *sincitio* (Figura 20-23). Estos puentes citoplasmáticos persisten hasta el mismo final de la diferenciación de los espermatozoides, cuando son liberados al lumen del túbulo. Esto explica la observación de que los espermatozoides maduros surgen sincrónicamente en cualquier área de un túbulo seminífero. Pero, ¿cuál es la función de esta disposición sincital?

A diferencia de los oocitos, los espermatozoides sufren la mayor parte de su diferenciación después de que sus núcleos hayan terminado la meiosis, siendo pues haploides. Sin embargo, la presencia de puentes citoplasmáticos significa que cada espermatozoide haploide en desarrollo comparte un citoplasma común con sus vecinos, de forma que puede ser abastecido con todos los productos de un genoma diploide completo. Así pues, el genoma diploide dirige la diferenciación de los espermatozoides tal como lo hace en la diferenciación de los óvulos.

Figura 20-22 Dibujo muy simplificado de una sección transversal de un túbulo seminífero de un testículo de mamífero. (A) Todos las fases de la espermatogénesis mostradas tienen lugar mientras los gametos en desarrollo están en íntima asociación con las *células de Sertoli*, que son grandes células que se extienden desde la lámina basal hasta el lumen del túbulo seminífero; son análogas a las células foliculares del ovario. La espermatogénesis depende de la testosterona secretada por las *células de Leydig*, localizadas entre los túbulos seminíferos. (B) Las espermatogonias en división se encuentran a lo largo de la lámina basal. Algunas de estas células dejan de dividirse y entran en meiosis convirtiéndose en espermatocitos primarios. Posteriormente los espermatozoides son liberados al lumen. En el hombre, para que un espermatocito complete la meiosis y se transforme en espermátida transcurren 24 días y otras 5 semanas para que se desarrolle hasta espermatozoide. Los espermatozoides sufren una maduración posterior y se vuelven móviles en el epidídimo: sólo entonces son espermatozoides completamente maduros.

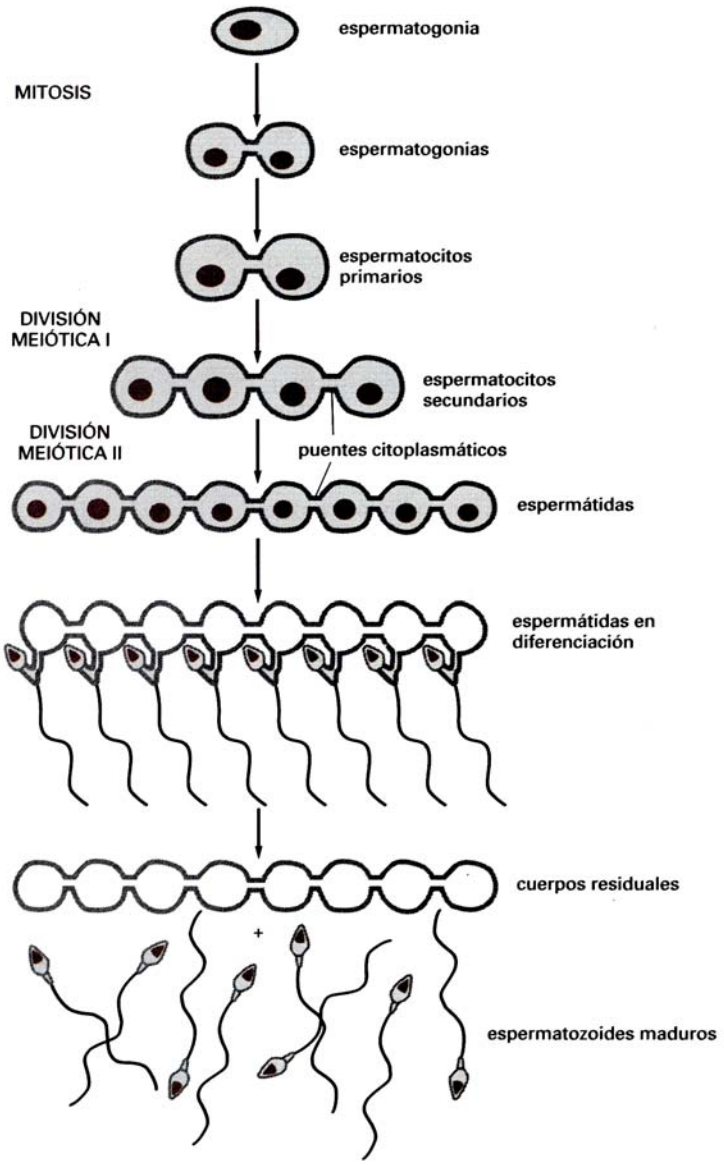


Figura 20-23 Puentes citoplasmáticos entre los espermatozoides en desarrollo y sus precursores. La progenie en maduración de una misma espermatogonia permanece conectada entre sí por medio de puentes citoplasmáticos, durante su diferenciación hasta espermatozoides maduros. Para mayor simplicidad sólo se muestran dos espematogonias unidas que inician la meiosis, produciendo ocho espermátidas haploides que se mantienen conectadas. En realidad, el número de células unidas que pasan por las dos divisiones meióticas y que se diferencian juntas, es mucho mayor del que se muestra aquí.

Resumen

Normalmente, un espermatozoide es una célula pequeña, compacta y altamente especializada para la tarea de fecundar un óvulo. Mientras que en muchos organismos hembra el conjunto total de oocitos se produce antes del parto, en los machos las nuevas células germinales entran en meiosis continuamente a partir del inicio de la madurez sexual, y cada espermatocito primario produce cuatro espermatozoides maduros. La diferenciación de los espermatozoides ocurre después de la meiosis, cuando los núcleos son haploides. Sin embargo las espermatogonias y los espermatocitos en maduración no completan la citocinesis, por lo que la progenie de una espermatogonia se desarrolla en forma de un gran sincitio. Esto permite que la diferenciación esté dirigida por los productos de ambos genes paternos.

Fecundación[12]

Una vez liberados, tanto el oocito como el espermatozoide están destinados a morir en cuestión de horas a menos que se encuentren y se fusionen entre sí en el proceso de **fecundación**. A través de la fecundación, el oocito y el espermato-

zoide se salvan: el oocito se activa iniciando su programa de desarrollo, y los núcleos de los dos gametos se fusionan formando el genoma de un nuevo organismo. El mecanismo de la fecundación ha sido ampliamente estudiado en invertebrados marinos, especialmente en el erizo de mar. En estos organismos la fecundación ocurre en el agua del mar, donde se liberan grandes cantidades de espermatozoides y de óvulos. Esta *fecundación externa* es más fácil de estudiar que la *fecundación interna* de los mamíferos, la cual ocurre en el conducto reproductor de las hembras después del apareamiento.

Sin embargo, a finales de los años 1950 resultó posible fecundar óvulos de mamífero (más concretamente, oocitos secundarios –véase Figura 20-16) *in vitro*, abriendo la vía de análisis de los procesos celulares y moleculares que se producen en la fecundación de los mamíferos. El progreso en el conocimiento de la fecundación de los mamíferos ha producido beneficios médicos substanciales: oocitos de mamíferos fecundados *in vitro* pueden desarrollarse en el interior de individuos normales cuando son trasplantados al interior del útero. De esta forma ha sido posible que muchas mujeres que eran estériles gestaran un niño normal. Ahora centraremos muestra atención sobre la fecundación en mamíferos.

El contacto con la cubierta pelúcida estimula al espermatozoide a sufrir la reacción acrosómica[13]

De los 300 millones de espermatozoides humanos eyaculados durante un coito, únicamente 200 alcanzarán el lugar de la fecundación en el oviducto. Una vez allí, el espermatozoide ha de migrar a través de la capa de células foliculares que rodean el óvulo y entonces unirse y atravesar la envoltura del óvulo –la *zona pelúcida*. Finalmente ha de fusionarse con la membrana plasmática del óvulo. Para ser competentes en el cumplimiento de estas tareas, normalmente los espermatozoides eyaculados de mamíferos han de ser modificados por secreciones del tracto reproductor de las hembras, un proceso denominado **capacitación**, que en humanos requiere entre 5 y 6 horas. Parece que la capacitación supone tanto una alteración de la composición de lípidos y glucoproteínas de la membrana plasmática del espermatozoide como un incremento de su metabolismo y movilidad; el mecanismo de este proceso todavía es poco claro.

Cuando un espermatozoide capacitado ha atravesado la capa de células foliculares, se une a la **zona pelúcida** (véase Figura 20-15). Habitualmente la zona pelúcida actúa como una barrera de fecundación entre especies, de forma que a menudo al eliminarla también se elimina la barrera. Por ejemplo, un espermatozoide humano fecundará oocitos de hámster si se les ha eliminado previamente la zona pelúcida mediante enzimas específicas; no es sorprendente que tales híbridos no lleguen a desarrollarse. Sin embargo, los oocitos de hámster liberados de la zona pelúcida se utilizan para estudiar la capacidad de fecundación de espermatozoides humanos *in vitro* (Figura 20-24).

La zona pelúcida de los oocitos de mamífero está compuesta únicamente por tres glucoproteínas. Dos de ellas, *ZP2* y *ZP3*, se ensamblan formando filamentos, mientras que la otra, *ZP1*, entrecruza los filamentos formando una red tridimensional. **ZP3** actúa como receptor del espermatozoide: las unión específica de especie de los espermatozoides a la zona pelúcida está mediada por una molécula (que puede ser la enzima *galactosil transferasa*) de la superficie de la cabeza del espermatozoide, que se une a *O*-oligosacáridos a ZP3 de la zona pelúcida. Una vez unido, el espermatozoide es inducido a producir la **reacción acrosómica** mediante la cual el contenido del acrosoma se libera por exocitosis (Figura 20-25). Al menos en el ratón, ZP3 es la que dispara esta reacción acrosómica, activando un complejo mecanismo señalizador intracelular que induce un influjo de Ca^{2+} en el citosol del espermatozoide que probablemente es el responsable de iniciar la exocitosis.

La reacción acrosómica libera proteasas y hialuronidasa, que son esenciales para la penetración del espermatozoide a través de la zona pelúcida, y expone

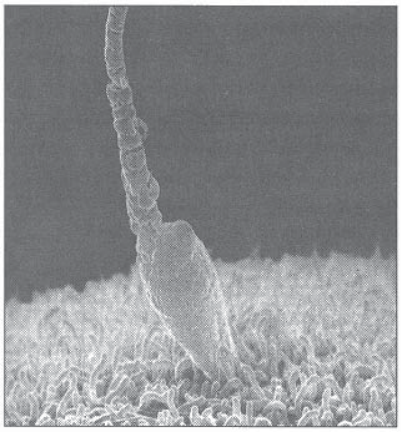


Figura 20-24 Electronmicrografía de barrido de un espermatozoide humano entrando en contacto con un óvulo de hámster. La zona pelúcica del oocito ha sido eliminada, quedando al descubierto la membrana plasmática, que contiene numerosos microvilli. La habilidad de un espermatozoide determinado para penetrar en un oocito de hámster se utiliza como ensayo de fertilidad; una penetración de más del 10-25% de los oocitos se considera un valor normal. (Por cortesía de David M. Phillips.)

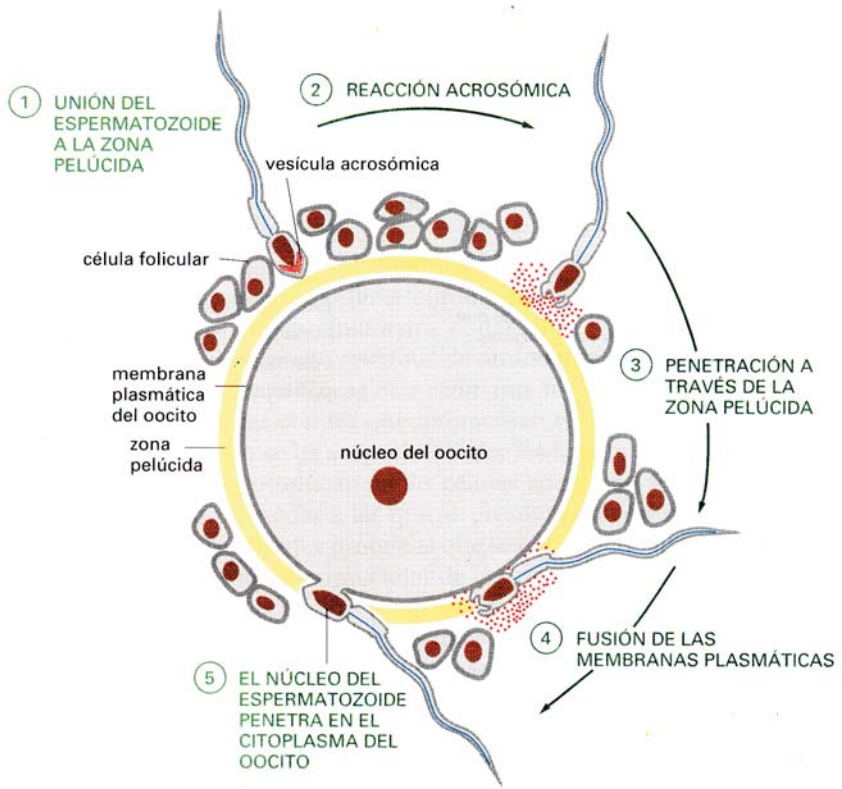


Figura 20-25 La reacción acrosómica que ocurre cuando un espermatozoide de mamífero fecunda un oocito. Se cree que en el ratón una sola proteína de la zona pelúcida, la ZP3, es la responsable tanto de la unión del espermatozoide como de la inducción de la reacción acrosómica. Obsérvese cómo un espermatozoide de mamífero interacciona tangencialmente con la membrana plasmática del oocito, de modo que la fusión se produce más en el lado que en la punta de la cabeza del espermatozoide. En los ratones, la zona pelúcica es de 7 μm de diámetro y el espermatozoide la cruza a una velocidad de aproximadamente 1 μm/min.

otras proteínas de la superficie del espermatozoide que se unen a ZP2, lo cual contribuye a mantener el espermatozoide fuertemente unido a la zona mientras la está perforando. Además, la reacción acrosómica expone una proteína de la membrana plasmática del espermatozoide que media la unión y la fusión de esta membrana con la del oocito, como veremos a continuación.

La reacción cortical del oocito contribuye a asegurar que sea fecundado por un solo espermatozoide[14]

A pesar de que a un mismo oocito se le pueden unir muchos espermatozoides, normalmente sólo uno de ellos se fusiona con la membrana plasmática del óvulo e inocula su núcleo en el citoplasma del oocito. Si se fusiona más de un espermatozoide –situación que recibe el nombre de *poliespermia*– se forman husos mitóticos adicionales que producen una segregación anormal de los cromosomas durante la segmentación; se producen células no diploides y rápidamente se detiene el desarrollo. Dos mecanismos son los responsables de conseguir que cada oocito sea fecundado por un solo espermatozoide. Parece que una rápida despolarización de la membrana del oocito, causada por la fusión del primer espermatozoide, impide que otros espermatozoides se fusionen, actuando así como un rápido *bloqueo primario de poliespermia*. Sin embargo, el potencial de membrana recupera su valor normal muy poco después de la fecundación, de forma que es necesario un segundo mecanismo que asegure un *bloqueo secundario de poliespermia* a largo plazo. Este mecanismo está constituido por la **reacción cortical** del óvulo.

Cuando el espermatozoide se fusiona con la membrana plasmática del óvulo, activa la vía de señalización celular de fosfolípidos de inositol (discutido en el Capítulo 15) en el óvulo. Esta activación, a su vez, genera un incremento local de la concentración citosólica de Ca^{2+}, que como una onda se esparce por toda la célula. Parece que el incremento del Ca^{2+} citosólico activa el oocito e inicia la reacción cortical, en la que los gránulos corticales liberan su contenido mediante exocitosis.

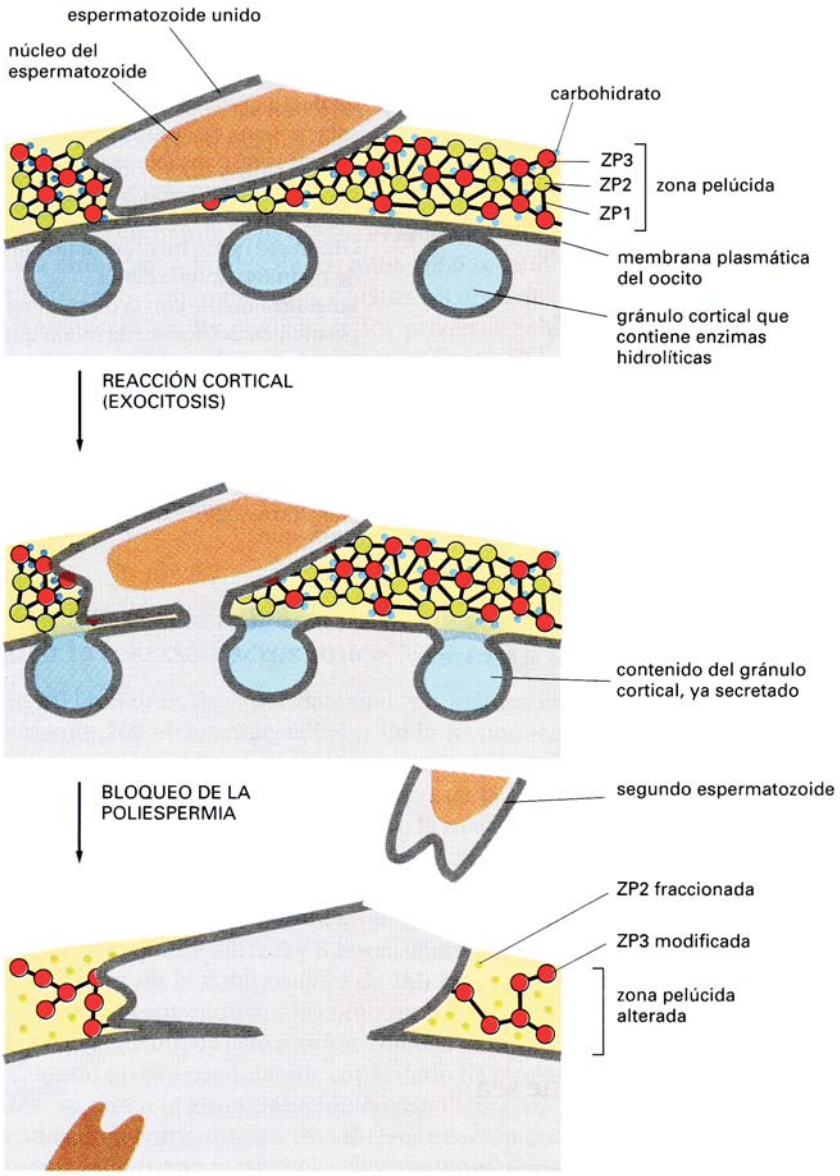


Figura 20-26 Dibujo esquemático que ilustra cómo se cree que la reacción cortical de un óvulo de ratón impide que otros espermatozoides entren en el óvulo. El contenido de los gránulos corticales, una vez liberado, eliminan los carbohidratos de ZP3 de forma que ya no puede unirse a la membrana plasmática del espermatozoide, y fracciona parcialmente ZP2 endureciendo la zona pelúcida. En conjunto, estos dos cambios proporcionan un bloqueo a la poliespermia.

Si se incrementa artificialmente la concentración citosólica de Ca^{2+} –directamente mediante una inyección de Ca^{2+} o indirectamente utilizando un ionóforo de Ca^{2+} (se discute en el Capítulo 11)– los óvulos de todos los animales estudiados hasta ahora, incluidos los mamíferos, se activan. Por el contrario, impidiendo que los niveles de Ca^{2+} se incrementen mediante la inyección de un quelante de Ca^{2+} como el EGTA, se inhibe la activación del oocito en respuesta a la fecundación. Las enzimas liberadas por la reacción cortical cambian la estructura de la zona pelúcida, la cual se "endurece", de forma que el espermatozoide ya no puede unirse a ella, constituyendo un bloqueo secundario tardío de poliespermia. Entre los cambios que tienen lugar en la zona, hay que destacar la degradación proteolítica de ZP2 y la hidrólisis de grupos de azúcares sobre ZP3 (Figura 20-26).

Una proteína de fusión transmembrana de la membrana plasmática del espermatozoide cataliza la fusión espermatozoide-oocito[15]

Cuando el espermatozoide ha penetrado en la cubierta extracelular del oocito, interactúa con su membrana plasmática entre las puntas de los microvilli de la superficie del oocito (véase Figura 20-24). Entonces, los microvilli vecinos se

alargan rápidamente y se agrupan alrededor del espermatozoide asegurando que quede unido fuertemente, de forma que pueda fusionarse con el oocito. Tras la fusión, todo el espermatozoide es transferido al oocito, empezando por la cabeza, a medida que los microvilli son reabsorbidos. En hámsteres parece que una sola proteína transmembrana denominada **PH-30**, que queda expuesta sobre la superficie del espermatozoide durante la reacción acrosómica, media tanto la unión del espermatozoide a la membrana plasmática del óvulo como la fusión de ambas membranas plasmáticas.

La proteína está compuesta por dos subunidades transmembrana glucosiladas denominadas α y β, que se mantienen unidas entre sí mediante uniones no covalentes (Figura 20-27). El dominio extracelular de la subunidad α contiene una región hidrofóbica de unos 20 residuos de aminoácidos, que se parece a la región fusogénica de proteínas víricas de fusión, que median la fusión de los virus revestidos con las células con las que interactúan (se discute en el Capítulo 13). Durante mucho tiempo se ha sospechado que las fusiones inter e intracelulares de membrana que se producen en las células eucariotas están catalizadas por proteínas de fusión parecidas a las que se presentan en las cubiertas de los virus; PH-30 es la primera de estas proteínas que se conoce con detalle.

El dominio amino terminal extracelular de la subunidad β de PH-30 se parece a un dominio de algunas proteínas que se unen a las *integrinas*, los receptores de superficie celular que permiten a las células animales adherirse a la matriz extracelular (se discute en el Capítulo 19). Estas y otras evidencias indirectas sugieren que la subunidad β de PH-30 se une a una integrina de la membrana plasmática del óvulo, contribuyendo así a que el espermatozoide se adhiera a la superficie del oocito, preparándose para la fusión.

A medida que se va conociendo mejor la biología celular de la fecundación de los mamíferos y se van definiendo las moléculas que participan en las diferentes etapas del proceso, va siendo posible diseñar nuevas estrategias de contracepción. Por ejemplo, una aproximación que se está estudiado consiste en inmunizar machos o hembras con moléculas necesarias para la reproducción, esperando que los anticuerpos producidos inhiban las actividades de estas moléculas. Además de las diferentes hormonas y receptores hormonales que participan en la reproducción, ZP3 y PH-30 pueden ser moléculas diana adecuadas para esta estrategia. Una aproximación alternativa podría consistir en administrar oligosacáridos o péptidos correspondientes a ligandos, como es el caso del dominio de unión a integrinas de PH-30, que actúen en la fecundación. Pequeñas moléculas de este tipo pueden bloquear la fecundación compitiendo con el ligando normal.

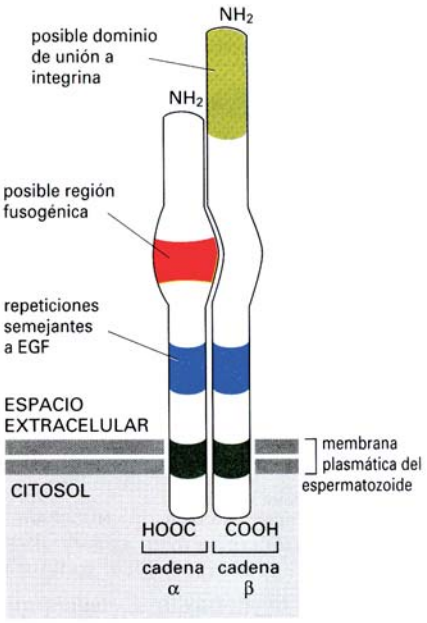


Figura 20-27 La proteína PH-30 de la membrana del espermatozoide de hámster. Las subunidades α y β, ambas glucosiladas (no se muestra), se hallan asociadas entre sí de manera no covalente. La similitud de la secuencia de aminoácidos en la misma zona de ambas subunidades, semejante a EGF, sugiere su evolución a partir de una proteína progenitora común.

El espermatozoide proporciona un centríolo al zigoto[16]

Una vez fecundado, el óvulo se denomina **zigoto**. Sin embargo, la fecundación no se completa hasta que los dos núcleos haploides (llamados *pronúcleos*) se fusionan y combinan sus cromosomas formando un solo núcleo diploide. En oocitos fecundados de mamíferos ambos pronúcleos no se fusionan directamente como ocurre en muchas otras especies: se acercan uno a otro pero permanecen independientes hasta que la membrana de cada uno de ellos se rompe en preparación para la primera división meiótica (Figura 20-28). En la mayoría de animales, incluido el hombre, el espermatozoide contribuye al zigoto con algo más que con su DNA: también aporta un centríolo. El centríolo del espermatozoide entra en el oocito con el núcleo y la cola del espermatozoide, y en algunas especies se replica y colabora en la organización del ensamblaje del primer huso mitótico en el zigoto (véase Figura 20-28). Ello explica por qué a veces aparecen husos multipolares o extramitóticos en casos de poliespermia, en que varios espermatozoides aportan centríolos al oocito.

La fecundación marca el principio de uno de los fenómenos más remarcables de toda la biología –el proceso de la embriogénesis, en el cual el zigoto se desarrolla formando un nuevo individuo. Éste es el tema del próximo capítulo.

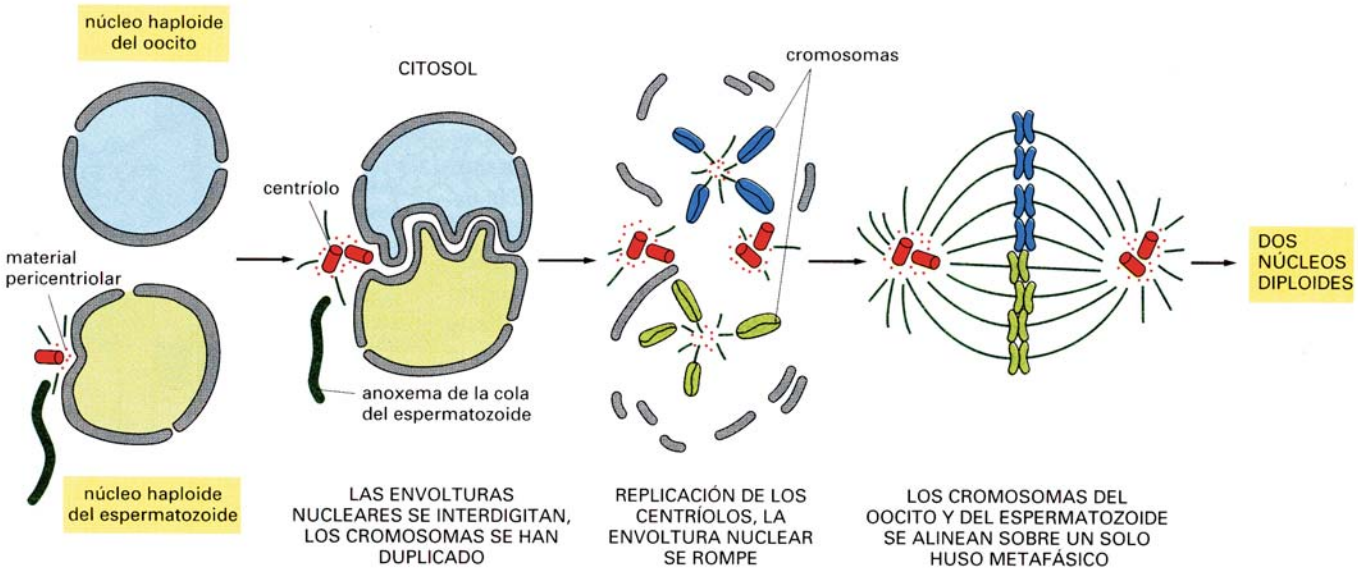


Figura 20-28 Unión de los pronúcleos del espermatozoide y del oocito tras la fecundación en mamíferos. Los pronúcleos migran hacia el centro del oocito. Cuando se encuentran, sus envolturas nucleares se interdigitan. Los centríolos se replican, las envolturas nucleares se rompen y los cromosomas de ambos gametos se integran en un huso mitótico común, que media la primera división del zigoto. (Adaptado a partir de dibujos sobre electronmicrografías proporcionadas por Daniel Szöllösi.)

Resumen

En los mamíferos la fecundación empieza cuando la cabeza de un espermatozoide se une, de una manera específica de la especie, a la zona pelúcida que rodea el óvulo. Esto induce una reacción acrosómica en el espermatozoide, el cual libera el contenido de su vesícula acrosómica, incluyendo enzimas que ayudan a que el espermatozoide digiera la zona pelúcida en su camino hasta la membrana plasmática del oocito, para poder fusionarse con ella. La fusión está catalizada por una proteína transmembrana localizada en la membrana plasmática del espermatozoide. Este proceso activa el oocito para que produzca la reacción cortical, mediante la cual los gránulos corticales liberan su contenido, incluyendo enzimas que alteran la zona pelúcida previniendo así la fusión de otros espermatozoides. El desarrollo del zigoto empieza después de que los pronúcleos haploides del espermatozoide y del óvulo se hayan puesto en contacto, mezclando sus cromosomas hasta formar un solo núcleo diploide.

Bibliografía

General

Austin, C.R.; Short, R.V., eds. Reproduction in Mammals: I. Germs Cells and Fertilization, 2nd ed. Cambridge, UK: Cambridge University Press, 1982.

Gilbert, S.F. Biología del desarrollo. Barcelona: Ediciones Omega, S.A., 1988.

Knobil, E.; Neill, J.D., eds. The Physiology of Reproduction, Vols. 1 and 2. New York: Raven Press, 1988.

Metz, C.B.; Monroy, A., eds. Biology of Fertilization, Vols. 1-3. New York: Academic Press, 1985.

Wassarman, P.M. ed. Elements of Mammalian Fertilization. Boca Raton, FL: CRC Press, 1990.

Citas

1. Maynard Smith, J. Evolution of Sex. Cambridge, UK: Cambridge University Press, 1978.

   Williams, G.C. Sex and Evolution. Princeton, NJ: Princeton University Press, 1975.

2. Evans, C.W.; Dickinson, H.G., eds. Controlling Events in Meiosis. Symposia of the Society for Experimental Biology, Vol. 38. Cambridge, UK: Company of Biologists, 1984.

   Moens, P.B. Meeiosis. New York: Academic Press, 1987.

3. John, B.; Lewis, K.R. The Meiotic Mechanism. Oxford Biology Readers (J.J. Head, ed.). Oxford, UK: Oxford University Press, 1976.

   Jones, G.H. The control of chiasma distribution. In Controlling Events in Meiosis (C.W. Evans, H.G. Dickin-