

Biología del desarrollo

FECUNDACION:

La fecundación consiste en una serie de procesos más que en un único acontecimiento. En su sentido más amplio, estos procesos comienzan cuando los espermatozoides inician la penetración de la corona radiada que rodea el óvulo y terminan con el entremezclamiento de los cromosomas maternos y paternos tras la entrada del espermatozoide en el óvulo.

• PENETRACIÓN DE LA CORONA RADIADA.

Cuando los espermatozoides llegan a la proximidad del óvulo en la parte ampular de la trompa de Falopio, se encuentran en primer lugar con la corona radiada y posiblemente con algún resto del cúmulo ovífero, que representa la capa externa del complejo ovular. La corona radiada y posiblemente con algún resto de cúmulo ovífero, que representa la capa densa de células con una matriz intercelular compuesta por proteínas y una elevada concentración de hidratos de carbono, en especial ácido hialurónico.

• ADHESIÓN A LA ZONA PELÚCIDA Y PENETRACIÓN DE LA MISMA

La zona pelúcida, que tiene un grosor de 13 μm en los seres humanos, consta sobre todo de cuatro glicoproteínas (ZP_1 a ZP_4). Las ZP_2 y ZP_3 se combinan para formar unidades básicas que se polimerizan en largos filamentos. Estos filamentos se unen de manera periódica mediante puentes cruzados formados por moléculas de ZP_1 y ZP_4 . Se calcula que la zona pelúcida de un óvulo no fecundado de ratón contiene más de mil millones de copias de la proteína ZP_3 . Una vez que han atravesado la corona radiada, los espermatozoides se fijan con gran firmeza a la zona pelúcida mediante la membrana plasmática de su cabeza. Los lugares específicos de unión para estos receptores son moléculas presentes en la superficie de la cabeza de los espermatozoides. Se han propuesto más de 24 moléculas. Al unirse a la zona pelúcida, los espermatozoides de los mamíferos sufren la reacción acrosómica. Su esencia es la fusión en algunos puntos de la membrana acrosómica. Interactúa con la membrana plasmática que le cubre, y la separación y liberación de las zonas fusionadas como pequeños vesículos. Esto produce la salida de múltiples enzimas que se almacenan en el acrosoma.

• UNIÓN Y FUSIÓN DEL ESPERMATOZOIDE Y EL OVULO:

Desplazamiento a través del espacio perivitelino, el espermatozoide entra en contacto con el ovulo. En dos fases diferentes, primero se fija y después se fusiona con una membrana plasmática. La unión entre el espermatozoide y el ovulo se produce cuando la región ecuatorial de la cabeza y del primer contacto con las microvellosidades que rodean al segundo. Proteínas espermáticas llamadas fertilina y citritestina, se unen a las moléculas de integrina y proteína CD9 presentes en la superficie del óvulo.

• PREVENCIÓN DE LA POLIESPERMA:

Cuando un espermatozoide se ha fusionado con un óvulo, debe evitarse la entrada de otros (poliesperma) o probablemente se produciría un desarrollo anómalo. En la fecundación de los vertebrados suelen ocurrir dos bloques de la poliesperma, uno rápido y otro lento.

La remodelación de la cabeza del espermatozoide dura de 6 a 8 horas. Tras un corto periodo durante el cual los cromosomas, durante la fase de la formación de pronúcleo, el material genético sufre una desmetilación.

• ACTIVACIÓN METABÓLICA DEL OVULO

unos cambios significativos inducidos por la penetración de un espermatozoide son la rápida intensificación de la respiración y el metabolismo del ovulo.

• DESCONDENSACION DEL NÚCLEO DEL ESPERMATOZOIDE

en el espermatozoide maduro, la cromatina nuclear está muy compactada, debido en gran medida a los puentes disulfuro (-SS-) que se establecen durante la espermatogénesis entre las moléculas de protamina y el ADN para formar complejos. Poco después de que la cabeza del espermatozoide entre en el citoplasma del óvulo, la permeabilidad de su membrana nuclear comienza a aumentar, lo que permite a los factores citoplasmáticos del ovulo actuar sobre el contenido nuclear del espermatozoide. Tras la reducción de los puentes disulfuro (-SS-) de las proteínas a grupos sulfhidrilo (-SH) mediante el glutatión reducido en el ovoplasma, las proteínas se separan con rapidez de la cromatina del espermatozoide y esta comienza a desplegarse en el núcleo (ahora llamado pronúcleo) a medida que se aproxima al material nuclear del óvulo. La remodelación

De la cabeza del espermatozoide dura de 6 a 8 horas. Tras un corto período durante el cual los cromosomas del varón están desnudos, las histonas comienzan a asociarse a ellos. Durante las fases de la formación del pronúcleo, el material genético del pronúcleo masculino sufre una desmetilación, mientras que la metilación se mantiene en el genoma femenino.

• CONCLUSIÓN DE LA MEIOSIS Y DEL DESARROLLO DE LOS PRONÚCLEOS EN EL ÓVULO.

Después de la entrada de un espermatozoide en el óvulo, el núcleo de este que se había detenido en la metafase de la segunda división meiótica, completa la última división y libera un segundo cuerpo polar al espacio perivitelino.

Alrededor del material cromosómico femenino se forma una membrana pronuclear, derivada en su mayor parte del retículo endoplásmico del óvulo. Los factores citoplásmicos parecen controlar el crecimiento de los pronúcleos femeninos y masculino. Los pronúcleos aparecen de 6 a 8 horas después de la penetración del espermatozoide, persistiendo de 10 a 12 horas. En los pronúcleos haploides en desarrollo tiene lugar la replicación de ADN, y cada cromosoma forma dos cromátidas a la vez que los que los pronúcleos se aproximan entre sí. Cuando los pronúcleos masculinos y femeninos entran en contacto, sus membranas se rompen y los cromosomas se entremezclan. Los cromosomas maternos y paternos se organizan con rapidez alrededor de un huso mitótico como preparación para una división mitótica normal. En este momento puede decirse que el proceso de fecundación se ha completado, y al óvulo fecundado se denomina cigoto.

• ¿QUÉ SE OBTIENE CON LA FECUNDACIÓN?

El proceso de la fecundación da varios efectos biológicos sueltos como sigue:

- 1.- Estimula la conclusión de la segunda división meiótica en el óvulo.
- 2.- Restaura en el cigoto el número diploide normal de cromosomas (46 en los seres humanos).
- 3.- El sexo del futuro embrión queda determinado por la dotación cromosómica del espermatozoide. (Si este contiene 22 autosomas y un cromosoma X, el genotipo del embrión es femenino, y si consta de 22 autosomas y un cromosoma Y, el genotipo será masculino).
- 4.- Mediante la mezcla de los cromosomas maternos y paternos, el cigoto es un producto de la redistribución cromosómica única desde el punto de

de vista genético, lo que es importante para la viabilidad de la especie.

5. El proceso de la fecundación produce la activación metabólica del óvulo, un fenómeno necesario para que se produzcan la segmentación y el desarrollo embrionario subsiguiente.

► La ovulación se desencadena por un pico de LH y FSH en la sangre. La expulsión del óvulo del folículo de De Graaf implica la presencia de edema local, isquemia y degradación del colágeno, participando posiblemente también en la rotura de la pared folicular la presión del líquido y la actividad del músculo liso.

► El óvulo es atraído al interior de la trompa de Falopio y transportado de los espermatozoides a través de ella mediante la acción de las células ciliadas y las contracciones del músculo liso, mientras espera ser fecundado por una célula espermática.

► El transporte de los espermatozoides por el tracto reproductivo del varón se realiza mediante su salida lenta desde los túbulos seminíferos, su maduración en el epidídimo y su expulsión rápida en la eyaculación, donde se juntan con las secreciones de la próstata y las vesículas seminales para formar el semen.

► En el tracto reproductor de la mujer, el transporte de los espermatozoides supone su entrada en el canal cervical desde la vagina, su paso a través del moco cervical y su transporte por el útero hacia las trompas de Falopio, donde se produce la capacitación. El encuentro entre el óvulo y los espermatozoides suele ocurrir en el tercio superior de la trompa de Falopio.

► El proceso de la fecundación consta de varios fenómenos secuenciales.

Biología del desarrollo

SEGMENTACIÓN E IMPRONTA PARENTAL.

La fecundación libera el óvulo de un metabolismo lento y evita su desintegración final en el aparato reproductor femenino. Inmediatamente después de producirse, el cigoto experimenta un cambio metabólico llamativo y comienza un período de segmentación que dura varios días. A lo largo de este tiempo, el embrión, todavía rodeado por la zona pelúcida, es transportado por la trompa de Falopio y llega al útero. Unos 6 días después se desprende de su zona pelúcida y se adhiere al revestimiento uterino.

Con el crecimiento intrauterino y la conexión placentaria entre el embrión y la madre, han adquirido estrategias de desarrollo durante sus primeras etapas muy diferentes deben contener los materiales necesarios para que el embrión alcance el estado de nutrición independiente. Esto implica la acumulación de una reserva moderada de vitelo en el ovocito y la fabricación previa de la mayor parte de la maquinaria para que el embrión llegue con rapidez al inicio de la gastrulación tras la segmentación. Los ovocitos de dichas especies generan y almacenan de forma habitual enormes cantidades de ribosomas, ARN mensajero (ARN m) y ARN de transferencia (ARN t). Éstos representan productos de los genes maternos, y ello significa que las primeras etapas del desarrollo embrionario está controlado de manera predominante por el genoma de la madre. Una importante innovación en los estadios iniciales de la embriogénesis en los mamíferos es la aparición del trofoblasto, el tejido especializado que origina la conexión trófica entre el embrión y la madre, durante el período de segmentación. La placenta representa la manifestación final de los tejidos trofoblastos. Al principio del estadio de ocho células, los embriones de los placentarios entran en una fase llamada de compactación, en cuyo desarrollo las blastómeros más externos se adhieren íntimamente entre sí mediante uniones en hendiduras o nexa y uniones estrechas, perdiendo su identidad individual cuando se les observa desde la superficie. La compactación está mediada por la concentración de moléculas de adhesión celular activadas de un calcio (Ca^{++}), como la E-cadherina, en actividad de un sistema de sodio (Na^+) basado en la Na^+ , K^+ -adenosina trifosfatasa (ATPasa) se denomina blastocisto.

El extremo del blastocito que contiene la masa interna se denomina polo embrionario, y el extremo opuesto polo abembrionario. La aparición de estos dos tipos celulares refleja los cambios principales en términos de organización que han tenido lugar en el embrión y representa la especialización de las blastómeras en dos tipos celulares distintos.

• Control molecular, genético y del desarrollo de la segmentación.

A medida que se incrementa el número de células, la segmentación es un período dominado por varios eventos críticos en el desarrollo. El más temprano es la transcripción de los genes maternos. Otro es la polarización de las blastómeras individuales, lo que sienta las bases de los mecanismos del desarrollo que tienen como resultado la subdivisión del embrión en segmentación en dos tipos distintos de células: el trofoblasto y la masa celular interna.

Los ovocitos y los espermatozoides maduros son inactivos desde el punto de vista transcripcional, fundamentalmente porque su ADN está fuertemente metilado. Metilación que ocurre en dinucleótidos CpG normalmente inactivos por genes asociados. Semblante inactivación es, a menudo, denominada regulación epigenética, ya que no es suficiente para alterar la secuencia fundamental del ADN. La metilación puede ser inactiva por genes informacionales o por sus reguladores. La remetilación sigue en la masa celular interna hasta el

estadio de blastocitos tardío. Célula hiva externa desarrolla una polaridad, de tal que su forma su superficie apical mira a la zona pelúcida, sin necesidad de sintetizar nuevo ARNm. Experimentando de este tipo muestran que el desarrollo potencial, o potencia prospectiva (los tipos de células que un precursor es capaz de formar) es mayor que su destino de desarrollo normal, o significación prospectiva (los tipos de células que un precursor forma normalmente). El gen Oct4 codifica un factor de transcripción específico que se une al octámero ATTGCAAT en el ADN. Oct-4 se expresa en todos los blastómeros hasta el estadio de morula.

• Impronta parental:

La expresión de ciertos genes rivados del ovulo difiere de los mismos genes cuando derivan del espermatozoide. Estos efectos, denominados impronta parental, se manifiesta de diversas formas. La metilación del ADN, afectada a través de centros de impronta específicos, es uno de los principales medios de la impronta y propicia una expresión diferencial de

5 de febrero

1) Los alelos paternos y maternos de los genes que reciben impronta. Estos genes que reciben la impronta. Tienen silenciada la transcripción, operan en este periodo y, posiblemente en la edad adulta. No todos los genes tienen impronta parental, aunque las estimaciones actuales sugieren que más de 2.100 genes humanos están afectados por la misma.

• Inactivación del cromosoma X:

otro ejemplo de desigualdad en la expresión genética durante las etapas del desarrollo embrionario es el patrón de inactivación del cromosoma X en los embriones femeninos que uno de los cromosomas X está inactivado en las células femeninas por su condensación extrema. Éste es el origen de la cromatina sexual, o corpúsculo de Barr, que puede observarse en estas células pero no en las de los varones sanos. El objetivo de la inactivación del cromosoma X es la compensación de la dosis o impedir que las células tengan un exceso de productos génicos del cromosoma X. La inactivación de la cromosoma X es la compensación de la dosis o impedir que las células tengan un exceso en el centro de inactivación de X, un locus exclusivo de este cromosoma. A medida que se diferencian las células de la masa celular interna, las células somáticas se van sometiendo aleatoriamente y permanentemente a los efectos de la inactivación del cromosoma X. Dentro de la línea de células germinales, la activación de ambos cromosomas X ocurre durante la primera división meiótica.

• Propiedades del desarrollo de los embriones en el periodo de segmentación:

Se considera un proceso profundamente regulador. La regulación es la capacidad de un embrión o del esbozo de un órgano para dar lugar a una estructura normal cuando se le ha añadido o se han eliminado partes del mismo. A nivel celular, esto significa que los destinos de las células en un sistema regulador no están fijados de forma irreversible y que éstas pueden aún responder a las influencias ambientales. Debido a que la asignación de las blastómeras a los diferentes linajes celulares es una de las principales características del desarrollo.

• Mecanismos de transporte por la trompa uterina:

1) Toda la etapa inicial de la segmentación ocurre mientras el embrión es transportado desde el lugar de la fecundación a su sitio de implantación en el útero. Parece más evidente que el embrión en su fase temprana y el aparato reproductor femenino interactúan durante este periodo de

Normi

Chaperonin 10, una proteína mitocondrial

transporte. el factor temprano de la gestación, que es detectable en la sangre materna entre las 36 y las 48 horas después de la fecundación es un inmunosupresor y se postula que dota al embrión de protección inmunológica. Aunque ese factor es producido por el embrión, su presencia en el suero es el resultado de su síntesis y secreción por el ovario. Debido a que los ensayos con esta proteína son tediosos, su uso no ha sido ampliado a las pruebas de embarazo. Al comienzo de la segmentación, el cigoto todavía está rodeado por la zona pelúcida y las células de la corona radiada. sin embargo, la zona pelúcida se mantiene intacta hasta que el embrión alcanza el útero.

• Zona pelúcida;

Desde la ovulación hasta la entrada en la cavidad uterina, el óvulo y el embrión están rodeados por la zona pelúcida. en este tiempo cambia su composición mediante las aportaciones de las blastómeras y los tejidos reproductores maternos. estos cambios facilitan el transporte y la diferenciación del embrión. Después de que este alcanza la cavidad uterina, se desprende de la zona pelúcida para preparar la implantación. Todo ello se acompaña de un proceso denominado eclisión del blastocito.

• Implantación en el revestimiento uterino

Aproximadamente a los 7 días después de la fecundación, el embrión comienza a adherirse con firmeza al revestimiento epitelial del endometrio. Poco después se sumerge en el estroma epitelial endometrial, y su punto inicial de penetración en esta zona se cierra por el epitelio, de modo similar a la cicatrización de una herida cutánea. Durante la implantación, algunos han demostrado la importancia de la citosina Factor Inhibidor de la Leucemia (LIF) en las superficies endometrial y de sus receptores en el trofoblasto.

• Muerte del embrión y aborto espontáneo

Muchos óvulos fecundados (>50%) no llegan a alcanzar la madurez y sufren un aborto espontáneo. La mayoría de ellos (abortos involuntarios) se produce durante las 3 primeras semanas del embarazo. Debido al pequeño tamaño del embrión en ese momento, con frecuencia no son reconocidos por la madre, que puede considerar el aborto y la hemorragia acompañante como una menstruación tardía e insolamente abundante.

Biología del Desarrollo

Gastrulación y formación del disco embrionario trilaminar.

Al final de la segunda semana el embrión está constituido por dos capas celulares planas: el epiblasto y hipoblasto. Al inicio de la tercera semana de gestación, el embrión entra en el periodo de gestación, el embrión entra en periodo de gastrulación, durante el cual se forman las tres capas germinales embrionarias a partir del epiblasto. La cual morfología de la gastrulación humana sigue el mismo patrón que se observa en las aves. Dada la gran abundancia de vitelo, el embrión de estos animales adquiere las capas germinales primarias en forma de tres discos planos superpuestos que descansan sobre el vitelo, de manera similar a una pila de rebanadas de pan. A continuación las capas germinales se pliegan y forman un cuerpo cilíndrico. A pesar de que el embrión carece prácticamente de vitelo, el alto grado de conservación morfológica de las fases iniciales del desarrollo hace que el embrión humano siga un patrón de gastrulación similar al que se observa. Dada la escasez de material para estudio, en el embrión humano no se conoce con detalle ni siquiera la morfología de la gastrulación. Sin embargo, la extrapolación de la gastrulación propia proporciona un modelo de trabajo razonable para conocer lo humano.

La gastrulación se inicia con la formación de la línea primitiva, una condensación celular longitudinal en la línea media que procede del epiblasto en la región posterior del embrión, a través de una inducción ejercida por parte de las células situadas en el borde del disco embrionario de esta zona. Se han modificado como posibles agentes inductores a los miembros del factor de crecimiento transformante β (TGF- β) y a las familias de moléculas de señalización de Wnt. La línea primitiva tiene al principio una forma triangular, pero al poco tiempo se torna lineal y se alarga mediante una combinación de proliferación y migración, así como también a redistribuciones celulares internas, llamadas movimientos de extensión convergente.

Con la aparición de la línea primitiva, ya se pueden identificar con facilidad los ejes anteroposterior (rostrocaudal) y derecha-izquierda del embrión. La línea primitiva es una secuencia espacial y temporal bien definida. A medida que las células del epiblasto alcanzan la línea primitiva cambian su morfología y pasan a través de ella para formar nuevas capas celulares debajo del epiblasto (ventrales al mismo). Las células que entran y abandonan la línea primitiva, en su zona más posterior, cuando esta comienza a elongarse, forman el mesodermo extraembrionario que reviste el trofoblasto y el saco vitelino, así como también los islotes sanguíneos. Otra oleada de mesodermo, que surge más tarde y más anterior en la línea primitiva, es responsable de la formación del mesodermo paraxial, la placa lateral y el mesodermo cardíaco. Las células precursoras endodérmicas que pasan a través de la parte anterior de la línea primitiva desplazan en gran medida al hipoblasto original, aunque algunas células hipoblasticas originales se integran en la capa de endodermo embrionario de reciente formación. En el extremo anterior de la línea primitiva se sitúa una acumulación celular pequeña pero bien definida, denominada nódulo primitivo o nódulo de Hensen. Estas células, llamadas mesendodermo, pronto se separan en una estructura mesodérmica en forma de la barra constituyendo la notocorda y el endodermo de la pared dorsal del intestino en formación. La mayor parte de esto se compone del pedículo de fijación que conecta la parte caudal del embrión a los tejidos extraembrionarios que parte lo rodean. Más tarde el pedículo de fijación se convierte en el cordón umbilical. Los movimientos de las células que atraviesan la línea primitiva están acompañados de cambios sustanciales en su estructura y organización. Cuando se introducen en la línea primitiva estas células se elongan, pierden su lámina basal subyacente al epiblasto y adoptan una morfología característica que ha hecho que se las denomine células a botella. Las células mesenquimatosas, que pueden migrar como células epiteliales si se da el ambiente extracelular adecuado. Esta transformación incluye la pérdida de moléculas de adhesión celular específicas (CAM),

Particularmente E-cadherina, a medida que las células pasan a de una configuración epitelial a una mesenquimatosas. Como las células del epiblasto están experimentando una transición epitelio-mesénquima, comienza a expresar la CAM N-cadherina, que sea necesaria para el desplazamiento.

• Regresión de la línea primitiva.

Tras su aparición inicial en el extremo caudal del embrión, la línea primitiva experimenta una expansión rostral aproximadamente hasta 18 días después de la fecundación.

Cuando la regresión de la línea primitiva termina, su parte más caudal se caracteriza por una masa de células mesenquimatosas, denominada masa celular caudal (tail bud).

• Notocorda y placa pleocordal

La notocorda, la estructura por la que se da la denominación de cordados al filum, es una estructura cilíndrica celular que discurre a lo largo del eje longitudinal del embrión, con una localización inmediatamente ventral al sistema nervioso central. Rostralmente a la notocorda se localiza una pequeña región donde coinciden el ectodermo y el endodermo embrionarios sin que entre ellos haya mesodermo.

Denominada membrana bucofaríngea, esta estructura marca el lugar de la futura cavidad bucal. Entre el extremo rostral de la notocorda y la membrana bucofaríngea existe una pequeña acumulación de células mesodérmicas estrechamente relacionadas con el endodermo, que se llama placa pleocordal. A medida que la línea primitiva sufre regresión, los precursores celulares de la placa pleocordal desde el nódulo, después como una agrupación cilíndrica de células (proceso notocordal) en la estela que deja la línea primitiva en regresión. El resultado es la formación de un canal neuroentérico transitorio que conecta la cavidad amniótica en desarrollo con el saco vitelino.