

MORFOLOGÍA DE LOS GAMETOS Y BASES MOLECULARES DE LA FECUNDACIÓN HUMANA.

Annie García de la Rosa¹, Sady Novoa Casales², Yareisy Torres Delgado³, Heyde Delgado Pérez⁴, Lina Martha Pérez Espinosa⁵, Judith hernández valdés⁶.

¹ Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral, especialista de Primer Grado en Embriología. Profesora asistente. Departamento de las Ciencias Básicas Biomédicas. Universidad de Ciencias Médicas, Facultad de Ciencias Médicas "Dr. José Assef Yara". Ciego de Ávila, Cuba.

² Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral, especialista de Primer Grado en Embriología. Profesora asistente. Departamento de las Ciencias Básicas Biomédicas. Universidad de Ciencias Médicas, Facultad de Ciencias Médicas "Dr. José Assef Yara". Ciego de Ávila, Cuba.

³ Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral, Especialista de Primer Grado en Fisiología normal y patológica. Profesora asistente. Departamento de las Ciencias Básicas Biomédicas. Universidad de Ciencias Médicas, Facultad de Ciencias Médicas "Dr. José Assef Yara". Ciego de Ávila, Cuba.

⁴ Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral, Especialista de Primer Grado en Fisiología normal y patológica. Profesora asistente. Departamento de las Ciencias Básicas Biomédicas. Universidad de Ciencias Médicas, Facultad de Ciencias Médicas "Dr. José Assef Yara". Ciego de Ávila, Cuba.

⁵ Especialista de Segundo Grado en Embriología. Máster en Educación médica superior. Profesora auxiliar. Departamento de las Ciencias Básicas Biomédicas. Universidad de Ciencias Médicas, Facultad de Ciencias Médicas "Dr. José Assef Yara". Ciego de Ávila, Cuba.

⁶ Dra en medicina Veterinaria. Máster en Enfermedades infecciosa. Profesora auxiliar. Departamento de las Ciencias Básicas Biomédicas. Universidad de Ciencias Médicas, Facultad de Ciencias Médicas "Dr. José Assef Yara". Ciego de Ávila, Cuba.

Autor para la correspondencia: **annie.garces@infomed.sld.cu.**

RESUMEN

Introducción: la fecundación no es un evento que surja en un solo momento, es un proceso largo en el tiempo y molecularmente complejo.

Objetivo: describir las características morfológicas de los gametos y las bases moleculares de la fecundación humana.

Método: Se realizó una revisión bibliográfica de las bases de datos MEDLINE, Clinical key, Lilasc y PubMed. Se tomaron artículos originales y de revisión de revistas médicas de altos índices de citación publicados durante los últimos 5 años, así como, libros de la materia y listas de referencia.

Desarrollo: La fecundación parte del proceso de gametogénesis con la fusión del espermatozoide y el ovocito, en ella intervienen los cambios en la constitución plasmática del espermatozoide, la acción del Ca^{2+} extracelular, elevación del AMPc, disminución del pH intracelular, proteínas con actividad catalítica hialuronidasa, proteínas espermáticas y glucoproteínas de la zona pelúcida.

Conclusiones: el conocimiento actualizado de las características morfológicas de los gametos y de las bases moleculares de la fecundación permitan al profesional de la salud trazar estrategias para prevenir trastornos de la fecundación y elevar la calidad del tratamiento en parejas con trastornos de la fertilidad.

Palabras claves: gametogénesis fecundación, capacitación, reacción acrosómica

MORFOVIRTUAL 2020

INTRODUCCIÓN

La vida es un complejo proceso que transcurre desde la fecundación hasta la muerte, es un conjunto de actividades que caracteriza a los seres orgánicos en un espacio de tiempo y representa una forma especial muy complicada de movimiento de la materia, que surge como propiedad nueva en una determinada etapa del desarrollo general de la misma. ⁽¹⁾

Durante casi toda la historia de la humanidad, el hombre tuvo un desconocimiento total de cómo era el proceso de reproducción sexual. Esto pasó porque entre la relación sexual y el nacimiento pasaban una serie de eventos responsables del embarazo. La mayoría de los pueblos primitivos asociaban la relación sexual con la gestación y el nacimiento, pero desconocían el mecanismo del proceso. Aristóteles creía que la reproducción se ocasionaba por un coagulo de sangre menstrual presente en el útero que era animado por un principio estimulante presente en el semen. Esta idea (teoría vitalista) perduró hasta 1650, cuando W. Harvey, tras numerosas observaciones en animales, concluyó que no era un coagulo sino el óvulo el que era vitalizado

por el fluido seminal, el aura seminalis. ⁽²⁾

Renier de Graaf, identificó erróneamente el folículo con el óvulo en 1694. A la teoría vitalista se opuso la teoría preformista (ovulista o espermatista), que defendía que el niño/a ya estaba preformado en el óvulo o en el espermatozoide (el homúnculo), sólo tenía que crecer, pero no formarse. ⁽²⁾

Anton Van Leeuwenhoek en 1677 observó su semen y descubrió los espermatozoides, a los que denominó animálculos. Fueron los primeros ojos humanos que vieron espermatozoides. Sus observaciones y trabajos los envió a la Royal Society of London y hasta la década de 1870 no se reconocieron como células reproductivas. Franz Von Leydig en 1850 describió las células intersticiales del testículo que llevan su nombre. Son las células que sintetizan testosterona, hormona que transforma al niño en hombre por sus múltiples acciones a nivel de pene, vesículas seminales, próstata, voz, lívido y sistema piloso. ⁽²⁾

Gregorio Mendel descubrió la herencia mendeliana y Enrico Sertoli en 1878 describió la espermatogénesis, demostró que las espermátides se transforman en espermatozoides y en 1886 en un trabajo sobre el testículo demostró que había división celular en las espermatogonias y espermatoцитos. Pero fue Weismann quien argumentó en 1890, que la meiosis ha de constar de dos divisiones, una de ellas reduccional, que justifique la herencia biparental y mantenga constante el número de cromosomas. ⁽²⁾

Montgomery Jr. en 1900 descubrió que durante la meiosis los cromosomas se aparean y Bateson introdujo entre 1902 y 1906 los términos alelo, homocigótico, heterocigótico y genético. Janssens publicó en 1909 figuras de entrecruzamiento entre pares de cromosomas homólogos: quiasmas. Thomas Hunt Morgan, entre los años 1910 y 1916 estudió un gen específico asociado al cromosoma XY que se heredaba según el sexo, Avery, McCarthy y MacLeod en 1944 establecieron que el ADN es el material genético y Watson y Crick describieron en 1953 el modelo de doble hélice del ADN iniciando la genética molecular. ⁽²⁾

A la luz de la genética y la biología molecular se ha podido comprender cada vez mejor el proceso de la fecundación. Una cuestión importante sobre la génesis de un ser humano es que la fecundación no es un evento que surja en un solo momento, sino es un proceso largo en el tiempo y molecularmente complejo. La biología de la reproducción y la biología del desarrollo han utilizado muchas herramientas de biología celular, genética y biología molecular para poder comprender mejor la fecundación humana. ⁽³⁾

Objetivo: describir las características morfológicas de los gametos y las bases moleculares de la fecundación humana.

MÉTODO

Para la realización de esta revisión bibliográfica se examinaron las fuentes de información disponibles en la Biblioteca Virtual de Salud de Infomed, Clinical Key, Lilacs, entre otras. La estrategia de búsqueda utilizada se basó

en trabajos originales, artículos de revisión, monografías, guías de práctica clínica y libros de texto en español e inglés. Los términos o descriptores utilizados fueron "fecundación", "meiosis", "capacitación de los espermatozoides", "reacción acrosómica del espermatozoide", "fusión óvulo-espermatozoide", "zona pelúcida"

DESARROLLO

La gametogénesis (formación de los gametos) es el proceso a través del cual se forman y desarrollan las células germinativas (sexuales) especializadas denominadas gametos (ovocitos o espermatozoides). Dicho proceso, en el que participan los cromosomas y el citoplasma de los gametos, prepara a estas células sexuales para la fecundación. Durante la gametogénesis el número de cromosomas se reduce hasta la mitad y se modifica la forma de las células. Los gametos son células sexuales altamente especializadas. Cada una de estas células contiene un número de cromosomas que es la mitad (número haploide) del existente en las células somáticas (corporales). El número de cromosomas se reduce durante la meiosis, un tipo especial de división celular que ocurre durante la gametogénesis. ⁽⁴⁾

La meiosis es la división celular que permite la reproducción sexual. Comprende dos divisiones sucesivas: una primera división meiótica, que es una división reduccional, ya que de una célula madre diploide ($2n$) se obtienen dos células hijas haploides (n); y una segunda división meiótica, que es una división ecuacional, ya que las células hijas tienen el mismo número de cromosomas que la célula madre (como la división mitótica). Así, de dos células n de la primera división meiótica se obtiene cuatro células n . Igual que en la mitosis, antes de la primera división meiótica hay un período de interfase en el que se duplica el ADN. Sin embargo, en la interfase de la segunda división meiótica no hay duplicación del ADN. ⁽⁵⁾

EL ovocito constituye la célula sexual femenina apta para la fecundación, morfológicamente se caracterizan por ser de gran volumen, con abundante citoplasma rodeado de la membrana plasmática, la cual a su vez se encuentra rodeada la zona pelúcida y la corona radiada, y su núcleo contiene la mitad del número de cromosomas. ⁽⁴⁾

La especie humana muestra una gran heterogeneidad y polimorfismo respecto a la morfología espermática, tanto en un mismo eyaculado como entre individuos. ⁽⁶⁾ Por lo que el criterio de espermatozoides morfológicamente normales se encuentra en constante revisión, teniendo en cuenta las alteraciones que desde el punto de vista de calidad espermática se han obtenido de estudios clínicos realizados en determinadas poblaciones. ⁽⁷⁾

Este hecho conllevó a un proceso de descripción de los espermatozoides morfológicamente normales largo y complejo, que incorporó sucesivamente varios métodos recomendados por diferentes autores, hasta la publicación de la primera edición del "Manual de laboratorio para el examen y procesamiento

del semen humano” de la OMS en 1980, donde por primera vez se intenta homogeneizar esta metodología a nivel mundial. Es por ello que, en la última versión del citado manual de la OMS ⁽⁸⁾ se estandariza la metodología para la evaluación de la morfología espermática Morfología (porcentaje de espermatozoides con forma normal): 30% o más formas normales o 14% o más, adoptándose plenamente los criterios del grupo de Tygerberg. ⁽⁹⁾

- La cabeza debe ser lisa, de contornos regulares y de forma ovalada. Debe existir un acrosoma bien definido que ocupe 40 - 70% del área de la cabeza. La región acrosómica no debe contener vacuolas grandes o no más de dos vacuolas pequeñas que no deben ocupar más del 20% de la cabeza. La región post-acrosómica no debe contener ninguna vacuola.
- La pieza intermedia debe ser esbelta, regular y de aproximadamente 1,5 veces la longitud de la cabeza. El eje mayor de la pieza intermedia debe estar alineado con el eje mayor de la cabeza. - El citoplasma residual es considerado una anomalía solo cuando está en exceso (más de un tercio del tamaño de la cabeza).
- La pieza principal debe tener un calibre uniforme a todo su largo, debe ser más delgada que la pieza intermedia y su longitud es aproximadamente diez veces la longitud de la cabeza. Puede estar doblada sobre sí misma, siempre que no sea a un ángulo agudo que indique ruptura del flagelo.

La fecundación podría ser definida como el proceso que culmina en la unión de un núcleo espermático con el núcleo del óvulo, dentro del citoplasma activado del óvulo, ocurre en el tercio externo de la tuba uterina y permite la perpetuación de la especie y consta de tres fases fundamentales: penetración de la corona radiada, penetración de la zona pelúcida y fusión de las membranas celulares del espermatozoide y el ovocito. ⁽¹⁰⁾ Previo a la fecundación los espermatozoides tienen que sufrir dos procesos importantes denominados capacitación espermática y reacción acrosómica.

La etapa principal de maduración del espermatozoide se conoce como capacitación, consiste en modificaciones fisiológicas y bioquímicas que le permiten al espermatozoide adquirir la habilidad para interactuar con el óvulo. Este proceso, requisito previo para la fecundación, comienza después de la eliminación de los factores estabilizadores adquiridos por los espermatozoides en el plasma seminal, se desarrolla a lo largo del tracto reproductor femenino y se considera completo cuando son capaces de responder a los ligandos de la zona pelúcida (ZP) sometidos a la reacción del acrosoma. ⁽¹⁰⁾

Las principales moléculas que regulan la capacitación son Ca^{2+} , HCO_3^- y CaM(calmodulina). En la señalización de este proceso es evidente la participación del Ca^{2+} , que influye en la capacidad, motilidad e hiperactivación del espermatozoide. Además de desencadenar los comportamientos necesarios para que los espermatozoides asciendan por el tracto femenino y fecunden el óvulo. El catión divalente ejerce sus efectos a través de la CaM y otras proteínas de unión a Ca^{2+} que sufren cambios conformacionales. Este incremento de Ca^{2+} intraespermático estimula la ATPasa dependiente de

Ca^{2+} y la adenililciclase, enzimas claves partícipes en la cascada de señalización. El espermatozoide contiene altos niveles de Ca^{2+} en la cabeza y flagelo, acorde con su papel en la capacitación y la inducción de la reacción acrosómica. ⁽¹¹⁾

Los cambios en la movilidad espermática (hiperactividad) están dados por: aumento en el movimiento y flexión del flagelo, gran amplitud del desplazamiento lateral de la cabeza y una trayectoria curva y tortuosa que generan la fuerza requerida para la penetración de la capa de células de la granulosa y la inserción inicial del espermatozoide con el ovocito. ⁽¹²⁾ Para inducirla se requiere Ca^{++} extracelular, elevación intracelular de AMPc y disminución del pH intracelular. La hiperactivación del flagelo se debe al Ca^{2+} que se une a proteínas fijadoras en el brazo externo de la dineína (en la parte interna del flagelo) induciendo el movimiento asimétrico. ⁽¹³⁾ Este Ca^{2+} proviene de diferentes vías) Reservas intracelulares mediada por los receptores de inositol 1,4,5 trifosfato (IP_3), Mitocondrial, el que ingresa por sistemas de transporte Na^+/H^+ y $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$. ⁽¹⁴⁾

Los factores descapacitantes son moléculas que se originan en las secreciones testiculares, epididimarias y seminales y que funcionan protegiendo a los espermatozoides durante su periodo de almacenamiento en la región caudal del epidídimo, estabilizando el acrosoma o inhibiendo la unión con la zona pelúcida (ZP) del ovocito, por lo que es importante su remoción antes de la fecundación, pues se ha sugerido que estos factores actúan bloqueando a los receptores o grupos electrostáticos localizados en la membrana. Así los factores descapacitantes, son susceptibles de enmascarar los sitios de la unión de receptores iónicos o de activación celular. ⁽¹⁵⁾

Los espermatozoides capacitados que alcanzan la porción ampular deben contactar con las células del cúmulo oophorus que rodea el ovocito. Inicialmente se propuso que el CO_2 formado por las células de la granulosa y una matriz de ácido hialurónico podía ser atravesado gracias a la motilidad espermática y a la presencia de la proteína pH_20. Posteriormente se demostró la existencia de la proteína H y al 15 con actividad hialuronidasa que permitiría la penetración a través del CO_2 mediante la digestión de la matriz de ácido hialurónico. ⁽¹⁶⁾

Una vez superada las células del CO_2 el espermatozoide reacciona con el ovocito ocurriendo una serie de etapas:

- ❖ Penetración de la corona radiada: De los 200 a 300 millones de espermatozoides depositados en el tracto genital femenino, solo 300 o 500 llegan al sitio de fecundación, pero solo el espermatozoide capacitado pasa la corona radiada. ⁽¹⁶⁾
- ❖ Penetración de la zona pelúcida: es una matriz extracelular transparente, que rodea al ovocito, constituye una capa homogénea que separa al oolema de la región interna de las células foliculares, la corona radiada. Las prolongaciones celulares de estas células

atraviesan la zona pelúcida, y forman con la membrana plasmática del ovocito los puentes celulares (gap junctions). ⁽¹⁷⁾

La misma tiene un grosor aproximado de 15-20 μm ; con estructura amorfa, con un aspecto de entramado fibrilar, estas fibras o filamentos están formados por las diferentes glicoproteínas; mediante microscopía de luz polarizada se distinguen por su morfología tres capas: una zona interna donde los filamentos se orientan radialmente, una zona externa donde los filamentos se orientan tangencialmente y una zona intermedia que exhibe un cierto desorden. La superficie externa de la ZP presenta una apariencia de "queso suizo" mientras que la superficie interna muestra una apariencia regular y rugosa. La zona pelúcida a su vez está formada por filamentos compuestos de dímeros de glicoproteínas denominadas de forma genérica ZP1 (200 mil PM), la ZP2 (120 mil PM), ZP3 (83 mil PM), siendo la ZP1 la de menor movilidad y la ZP3 la de mayor movilidad; habiéndose descrito recientemente la ZP4 la que gametogénesis tiene un extremo N-terminal con una secuencia señal, un dominio celular a ZP muy conservado y un dominio transmembrana C-terminal. ⁽¹⁸⁾

La unión del espermatozoide a la zona pelúcida es mediada por una molécula (galactosil Transferasa) en la superficie de la cabeza del espermatozoide que une al oligosacárido de unión O de ZP3 a una proteína Tirosina quinasa. ⁽¹⁹⁾ Una vez localizada la unión, ocurre en el espermatozoide la reacción acrosómica que es un evento exocítico, que involucra generalmente la fusión y fenestración de la membrana plasmática con la membrana acrosomal externa del segmento principal del acrosoma. Con posterioridad a la reacción del segmento principal del acrosoma, el segmento ecuatorial puede reaccionar. ⁽²⁰⁾

Este proceso se puede producir durante el contacto del espermatozoide con la matriz extracelular del ovocito o con la zona pelúcida y desencadena una serie de eventos como: liberación de las enzimas acrosomales que favorecen el paso a través de la zona pelúcida, exposición de la membrana acrosomal interna con el nuevo dominio de membrana en la superficie celular, adquisición en el caso de la reacción del segmento principal del acrosoma de la capacidad fusogénica de la membrana plasmática sobre el segmento ecuatorial del espermatozoide. ⁽²⁰⁾ Sólo la membrana plasmática de espermatozoides que han experimentado la reacción acrosómica es capaz de fusionarse con la membrana plasmática del ovocito que al completarse provoca la liberación de enzimas (acrosina una proteasa tripsina dependiente y la neurominidasa) que causan lisis de la zona pelúcida. ⁽²⁰⁾

Hay requerimientos iónicos específicos para la promoción y soporte tanto de la capacitación como de la reacción acrosómica. Algunos de estos compuestos son:

- Calcio: este ion es necesario para la capacitación, la hiperactivación y la reacción acrosómica. Se ha observado que la serotonina, que en otros sistemas celulares se asocia a un aumento de la permeabilidad para el Ca^{2+} , es

capaz de estimular la reacción del acrosoma junto a la presencia de calmodulina en la cabeza del espermatozoide. ⁽²¹⁾

-Durante la capacitación hay modulación de los iones potasio, sodio y cloruro. Se ha demostrado que el cinc: podría jugar un rol importante en la desestabilización de la membrana plasmática durante la capacitación y que el bicarbonato regula la actividad de la adenilatociclasa y el metabolismo de AMPc, necesarios para la fosforilación de tirosinas de las proteínas durante la capacitación. ⁽²²⁾

En la secuencia de activación para la capacitación y reacción acrosomal el complejo heteromérico es incapaz de activar la adenilatociclasa, al unirse el ligando hormona-receptor, libera el GDP, sustituido por GTP formándose el intermediario activo. La subunidad alfa fija el GTP, separándose de beta y gamma, activando la adenilatociclasa, la cual genera AMPc, éste a su vez, activa las proteínas cinasas. La PG es GTPasa de acción lenta, el GTP pegado a alfa provoca la extinción progresiva de la señal transmitida por el ligando. La estimulación depende del intercambio de GDP por GTP en la proteína G activada y de la velocidad de hidrólisis del GTP. ⁽²²⁾ La transducción funciona como un circuito de amplificación de la señal desde que el ligando se une al receptor. La señal se amplía conforme se activan más proteínas G, generando a su vez más AMPc. Finalmente, cada proteína cinasa activada, fosforila más proteínas, lo cual es el paso final del mecanismo de activación. Muchos de los efectos del AMPc en células eucariontes es a través de la activación de proteínas quinasas de dos subunidades, una reguladora unida al AMPc y otra catalítica. En ausencia del AMPc el complejo es inactivo, al unirse este se separa el complejo y se activa la actividad enzimática. ⁽²²⁾

❖ Unión y fusión del espermatozoide a la membrana celular del óvulo. Formación del huevo o cigoto.

Sólo un espermatozoide llega a fusionarse con la membrana del ovocito. Dos mecanismos aseguran esto: una rápida despolarización de la membrana plasmática del ovocito, la cual es causada por la fusión del primer espermatozoide; este mecanismo es temporal y la poliespermia que impide la entrada de otros espermatozoides dado por los cambios de la membrana plasmática y de la estructura y composición de la zona pelúcida, después de la fusión, el espermatozoide entero es desenvainado de la cabeza y las microvellosidades son absorbidas. Varias proteínas de superficie del espermatozoide con actividad catalítica (galactosil transferasa, proteasas y glucosidasas) o de lecitinas, reconocen y se unen de manera específica a componentes glicoproteicos de la zona Pelúcida. ⁽²³⁾

Las proteínas espermáticas que participan en este proceso presentan homología con las desintegrinas, una familia de moléculas conocidas como ADAM entre las que se destacan la proteína 1 secretora rica en cisteína CRISPI1, fertilina α ADAM1, fertilina β ADAM2 y ciristetina ADAM3, además existe una familia de proteínas tipo inmunoglobulinas denominadas Izum que son necesarias para que se produzca la fusión. En el ovocito las proteínas que

se consideran implicadas son denominadas integrinas ($\alpha\beta 1$) y tetraspaninas CD9. ⁽²³⁾

Tudela comenta que investigadores de Suecia recientemente descubrieron un receptor de membrana del ovocito denominado "Juno" que interactúa con la correspondiente proteína de membrana del espermatozoide "Izumo" al modo de una llave en su cerradura, de tal manera que después de la interacción de "Juno" e "Izumo", el receptor "Juno" se desprende del ovolema en una rápida reacción orientada a impedir la entrada de otro aspirante para fecundarlo. ⁽²⁴⁾

Cuando el espermatozoide penetra en el ovocito este responde de tres maneras diferentes):

La reacción cortical del ovocito es un mecanismo que permite que un solo espermatozoide una su pronúcleo con el ovocito, ocurriendo en éste despolarización de membrana e incremento de pH intracelular. En los humanos, el espermatozoide induce una corriente hacia fuera en la membrana citoplasmática del ovocito, por la activación de los canales del potasio; aquí interviene el calcio. ⁽²⁵⁾ Cuando el espermatozoide se fusiona con la membrana plasmática del ovocito, se activa la vía del inositol fosfolípido. En su momento causa el incremento citosólico de calcio. Este incremento del calcio activa una reacción cortical inicial, en la cual los gránulos corticales liberan su contenido por exocitosis. El aumento de calcio intracelular previene la poliespermia y activa el metabolismo del ovocito. ⁽²⁵⁾

Reanudación de la segunda división meiótica: inmediatamente después del ingreso del espermatozoide el ovocito completa su segunda división meiótica. Una de las células hija no recibe casi citoplasma y se denomina segundo cuerpo polar, la otra célula hija es el ovocito definitivo. Sus cromosomas 22 más X se disponen en un núcleo vesiculado denominado pronúcleo femenino.

La activación metabólica del huevo: los óvulos son células metabólicamente quiescentes. La unión del espermatozoide y el óvulo inicia una cascada de eventos que transforman esta célula quiescente en una metabólicamente muy activa, dinámica, animada: el cigoto. Un mecanismo para esta elevación de las concentraciones de calcio podría ser la entrada de calcio extracelular, luego de la interacción entre integrinas del óvulo con ligandos para estas proteínas, en la membrana del esperma, como la fertilina, involucrándose otras moléculas, como P-selectina, receptores Fc y moléculas CD por parte del óvulo, así como algunas otras específicas por parte del espermatozoide. El esperma entra al óvulo con un núcleo altamente condensado, inactivo, una vez que está muy próximo al pronúcleo femenino el núcleo del espermatozoide se hincha y forma el pronúcleo masculino.

Ambos pronúcleos se ponen en contacto y se mezclan los cromosomas. ⁽²⁵⁾

Siguiendo la migración y unión de los pronúcleos, el centrosoma se duplica y separa para llegar a ser los dos polos del primer huso mitótico. El ADN va a la replicación durante la interfase, y una nueva cascada de eventos que regulan

el ciclo celular lleva a la iniciación de la primera división y el desarrollo temprano. Al completarse la meiosis II del óvulo que permaneció en estado de diploteno, también se expulsa el segundo cuerpo polar. En esta etapa ocurre la integración genómica, es decir, la mezcla de cromosomas paternos y maternos. (25)

Los resultados principales de la fecundación son:

Restablecimiento del número diploide de cromosomas, la mitad proveniente del padre y la otra mitad proveniente de la madre. Por tanto, el cigoto contiene una combinación de cromosomas distinta a la de los progenitores Determinación del sexo del nuevo individuo. Un espermatozoide portador del cromosoma X produce un embrión femenino (XX) y un espermatozoide portador del cromosoma Y, un embrión masculino (XY). Por tanto, el sexo cromosómico del individuo se decide en la fecundación.

Inicio de la segmentación. El ovocito suele degenerar 24 horas después de la ovulación cuando no se fecunda.

CONCLUSIONES

Las bases moleculares de la fecundación humana parten del proceso de la gametogénesis con la formación de espermatozoides y ovocitos morfológicamente aptos para la fecundación. La fecundación no es un evento que surja en un solo momento, es un proceso largo en el tiempo y molecularmente complejo, es el fenómeno mediante el cual se produce la fusión en el tercio externo de la tuba uterina de los gametos sexuales masculino y femenino para dar lugar al huevo o cigoto. En ella intervienen los cambios en la constitución plasmática del espermatozoide, la acción del Ca^{2+} extracelular, elevación intracelular del AMPc, disminución del pH intracelular, proteínas con actividad hialuronidasa, proteínas espermáticas y glucoproteínas de la zona pelúcida. El conocimiento actualizado de las características morfológicas de los gametos y de las bases moleculares de la fecundación permitan al profesional de la salud trazar estrategias para prevenir trastornos de la fecundación y elevar la calidad del tratamiento en parejas con trastornos de la fertilidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Álvarez León O, Valladares Suárez B, Linares Cordero M, Martínez Díaz P. Introducción a la Morfofisiología. En: Herrera Batista A, Tárano Cartaya G, Valladares Suarez B, Rodríguez Pérez I, Fernández Regalado R, Zumeta Dubé T, et al. Morfofisiología: Vol I. 2aed. La Habana: Ciencias Médicas; 2016. p. 1-10
2. Simón M. Introducción a la andrología. En: Brassesco M. Manual de Andrología. Barcelona: Sociedad Española de Fertilidad; 2011.
3. Schatten G. Fertilization. En: Fauser BCJM, Rutherford AI, Strauss JF, Van Steirteghern. Molecular biology in reproductive medicine. Baltimore: The Parthenon Publishing Group; 2013.p. 297- 310.
4. K.L. Moore. Embriología clínica. 10 ed. S.A. Elsevier: España; 2016.
5. Primera División Meiótica. Meiosis I [Internet]. 2017 [citado 12 Sep. 2020]. [aprox. 4p.]. Disponible en: <https://es.slideshare.net/ADRIANAGBIOLOGIA/divisin-celular-24320002>.

6. Menkveld R. Sperm morphology assessment using strict (Tygerberg) criteria. *Methods Mol Biol* [Internet]. 2013 [citado 12 sep 2020]; 927: [aprox. 9 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22992902>
7. Auger J. Assessing human sperm morphology: ¿top models, underdogs or biometrics? *Asian J Androl*. 2010; 12:36-46.
8. Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. *Biología molecular de la célula*. 4ta ed. Omega; 2002.
9. Rodrigo A. ¿En qué consiste la capacitación de los espermatozoides? [Internet]. 2020 [citado 12 sep 2020]. [aprox. 12 p.]. Disponible en: <http://www.reproducciónasistida.org/capacitación-espermática>
10. Georgidak K, Khoury N, Spandidos DA, Zoumpourlis V. (2016). The molecular basis of fertilization (review) *International Journal of Molecular Medicine*, 38(4), 979-986. Disponible en: <http://doi.org/10.3892/ijmm.2016.272>
11. Jin SK, Yang WX. (2016). Factors and pathways involved in capacitation: ¿how are they regulated? *Oncotarget*, 8(2), 3600-3627. Disponible en: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.12274>
12. Tulsiani DRP. Glycan-modifying enzymes in luminal fluid of the mammalian epididymis: An overview of their potential role in sperm maturation. *Mol Cell Endocrinol*. 2016; 250: 58.
13. Aina K. Molecular architecture of the sperm flagella: molecules for motility and signaling. *Zool Sci*. 2013; 20: 1043.
14. Gadella BM, Tsai P, Boerke A, Brewis IA. Sperm head membrane reorganization during capacitation. *Dev Biol*. 2008; 52: 473.
15. Arenas Rios E, Cambron Ruiz A, Ambríz García D, Zúñiga Rubio PJP, Rodríguez Tobón A, Rosado García A. Bases fisiológicas de la capacitación y de la reacción acrosomal del espermatozoide [Internet]. 2015 [citado 12 sep 2020]. Disponible en: <http://gsdl.bvs.sld.cu/cgi-bin/library?e=d-00000-00---off-0prelicin--00-0----0-10-0---0---0direct-10---4-----0-0l--11-es-50---20-about---00-0-1-00-0-0-11-1-0utfZz-8-00&a=d&cl=CL1&d=HASH0104c66f6d32a4f8af5ab6fb.7.2.4.1.2>
16. Kim E, Baba D, Kimura M, Yasmahita M, Kashiwabara S, Baba T. Identification of a hyaluronidase, Hyal 15, involved in penetration of mouse sperm through cumulus mass. *PNAS* 2015; 102:18028-33.
17. Sinowatz F, Koelle S, Adolfo Palma G. Estructura y función de la zona pelúcida. [Internet] 2015 [Citado 20 de abril del 2018]. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/266045520_ESTRUCTURA_Y_FUNCION_DE_LA_ZONA_PELUCIDA
18. Langman. *Embriología Médica*. 13a ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2016.
19. Álvarez Díaz JA. Mecanismo de la fecundación humana. *Rev. Per Ginec Obstet*. 2007; 53(1):45-52.
20. Del Río JM, Godoy A, Torob A, Orellana R, Cortés ME, Moreno RD, et al. La reacción acrosómica del espermatozoide: avances recientes. *Rev. Int Androl*. 2007; 5(4):368.
21. Almog T, Naor Z. Mitogen activated protein kinases (MAPKs) as regulators of spermatogenesis and spermatozoa functions. *Mol Cell Endocrinol*. 2008; 282: 39.
22. Nnoue N, Ikawa M, Isotani A, Okabe M. The immunoglobulin superfamily Fertilization protein Izumo is required for sperm to fuse with eggs. *Nature* 2015; 75:641-9.

23. Bellido P. Mecanismo de fertilización. Ginecol Obst Perú [Internet]. 1997 [citado 12 sep 2020]; 43(3): [aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://www.spog.org.pe/web/revista/index.php/RPGO/article/view/1069>
24. Tudela J. Fecundación. Un nuevo descubrimiento aporta luz sobre el mecanismo con el que el espermatozoide fecunda al óvulo [Internet]. Valencia, España: Universidad Católica de Valencia; 2016 [citado 12 sep 2020]. Disponible en: <http://www.observatoriobioetica.org/wpcontent/uploads/2016/04/FECUNDACION-UN-NUEVODESCUBRIMIENTO-APORTA.pdf>
25. Valladares Suárez B, Fernández Romero T, Suárez Román Giménez García R, Bernado Fuentes MG. Morfofisiología. V.1. La Habana: Ciencias Médica; 2015.

*