

TEMA 31

Gametogénesis II: Ovogénesis

31.1.- Características generales.

En humanos, el ovocito es una célula de gran tamaño respecto a otras células, así como respecto al gameto masculino (espermatozoide). Por tanto, hablamos de que en la especie humana se da el fenómeno de la anisogamia (gametos de tamaño dispar). En otros organismos todavía la diferencia es mayor, y el ovocito presenta dimensiones muy elevadas, como ocurre con algunos anfibios o con gallinas, por ejemplo.

En la mayoría de casos en los que el ovocito presenta un elevado tamaño se debe a que esta célula va a necesitar realizar muchas divisiones primarias, que se producen de forma rápida, por lo que esta célula tendrá que albergar todos los materiales necesarios para que se produzcan (proteínas, nutrientes...).

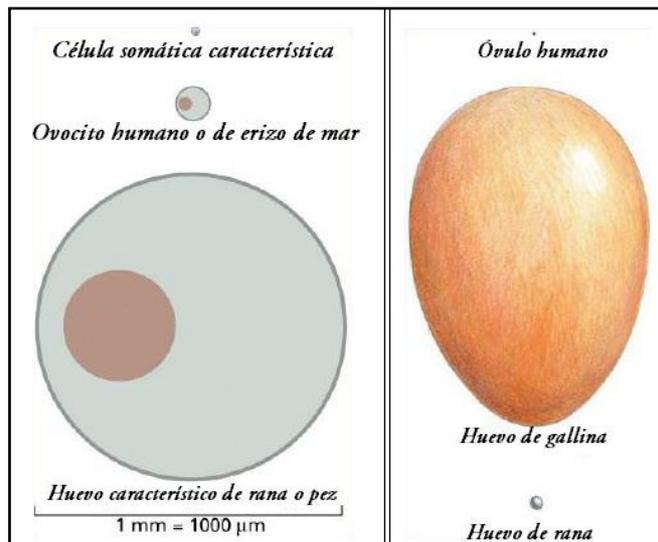
Estas reservas nutritivas se encuentran en forma de vitelos, y son ricas en polisacáridos, lípidos y proteínas; forman unas estructuras específicas llamadas plaquetas vitelinas. En los mamíferos el vitelo constituye aproximadamente un 5% del ovocito; por tanto en humanos el ovocito no es muy grande respecto a los de otras especies, en las que el vitelo puede llegar a representar el 95% del ovocito; en la célula humana denominada cigoto hay suficientes nutrientes y demás componentes como para cubrir las necesidades de las células en proliferación hasta que el embrión comience a nutrirse a expensas de la sangre materna a través de la placenta, evidentemente, una vez implantado en el útero el nuevo individuo.

El gameto femenino humano se encuentra en el límite de observación del ojo humano.

La mayoría de los ovocitos producen junto con células de sustento, lo que se conoce como zona pelúcida, característica de los ovocitos y que se trata de una especialización de la matriz extracelular que está formada, en gran parte, por glucoproteínas. Sus funciones son:

- Proteger al ovocito frente a agresiones mecánicas del medio externo.
- Actúa como una barrera específica de especie para los espermatozoides, de forma que solamente reconoce y admite los espermatozoides de la misma especie del ovocito o de especies muy próximas.

Además, muchos ovocitos contienen vesículas secretoras especializadas situadas inmediatamente por debajo de la membrana plasmática en la región más periférica o *córtex* del citoplasma. Cuando un espermatozoide activa un ovocito, se produce la



TEMA 31: Gametogénesis II

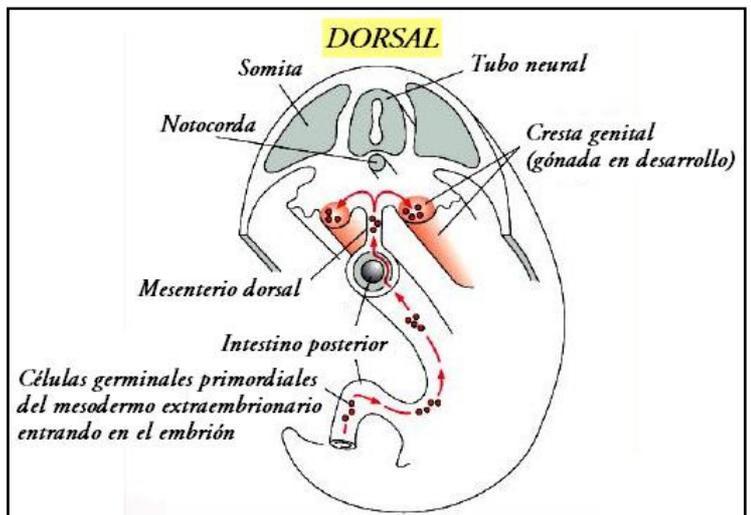
exocitosis de dichos **gránulos corticales**; el contenido liberado de los gránulos modifica la cubierta de tal manera que impide que se fusione otro espermatozoide, es decir, evita la poliespermia. Los gránulos corticales están distribuidos regularmente por todo el córtex del ovocito, pero en algunos organismos existen otros componentes citoplasmáticos que presentan una sorprendente distribución asimétrica.

31.2.- Etapas.

Los ovocitos, como veremos a continuación se desarrollan por etapas. Un **ovocito** es un óvulo en desarrollo. La diferenciación de un ovocito en un óvulo maduro supone una serie de cambios que se producen coordinados con las etapas de la meiosis, mediante la cual las células germinales experimentan dos divisiones extraordinariamente especializadas. Los ovocitos han desarrollado mecanismos concretos para detener la meiosis se mantienen en la profase I durante un período largo de tiempo mientras crecen en tamaño y en muchos casos se paran de nuevo en la metafase II, esperando la fecundación, en el caso de las hembras humanas.

Los detalles del desarrollo del ovocito (ovogénesis) varían según la especie. Sin embargo, las etapas principales son muy parecidas entre sí.

Igual que veíamos en la espermatogénesis, las células germinales primordiales aparecen en una fase temprana del desarrollo embrionario, aproximadamente a finales de la tercera semana. Estas células provienen del mesénquima extraembrionario que rodea al alantoides. A partir de ahí, sobreviven, proliferan y emigran hacia las crestas genitales (futuras gónadas), a través del intestino posterior. Al introducirse en las gónadas se convierten en *ovogonias*, que proliferan mediante sucesivas mitosis hasta diferenciarse en *ovocitos primarios*, hasta aproximadamente el 4^o-5^o mes del desarrollo embrionario. Se formarán pues, millones de ovogonias; aproximadamente unos 7 millones. Como ya veremos, este número descenderá durante esa misma etapa de desarrollo y durante la etapa fértil de la persona.



Ese paso hasta ovocito primario se produce aproximadamente entre el 4 y el 7^o mes. Este ovocito primario empieza la primera división meiótica: el DNA se replica de manera que cada cromosoma está formado por dos cromátidas hermanas, los cromosomas homólogos se aparean a lo largo de su eje longitudinal y se producen los entrecruzamientos entre cromátidas no hermanas de cada par de cromosomas. La célula se para en la profase de la división meiótica I durante un período de tiempo que varía desde algunos días hasta varios años, según la especie. Durante este largo período (o en algunos casos, al llegar a la madurez sexual), los ovocitos primarios, que han aumentado su tamaño hasta unas 30 μm , aproximadamente, comienzan a estar envueltos por las llamadas células foliculares, que son planas y se organizan en monocapa. Hablamos entonces de la estructura conocida como folículo primordial (ovocito primario + células foliculares). Con la ayuda de estas células foliculares, los ovocitos primarios sintetizan la zona pelúcida. También son sintetizados por parte de los ovocitos, los gránulos corticales.

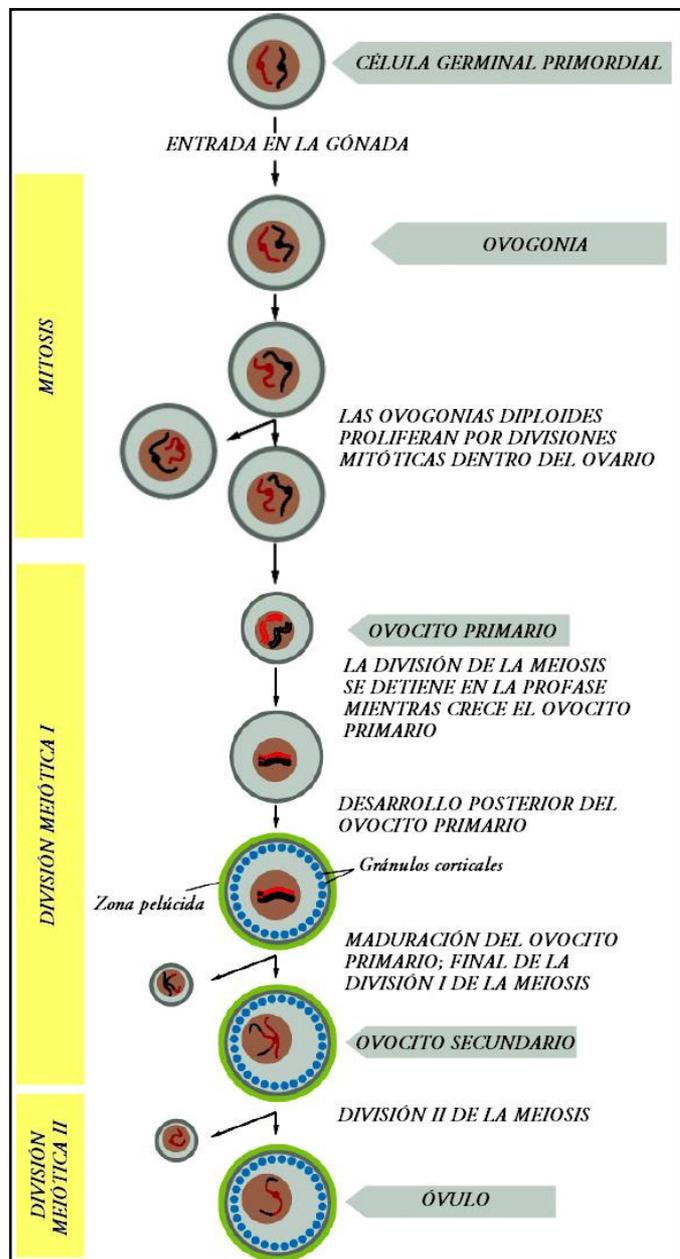
TEMA 31: Gametogénesis II

Estos folículos primarios, que recordemos que están detenidos en profase I, serán estimulados durante los ciclos menstruales mediante hormonas, con lo que se producirán los cambios a los que nos referíamos antes (zona pelúcida, gránulos corticales). Además, se producirá la reanudación de la meiosis I, y concluida. Aproximadamente cada ciclo menstrual reanudarán sus procesos de maduración entre 5 y 12 folículos primordiales.

Para reanudar la meiosis I, a partir de la subfase diplotene (profase I), los cromosomas vuelven a condensarse, se rompe la envoltura nuclear (estos cambios marcan el inicio de la maduración) y en la anafase I los cromosomas homólogos replicados se segregan en dos núcleos hijos, cada uno de los cuales contiene la mitad del número inicial de cromosomas. Al finalizar la meiosis I, el citoplasma se divide asimétricamente en dos, dando lugar a dos células de tamaño muy diferente: una es un pequeño *corpúsculo polar* y la otra es un gran **ovocito secundario**, el precursor del óvulo. En esta etapa, cada cromosoma está formado por dos cromátidas hermanas. Estas cromátidas no se separan hasta la división meiótica II, al distribuirse en dos células, como se ha descrito anteriormente. Después de esta separación cromosómica

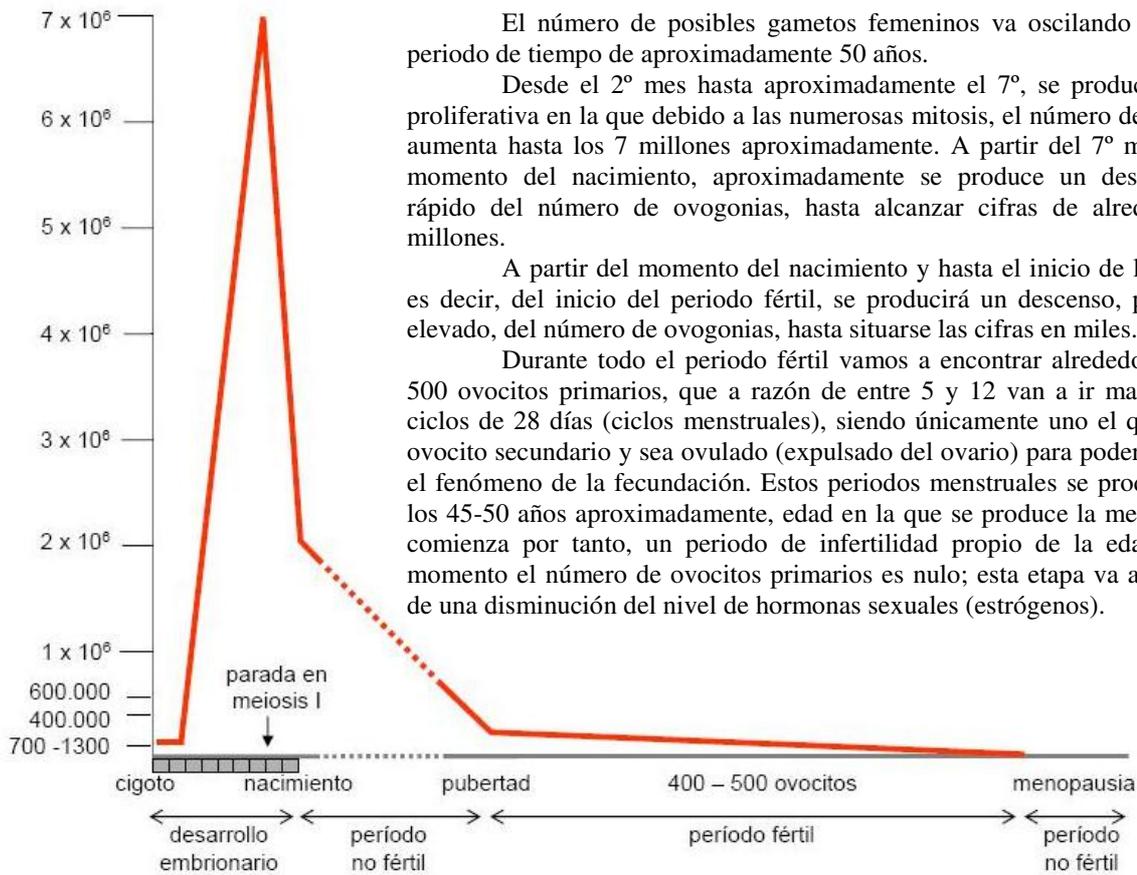
final en la anafase II, el citoplasma del gran ovocito secundario se vuelve a dividir asimétricamente produciendo el **óvulo** y un segundo corpúsculo polar, ambos con una dotación haploide de cromosomas. A causa de estas dos divisiones asimétricas de su citoplasma, los óvulos mantienen su gran tamaño a pesar de experimentar dos divisiones meióticas. Los dos corpúsculos polares son pequeños y finalmente degeneran. Pero en la mayoría de los vertebrados la ovogénesis de desarrolla hasta la metafase de la meiosis II, momento en el que se detiene hasta la fecundación por parte de un espermatozoide. En la ovulación el ovocito secundario se desprende del ovario y experimenta una rápida maduración que lo transforma en un ovocito apto para la fecundación. Si se produce la fecundación, el ovocito es estimulado para que finalice la meiosis. Si se produce la fecundación se formará el cigoto, y se irán dividiendo las células y desarrollando las diferentes estructuras hasta formar el nuevo individuo.

Si por el contrario, no se produce la fecundación, el ovocito secundario, que no ha llegado a madurar hasta el grado de óvulo es degradado en un periodo de 1 ó 2 días.



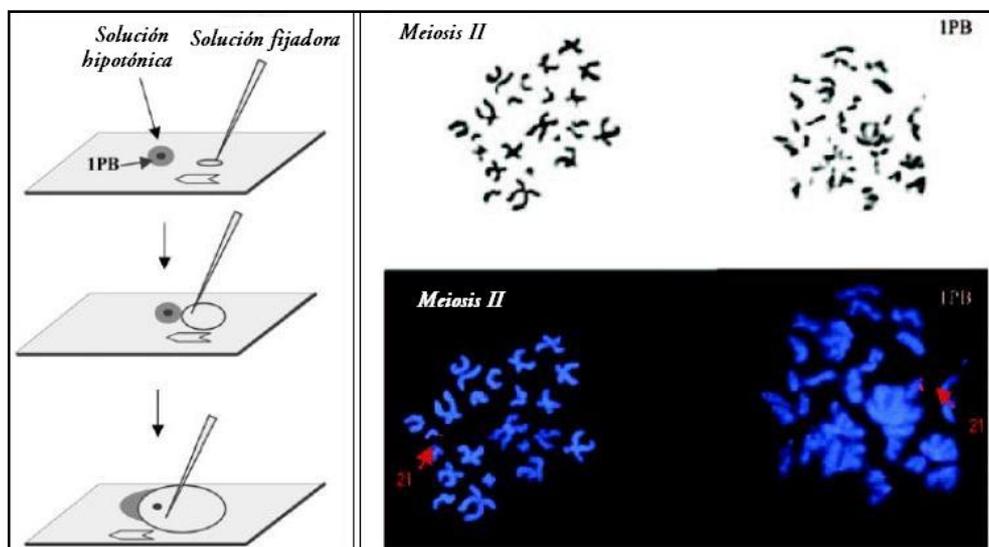
TEMA 31: Gametogénesis II

31.3.- Cronología.



Estudios realizados en laboratorios de FIV (Fecundación *In vitro*), indican que la segregación de los cromosomas durante la meiosis es muchas veces anormal, especialmente durante la primera división meiótica de los ovocitos. Quizá sea debido a que esta división comienza alrededor de la semana 11 del embarazo y termina entre 11 y 40 años más tarde.

Para realizar estos estudios se han analizado los cromosomas (durante la meiosis I y meiosis II) tanto de ovocitos como o de corpúsculos polares. La técnica empleada suele ser la denominada hibridación *in situ*.



TEMA 31: Gametogénesis II

Se ha descrito que el 90% de los embriones humanos que sufren procesos de abortos espontáneos (principalmente durante el primer trimestre del embarazo), pero en general, en los fetos que no llegan a término, presentan anomalías cromosómicas. En los que si llegan a término la cifra se estima alrededor del 20%.

Muchas veces, estos casos de anomalías cromosómicas no se detectan porque es el propio cigoto el que no llega a desarrollarse y por tanto, no se detecta embarazo.

31.4.- Folículos ováricos.

Cuando el ovocito primario estaba detenido en diplotene (profase I), se rodea de una capa de células aplanadas, llamadas células foliculares, formando la estructura de **folículo primordial** (a). En el ovario en formación encontraremos millones de folículos primordiales, que irán degenerando durante el desarrollo.

Cuando vayan a diferenciarse, crecerán y se formarán tanto la zona pelúcida como los gránulos corticales. Las células foliculares adoptarán forma cúbica, dando lugar a la estructura denominada **folículo primario** (b).

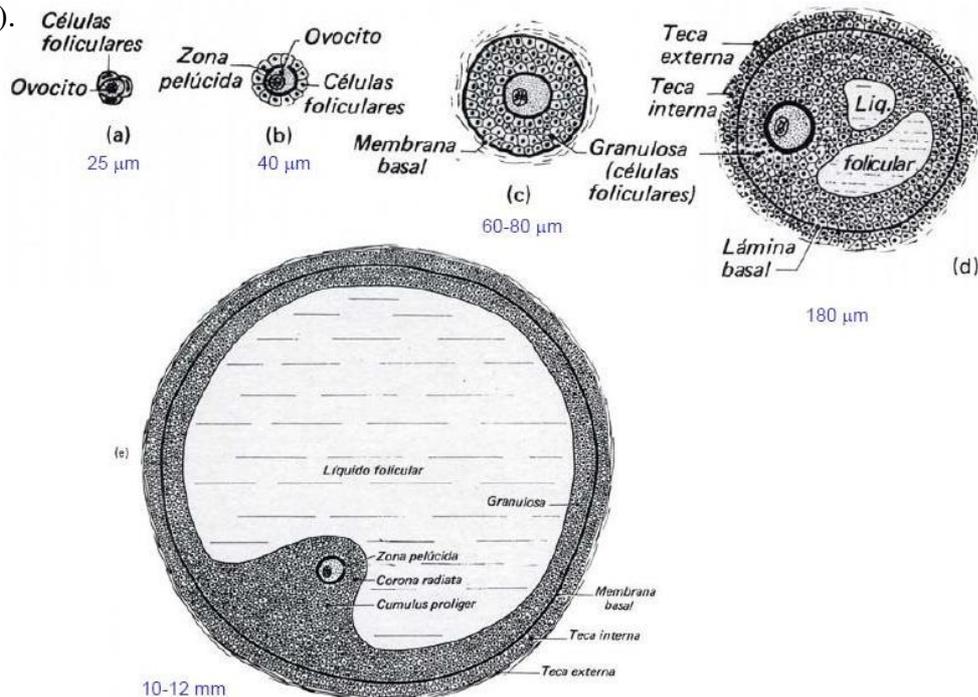
En las siguientes etapas del crecimiento van a ir aumentando el número de capas de células foliculares cúbicas, también llamadas células de la granulosa. La zona pelúcida también aumentará su tamaño (c).

Este crecimiento proseguirá, al tiempo que empiezan a aparecer huecos que van llenándose de líquido folicular, lo que producirá el aumento del volumen, así como que el ovocito se coloque excéntricamente respecto a la totalidad del folículo. Una vez formado este antro folicular, hablamos de **folículo secundario** (d).

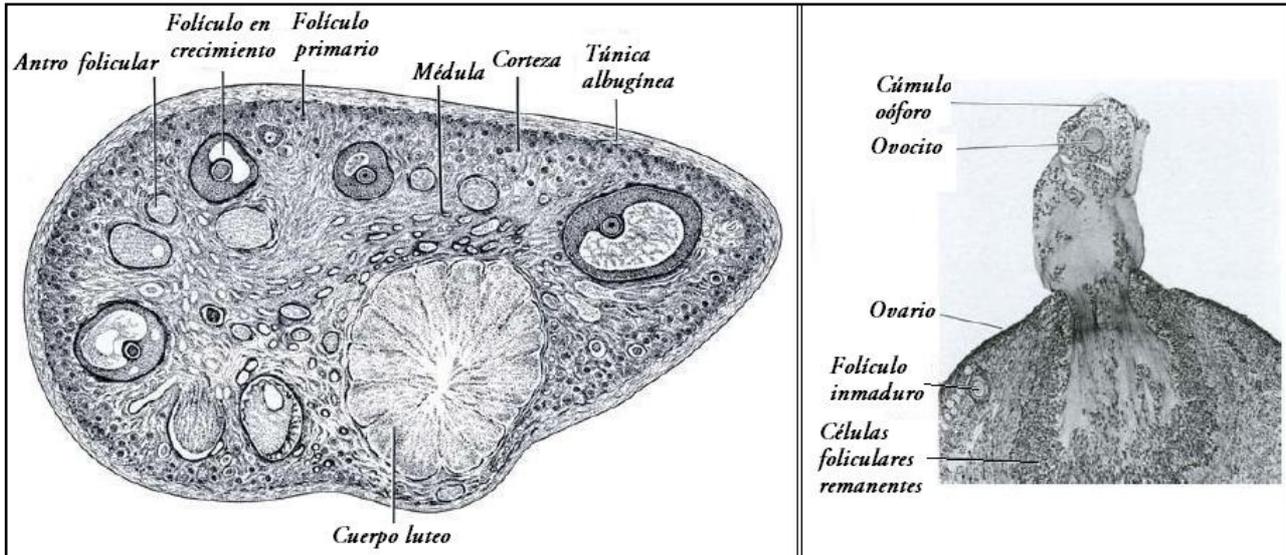
Alrededor de la lámina basal, que es la estructura que delimita el final de las células foliculares, vemos una serie de células del ovario:

- Células de la teca interna: está en contacto con la lámina basal o membrana de Sladjansky, y son células con forma más cúbica.
- Células de la teca externa: son células más aplanadas.

Cuando el folículo secundario crece y está preparado para ser expulsado del ovario, hablamos de folículo maduro, también llamado **folículo terciario** o **de De Graaf** (e).



TEMA 31: Gametogénesis II

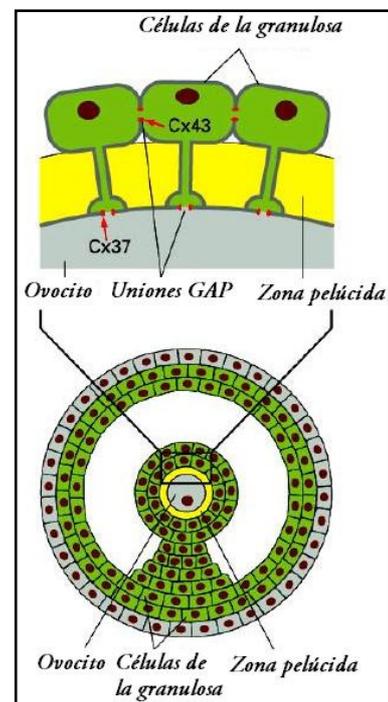


Este folículo maduro está preparado para sufrir los procesos de ovulación. Conforme el folículo que va a ser expulsado va creciendo se va aproximando a la pared del ovario. Esto producirá un abultamiento en la superficie de la gónada. En determinado momento, esta pared se romperá y se liberará el ovocito secundario al exterior del ovario, es decir, a las trompas de Falopio. Este ovocito secundario saldrá rodeado de una serie de estructuras:

- Zona pelúcida.
- Una o dos capas de células foliculares, que recibirán el nombre de corona radiada, que también reciben el nombre de células del cúmulo oóforo, ya que esta estructura hace referencia a las células de la granulosa que rodean más íntimamente al ovocito secundario cuando ha sido desplazado por el antro folicular.

Una vez se produzca la ovulación, el resto del folículo (lo que permanece en el ovario) formará el cuerpo lúteo, también llamado cuerpo amarillo, que una vez aumente de tamaño y sea vascularizado, se encargará de producir progesterona, que junto con los estrógenos hace que la mucosa uterina (endometrio) alcance la fase lútea como preparación para la implantación del embrión.

La relación entre el desarrollo del ovocito y del folículo es bastante evidente. Las células foliculares, que se disponen como una capa de células epiteliales alrededor del ovocito, están conectadas a este ovocito mediante uniones de tipo GAP, que permiten el intercambio de moléculas pequeñas pero no de macromoléculas. Estas células no pueden proporcionar macromoléculas al ovocito a través de estas uniones, pero pueden colaborar suministrando los precursores, de menor tamaño, a partir de los cuales se sintetizan. Además, a menudo las células foliculares secretan macromoléculas que contribuyen a la formación de las cubiertas del ovocito o son incorporadas por el ovocito en crecimiento mediante endocitosis o actúan como receptores de la superficie



TEMA 31: Gametogénesis II

celular del ovocito. Estas uniones GAP están formadas por la conexina 43 (Cx43), aunque también forman uniones las conexinas 37 (Cx37). Las mutaciones en Cx37 bloquean el desarrollo de las células de la granulosa (del folículo) y del ovocito, causando esterilidad.

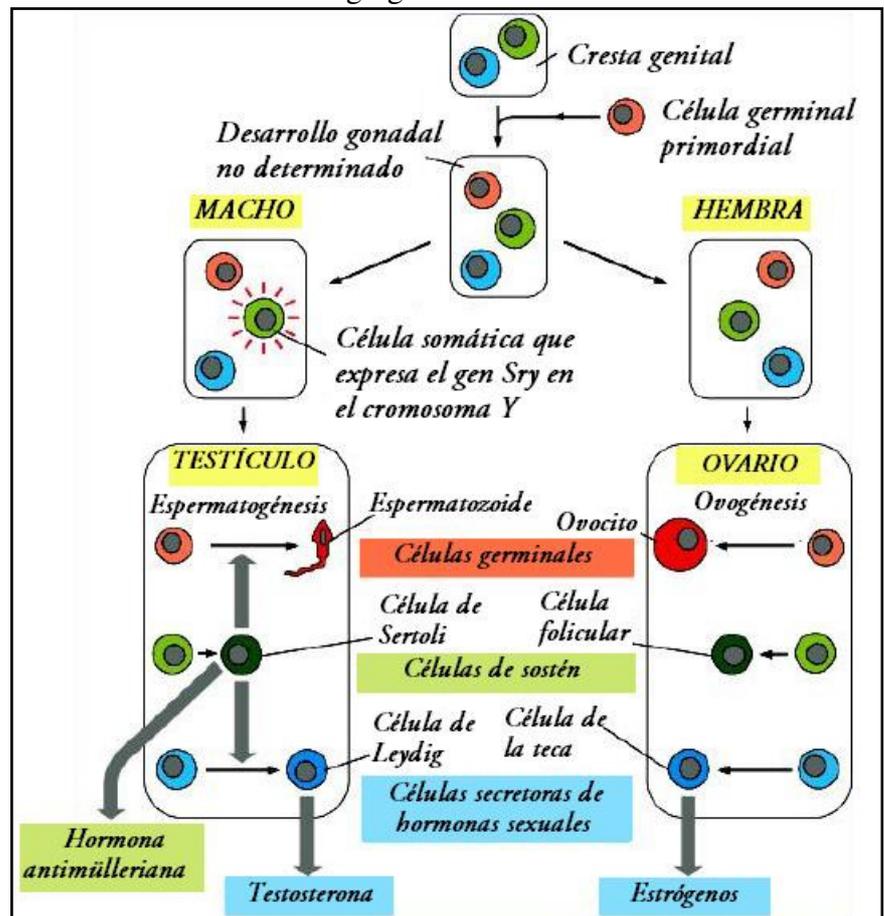
Puesto que el crecimiento del folículo (células foliculares) y del ovocito está relacionado, la regulación de estas células entre sí es recíproca. A través de esas uniones GAP se pueden intercambiar nutrientes, moléculas reguladoras, etc. Por ejemplo, la entrada en meiosis, o la detención del proceso está inducido por las células foliculares. Esta regulación está llevada a cabo por proteínas Cdk (Kinasas Dependientes de Ciclina), que son a su vez activadas por proteínas Cdc (fosfatasas). Estas proteínas forman parte de lo que se conoce como el Factor de Promoción de la Maduración (MFP), que también es el que se encarga de controlar la mitosis.

La regulación que hace el ovocito sobre el folículo consiste en inducir su crecimiento.

31.5.- Influencia del gen Sry en el desarrollo gonadal.

Las células de la línea germinal están coloreadas en rojo y las células somáticas en verde y azul. El cambio de color claro a oscuro indica que las células han madurado o se han diferenciado. El gen *Sry* actúa en una subpoblación de células somáticas durante el desarrollo gonadal induciendo que se diferencien en células de Sertoli o en células foliculares. Las células de Sertoli inducen a las células germinales primordiales a iniciar la espermatogénesis. Estas células también segregan la hormona antimülleriana

que determina la regresión del conducto de Müller e induce a otras células somáticas a diferenciarse en células de Leydig, que son las células secretoras de testosterona. En ausencia de *Sry*, las células germinales primordiales se implican en el desarrollo de los ovocitos y las células somáticas se transforman o bien en células foliculares que actúan como sostén del ovocito durante su desarrollo o bien en células de la teca secretoras de estrógenos. Mientras que las células de Leydig empiezan la secreción de testosterona en el feto, las células de la teca no empiezan la secreción de estrógenos hasta la pubertad.



31.6.- Control hormonal del ciclo menstrual.

Tanto los procesos de maduración (del ovocito y del folículo), como el fenómeno de la ovulación, están regulados por hormonas. En la pubertad comienzan los ciclos menstruales regulares de la mujer. Estos ciclos sexuales son regulados por el hipotálamo. La hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) producida por el hipotálamo actúa sobre las células del lóbulo anterior de la hipófisis (adenohipófisis), las cuales a su vez secretan las gonadotropinas. Estas hormonas, la hormona folículoestimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH), estimulan y regulan los cambios cíclicos en el ovario (maduración del folículo y del ovocito, y la ovulación).

Cuando se produce la secreción de esas hormonas al torrente sanguíneo por parte de la adenohipófisis, van a actuar sobre el ovario. Van a provocar en esta gónada que comience la maduración de entre 5 y 12 folículos. Simultáneamente, el ovario, en respuesta a esta inducción hormonal va a comenzar a producir estrógenos (7β estradiol), que a su vez va a provocar una proliferación de la capa superficial de la mucosa uterina, es decir, del endometrio.

Hay que recordar que el endometrio, que es la capa vascularizada que se desprende con la menstruación, y que se regenera cada ciclo menstrual, realiza un ciclo:

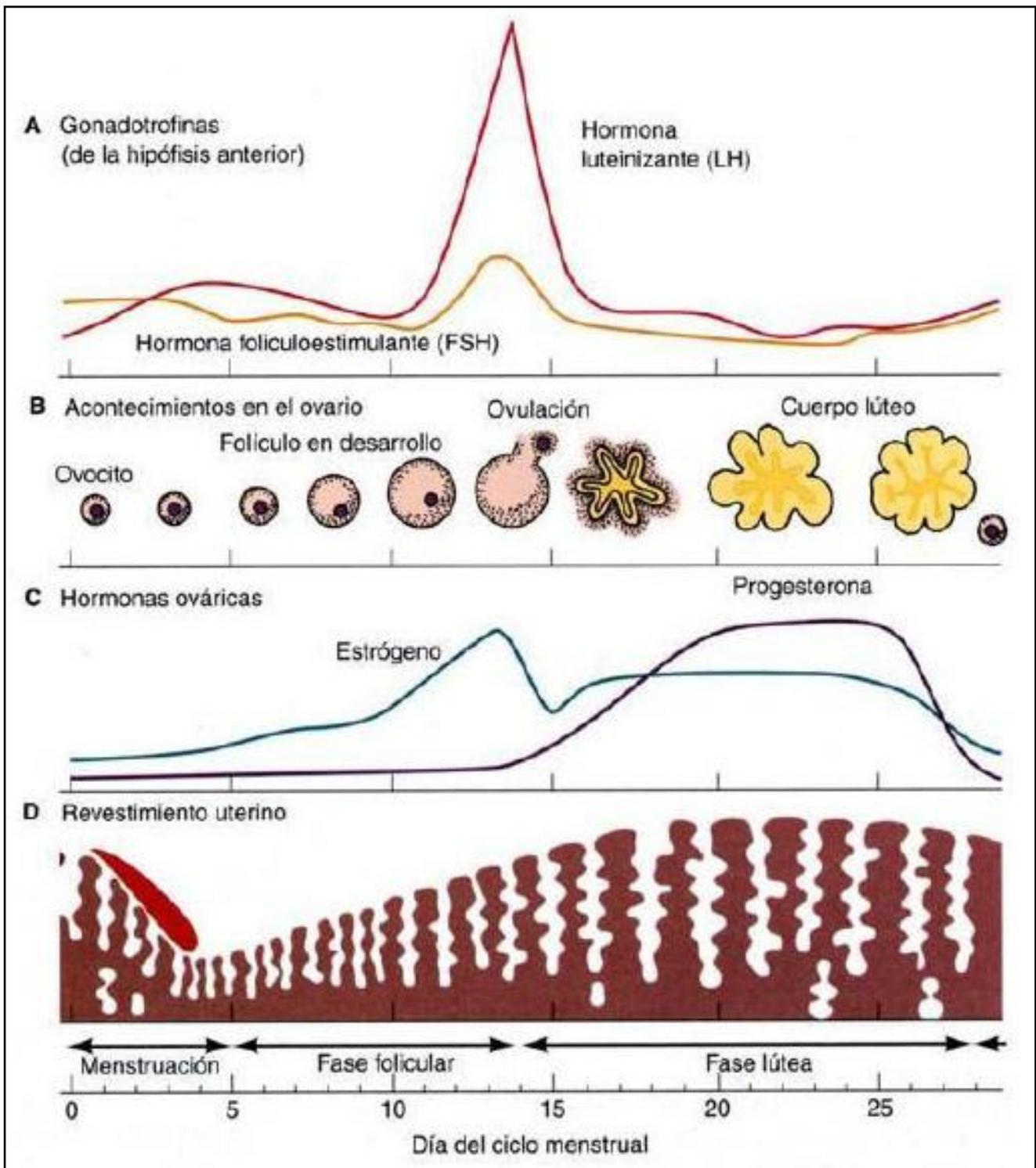
- Fase folicular o proliferativa, en la que se produce una regeneración de las capas del endometrio, con el objetivo de poder albergar al embrión, para que este pueda implantarse.
- Fase lutea o secretora, en la que se mantiene el endometrio formado, a la espera de que se produzca la fecundación y posteriormente la implantación.
- Fase menstrual, en la que se produce la degradación de esa matriz vascularizada, debido al descenso de hormonas ováricas; se producirá también su expulsión por la vagina.

Si el embrión se implanta, hecho que ocurre hacia el sexto día, podría anidar en esa matriz vascularizada y desarrollarse.

Si recordamos cuando hablábamos del cuerpo lúteo, decíamos que eran los restos del folículo, que se encargaría de secretar progesterona. Esta estructura va a funcionar aproximadamente unos 12-13 días. Si no se produce una señal que indique que se ha producido la implantación, este cuerpo lúteo degenera y deja de producir progesterona, hecho que a su vez produce que se desprenda el endometrio. Al degradarse este cuerpo lúteo se forma en el ovario el corpus albicans, que es una especie de cicatriz.

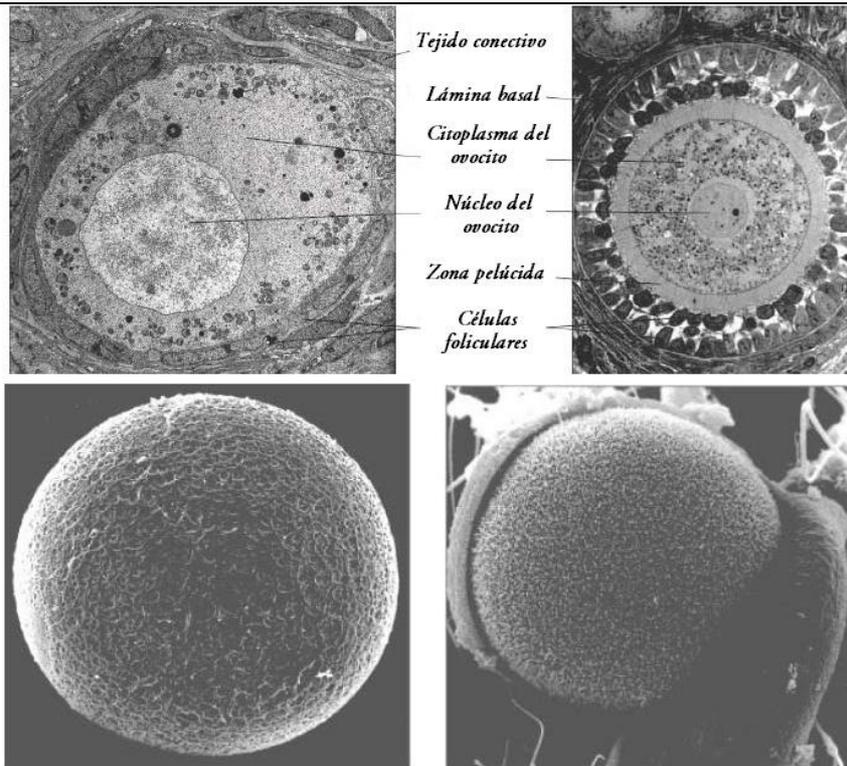
En el caso de que si que se produzca la implantación, la gonadotropina coriónica humana (hCG), una hormona secretada por el trofoblasto del embrión en desarrollo, impide la degeneración del cuerpo lúteo. Este último sigue creciendo y forma el cuerpo lúteo del embarazo (cuerpo lúteo gravídico). Hacia el final del tercer mes esta estructura puede alcanzar de una tercera parte a la mitad del volumen total del ovario. Las células luteínicas amarillentas continúan secretando progesterona hasta el final del cuarto mes y después sufren una regresión lenta a medida que la secreción de progesterona a cargo del componente trofoblástico (coriónico) de la placenta se adecua a las necesidades del embarazo.

TEMA 31: Gametogénesis II



TEMA 31: Gametogénesis II

31.7.- Imágenes de la ovogénesis.



Imágenes superiores: Micrografía electrónica de ovocitos primarios en desarrollo en el ovario de una hembra de conejo.

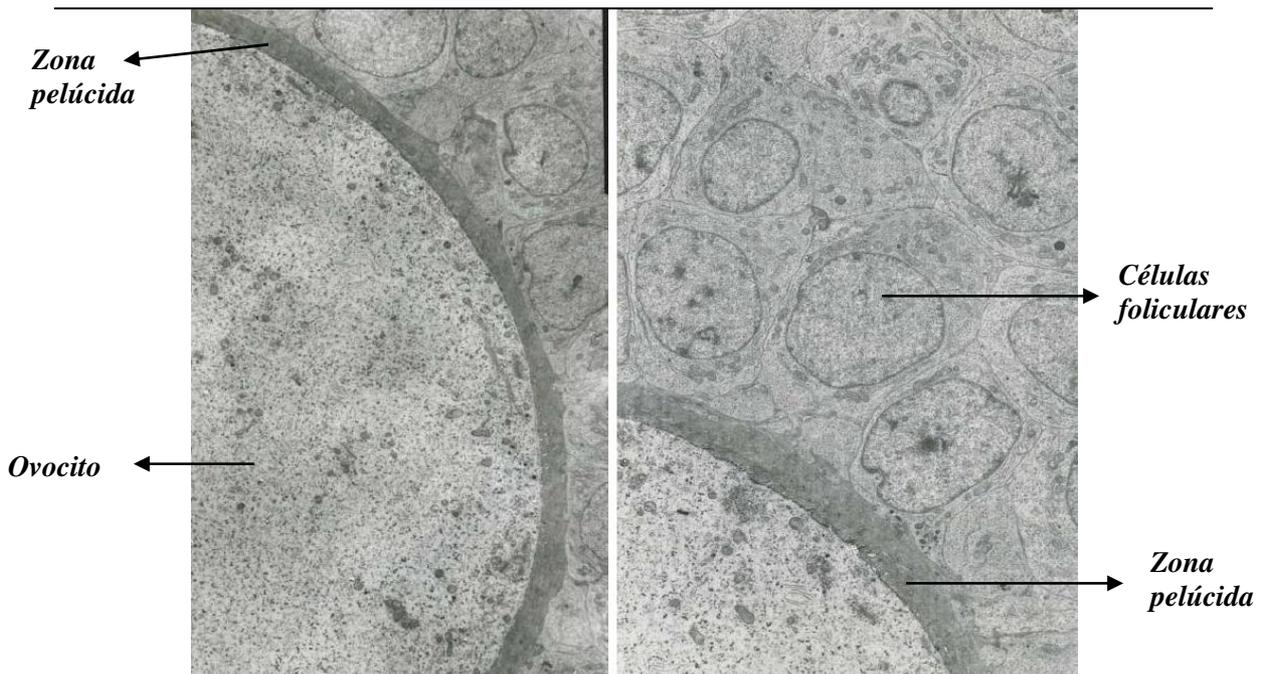
(Izquierda) Estadio inicial de un ovocito primario en desarrollo. Todavía no se han formado ni la zona pelúcida ni los gránulos corticales y el ovocito está rodeado por una monocapa de células foliculares planas.

(Derecha) Ovocito primario más maduro, observado a un aumento seis veces menor, debido a que es mucho más grande que el ovocito de la izquierda. Este ovocito presenta una delgada zona pelúcida y está rodeado por varias capas de células foliculares y una lámina basal que lo aíslan de las otras células del ovario. El ovocito primario, junto con las células foliculares que lo rodean, forma un folículo primario. Las células foliculares están conectadas entre sí y con el ovocito mediante uniones de tipo GAP.

Imágenes inferiores: Estudio de la zona pelúcida.

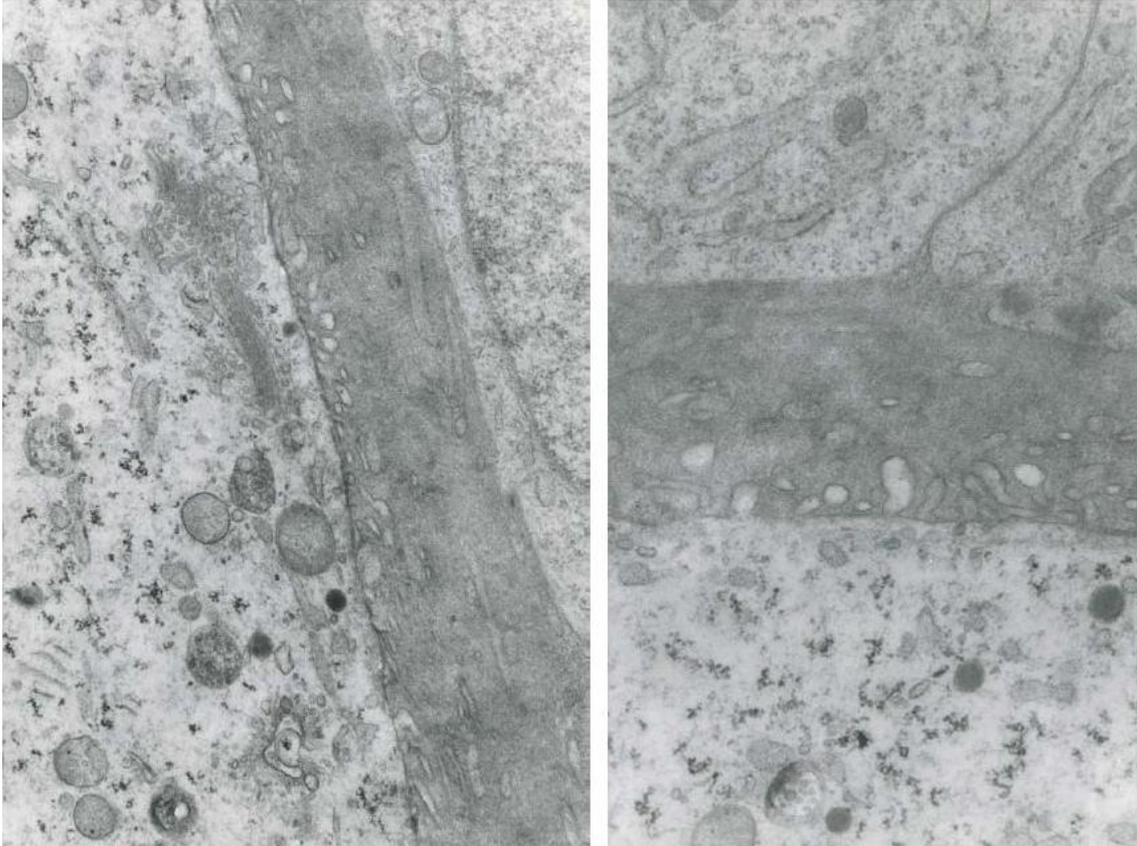
(Izquierda) Micrografía electrónica de barrido de un ovocito de hámster, mostrando la zona pelúcida.

(Derecha) La zona (a la que están adheridos muchos espermatozoides) se ha separado para poner de manifiesto la membrana plasmática subyacente que presenta numerosas microvellosidades. La zona pelúcida ha sido sintetizada exclusivamente por el ovocito.

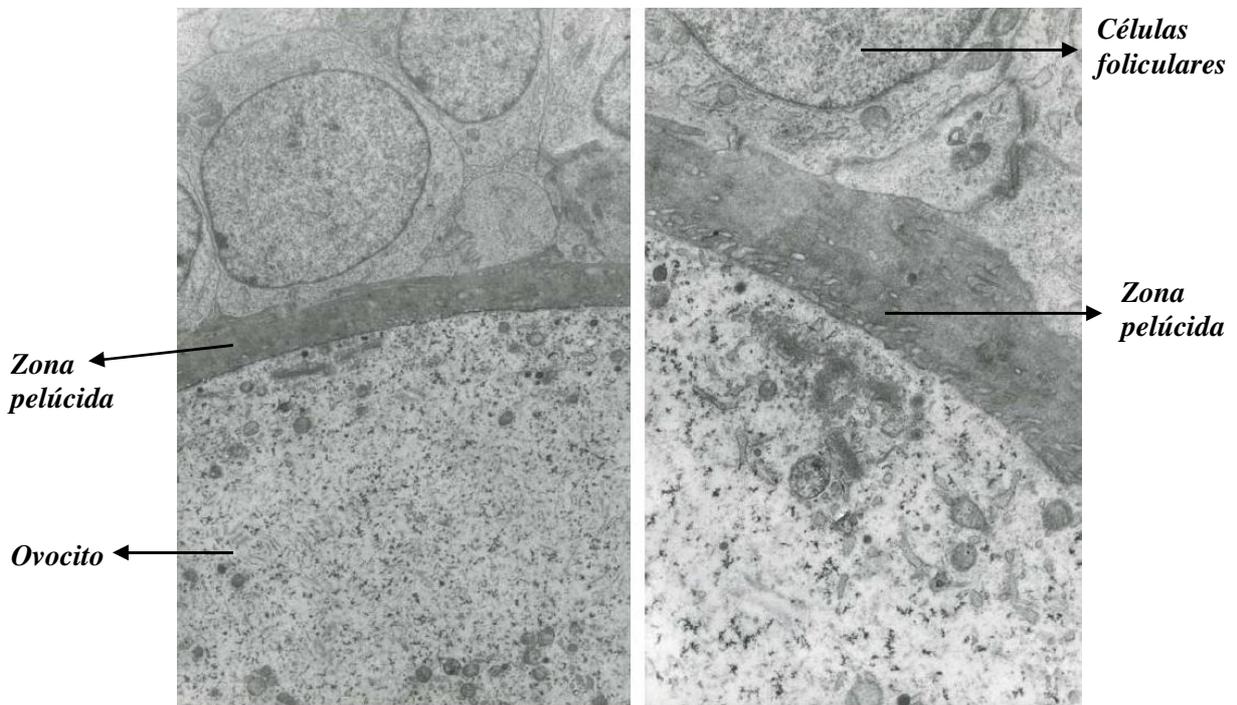


Ovocito primario

TEMA 31: Gametogénesis II

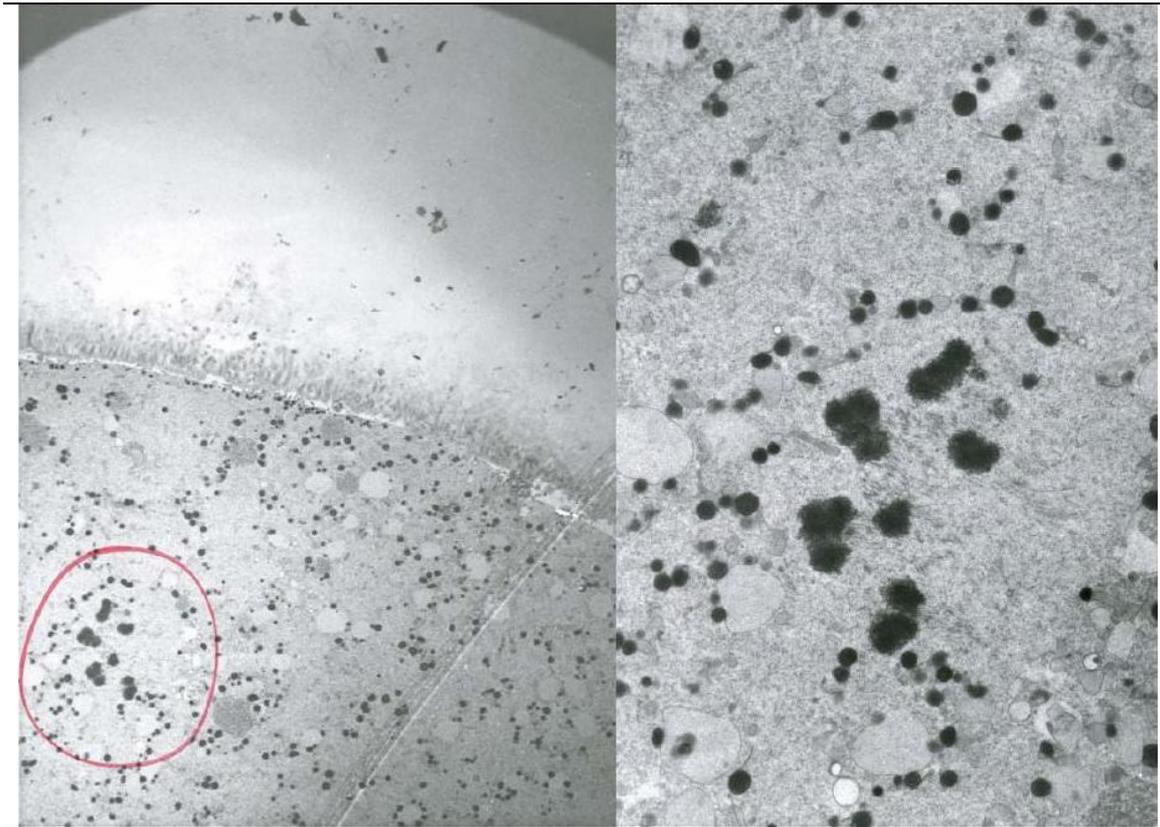


Estudio de la zona pelúcida, en la que se aprecian las microvellosidades.

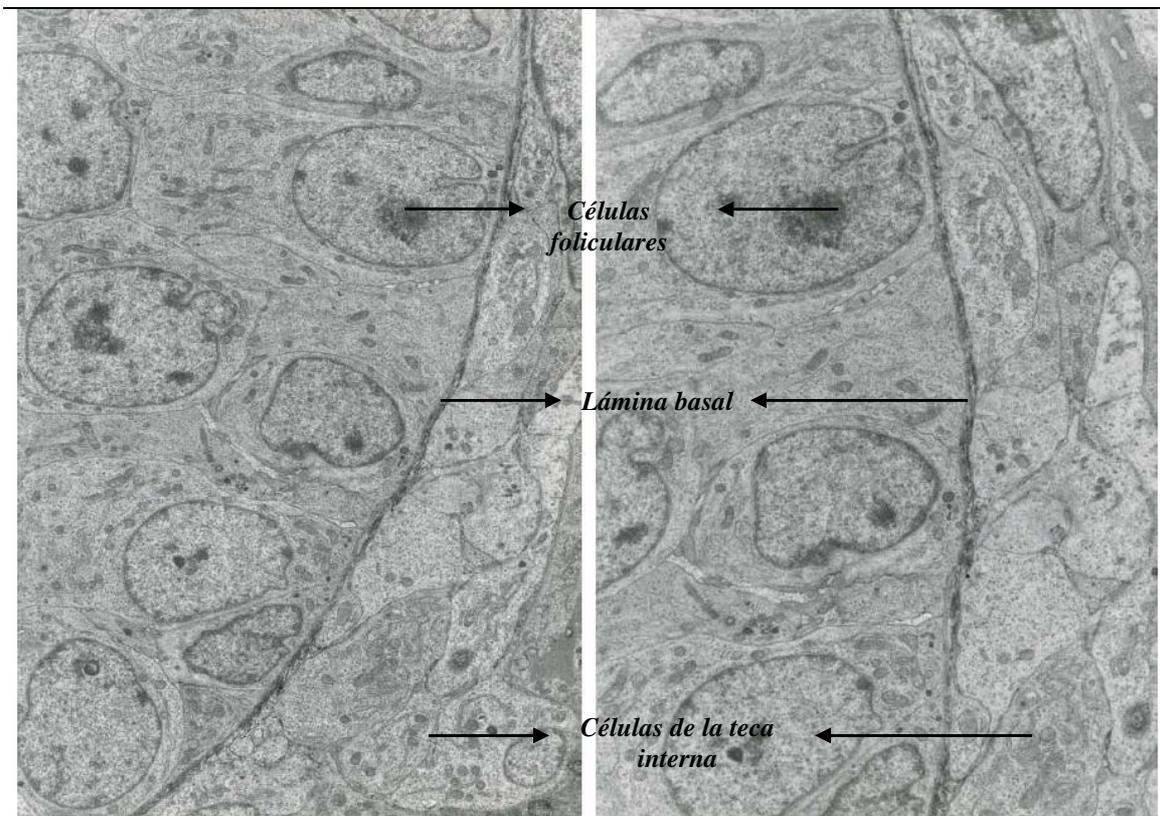


Ovocito primario

TEMA 31: Gametogénesis II

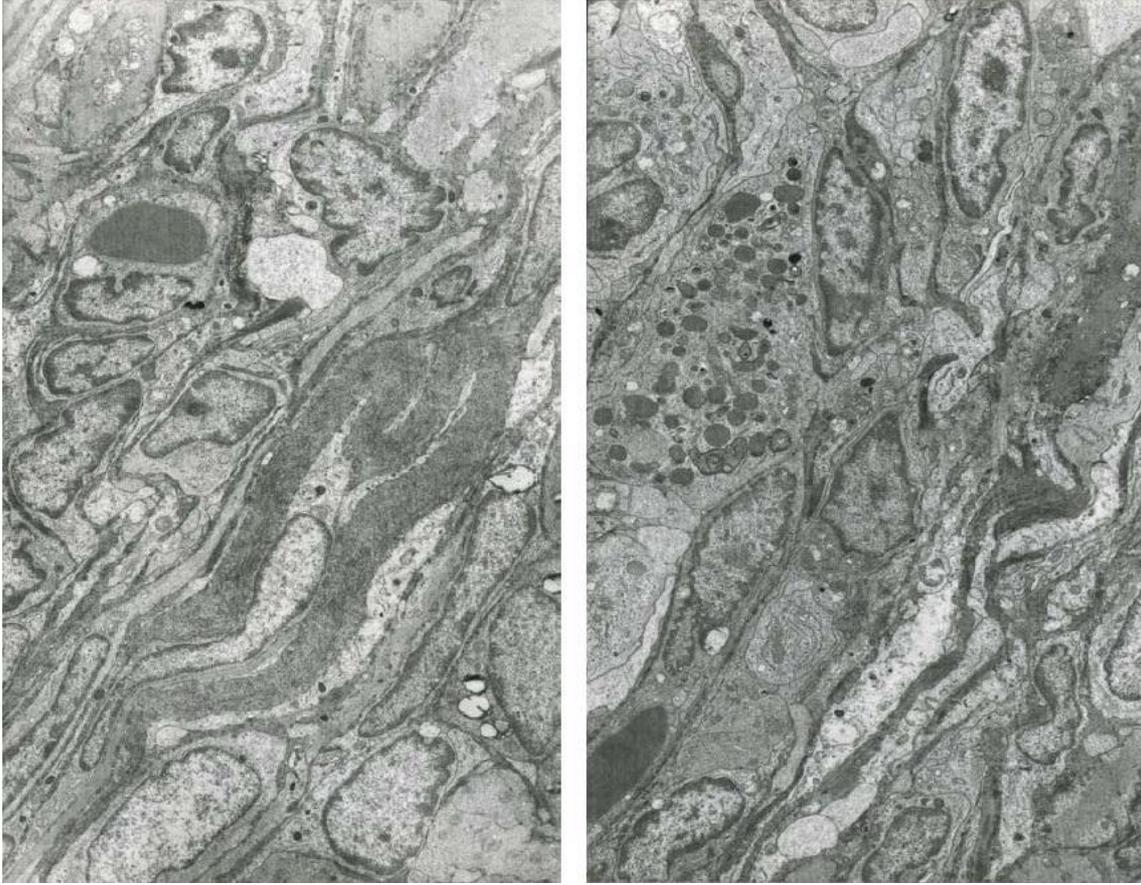


En estas microfotografías se aprecian los cromosomas meióticos.



En estas microfotografías se observan las células foliculares, como limitan con la lámina basal, y también las células de la teca interna que contactan con esta lámina.

TEMA 31: Gametogénesis II



Células de la teca externa, que son mucho más planas.
