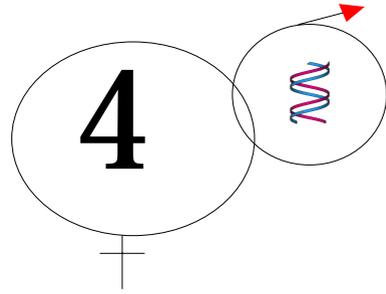


# DE LA MEIOSIS AL BLASTOCISTO

Araceli Lantigua Cruz



*La meiosis es un tipo especial de división celular propia de las células germinales. Con esta división celular se generan los gametos que son células altamente especializadas a partir de cuya unión comienza el desarrollo de una nueva vida. Es incalculable el número de procesos moleculares que ocurren en este fenómeno tan especial de la vida. Durante el mismo pueden ocurrir muchos errores, algunos de los cuales se expresan por fallas en la fecundación, abortos espontáneos, defectos congénitos incompatibles con la vida y que pueden identificarse como fenómenos de selección natural y que escapan de los mecanismos genéticos de reparación de los múltiples errores que en este delicado proceso deben ocurrir.*

*Pero también la meiosis es un proceso biológico a partir del cual se garantiza una gran variabilidad de cualidades en los múltiples caracteres que son generados por el genoma de las especies de reproducción sexual y que junto a las mutaciones, nos permiten identificar y diferenciar a los individuos inter especies en los que por supuesto está incluido el Humano.*

*Este Capítulo está dirigido a enfatizar en los mecanismos biológicos comunes que tienen lugar en la meiosis en el proceso de obtención de gametos y en las particularidades que presenta la gametogénesis del hombre y de la mujer y cuyas características explican un grupo de defectos de origen genético. También se tratarán los procesos biológicos que median entre la fecundación y la formación del blastocisto, necesarios para la comprensión de fenómenos involucrados en la etiología de enfermedades o defectos congénitos que serán abordados en el presente texto.*

## LA MEIOSIS

En esta división celular, las células diploides de la línea germinal dan lugar a células denominadas gametos, que se caracterizan por tener un número haploide de cromosomas. ¿Cómo se originan esas células de la línea germinal?

Durante la formación del embrión en la segunda semana de desarrollo y procedentes del ectodermo primario, las células germinales migran hacia la pared del saco vitelino recibiendo el nombre en esta etapa de células germinales primordiales. Esta línea celular (línea germinal) permanece protegida en este sitio hasta la cuarta o sexta semana en que migran hacia la pared posterior del embrión, donde continúan multiplicándose por mitosis sucesivas y forman las crestas genitales que representan las gónadas primitivas. Estas gónadas primitivas se desarrollan en ovarios o testículos en dependencia de la presencia de los cromosomas X (XX) o de un cromosoma X y un Y (XY) ( ver Capítulo 9).

Cada célula germinal humana que dará inicio a la meiosis presenta un número diploide de 46 cromosomas equivalentes a 23 pares. En este proceso de división celular deben ocurrir una serie de eventos que permitan concluir la misma con un contenido haploide de 23 cromosomas en cada célula o gameto.

La meiosis consta entonces de dos divisiones consecutivas denominadas MEIOSIS I y MEIOSIS II cada una de ellas transcurre como un proceso continuo que para su mejor comprensión se ha dividido, como en la mitosis en PROFASE, METAFASE, ANAFASE Y TELOFASE (Figuras 4.1 y 4.2).

La meiosis I. Comienza después que la célula germinal ha llegado a la fase G2 de su ciclo luego de la síntesis del ADN. Esto significa que cada molécula cromosómica de ADN está doble y unida por el centrómero. En este momento del inicio de la meiosis la información genética en el núcleo celular es igual a  $4n$ . La figura 4.1 permite comprender mejor la explicación.

La profase de la meiosis I es uno de los eventos más importantes de la meiosis como aparece en el Capítulo 3 el acápite sobre reordenamiento de la información genética.

Durante esta fase los cromosomas sufren un proceso de condensación progresiva y se describen cinco subfases denominadas leptoteno, cigoteno, paquiteno, diploteno y diacinesis. Como en cada una de ellas ocurren fenómenos de importancia genética es necesaria la descripción de los elementos más significativos.

*Leptoteno.* Es el inicio de la profase I, lo más significativo en ella es el comienzo de la condensación de los cromosomas que permiten la observación de zonas más gruesas del ADN denominadas cromómeros que poseen un patrón característico para cada par cromosómico.

*Cigoteno:* Los cromosomas homólogos comienzan a acomodarse por parejas a lo largo de toda su extensión, a este fenómeno se le denomina sinapsis y es muy preciso de modo tal que las secuencias de ADN contactan punto a punto a lo largo de la extensión de las parejas de cromosomas homólogos. Al microscopio electrónico se observa que gran parte de esta unión está favorecida por lo que se ha denominado complejo sinaptonémico una estructura formada por proteínas involucradas en el entrecruzamiento.

to del ADN y que son esenciales para los eventos de recombinación que serán estudiados en el Capítulo 13.

*Paquíteno:* En esta subfase la sinapsis es completa, los cromosomas están mucho más condensados y es posible visualizar a sus cromátidas por lo que en este estado se les denomina tetrada y ya ha ocurrido el entrecruzamiento y la recombinación de zonas del ADN como consecuencia del mismo.

*Diploteno:* El complejo sinaptonémico ha desaparecido sin embargo los cromosomas homólogos se mantienen unidos por unas estructuras denominadas quiasmas que permiten que la pareja de cromosomas homólogos se mantenga unida. Estos quiasmas parecen ser la evidencia citológica del intercambio entre las moléculas de ADN de las cromátidas de la pareja de cromosomas homólogos. La observación de los quiasmas en la espermatogénesis sugiere que hay varios quiasmas por parejas de cromosomas homólogos y este fenómeno tiene un importante papel en la separación precisa de ambos homólogos (disyunción). La falla en la formación de quiasmas predispone a la no disyunción. Los cromosomas X y Y hacen sinapsis a nivel del extremo de sus brazos cortos y en esa extensión se produce entrecruzamiento y se visualizan quiasmas (ver Capítulo 9).

*Diacinesis* en esta etapa la pareja de cromosomas homólogos unidas por los quiasmas alcanzan su máxima condensación y de esta forma se sitúan en el plano ecuatorial en la metafase I.

La metafase I comienza con la desaparición de la envoltura nuclear y la formación del huso acromático en tanto que las parejas de cromosomas homólogos se sitúan alineados en el plano ecuatorial y los microtúbulos del huso alcanzan a las estructuras proteínicas (cinetocoro) situadas a nivel de los centrómeros de cada cromosoma homólogo para de esta forma comenzar la separación de las parejas de cromosomas homólogos.

La anafase I se extiende desde la separación de cada cromosoma homólogo hasta el comienzo de la telofase. Lo más significativo de esta fase de la meiosis es que se reduce el número de cromosomas a la mitad al separarse los cromosomas homólogos. Sin embargo, aún la información genética se encuentra doble ya que cada cromosoma homólogo mantiene sus cromátidas hermanas.

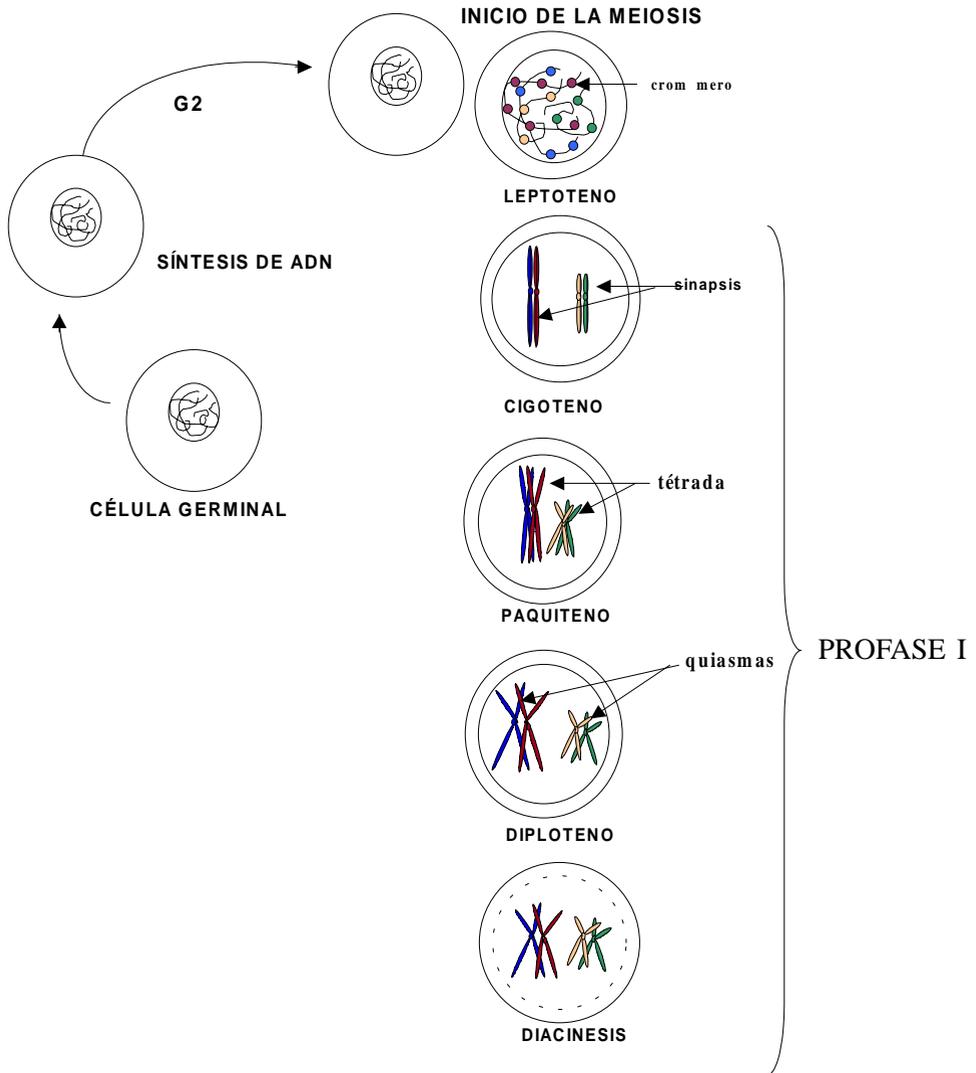
La telofase I como en la mitosis los cromosomas comienzan a descondensarse se reorganiza la membrana nuclear y el citoplasma se separa para dar lugar a dos células hijas.

Una vez terminada la meiosis I aún las células resultantes no son gametos maduros ya que la información genética como ya explicamos se encuentra doble. Es a partir de este final de la meiosis I y sin nueva síntesis de ADN que comienza la meiosis II.

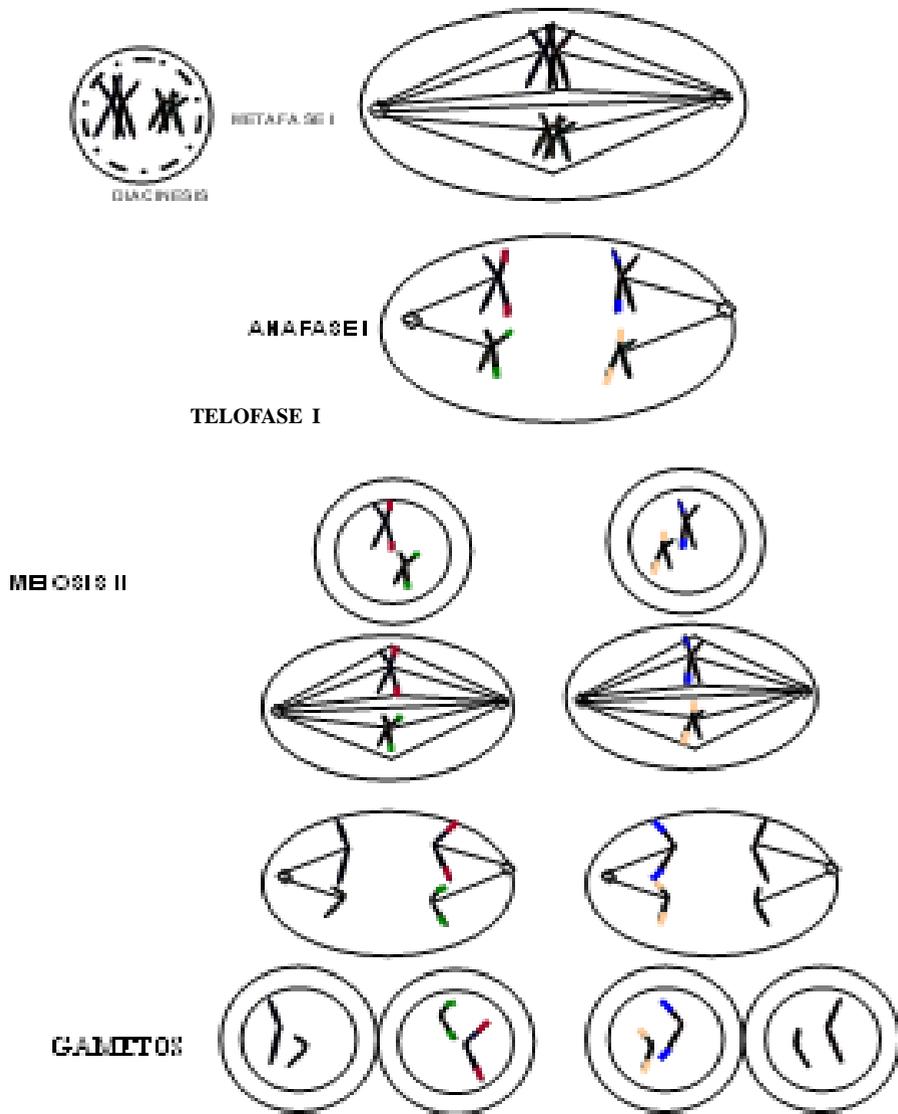
La meiosis II transcurre como una mitosis común, su diferencia está en el número de cromosomas ya que en la meiosis II hay en lugar de 46 cromosomas 23 (Figura 4.2).

Al finalizar la Meiosis II se obtienen cuatro gametos. Cada uno de ellos tiene 23 cromosomas con solo una cromátida. Una característica importante de la meiosis II es la

distribución azarosa de cada uno de los 23 cromosomas una vez ubicados en el plano ecuatorial de la metafase II.



**Figura 4.1.** Esquema de los eventos que tienen lugar en la Meiosis representados solo en dos pares de cromosomas.



**Figura 4.2.** De la diacinesis de la Meiosis I hasta la formación de los gametos.

El proceso de gametogénesis en la mujer recibe el nombre de ovogénesis y en el hombre de espermatogénesis.

## **ESPERMATOGÉNESIS**

La espermatogénesis comienza en la pubertad cuando los testículos segregan grandes cantidades de testosterona (hormona esteroidea).

Bajo el efecto de la testosterona, las células de Sertoli de los testículos desarrollan los túbulos seminíferos en cuya formación están comprometidas las células germinales primordiales que a través de sucesivas mitosis originan las espermatogonias que ocupan un sitio bajo la membrana basal de los túbulos seminíferos y que darán lugar al espermatocito primario, célula a partir de la cual comienza la meiosis en el hombre y que continúa sin interrupción hasta la formación de los espermatozoides (Figura 4.3).

Las células obtenidas al concluir la meiosis I, reciben el nombre de espermatocitos secundarios y estos al concluir la meiosis II dan lugar a cuatro células denominadas espermátides.

Las espermátides sufren cambios dramáticos en su forma y organización interna para finalmente quedar formado el espermatozoide, proceso este que recibe el nombre de espermiogénesis.

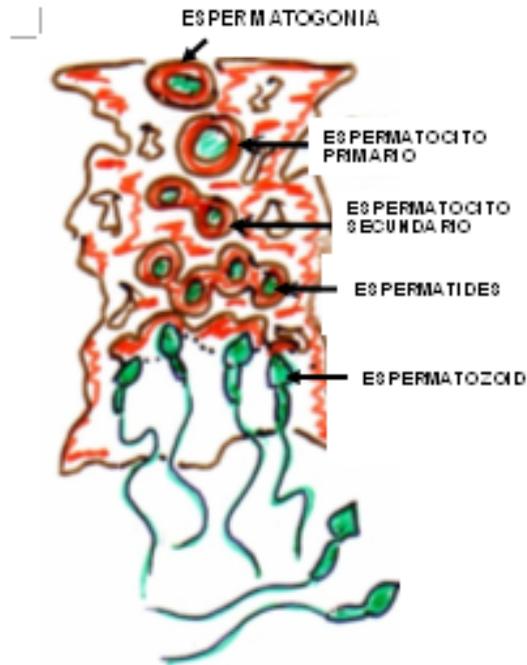
El espermatozoide queda configurado por una cabeza, una porción intermedia y una cola (Figura 4.4).

La cabeza queda desposeída de citoplasma y está ocupada por el núcleo haploide extremadamente condensado y por una vesícula denominada acrosoma situada por delante de la envoltura nuclear y que está llena de enzimas hidrolíticas.

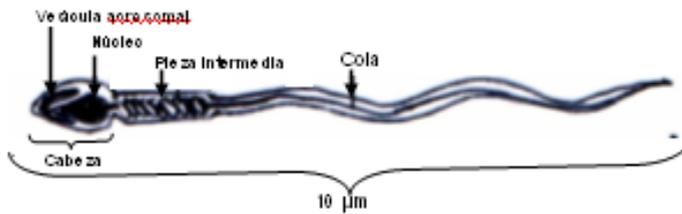
La pieza o porción intermedia contiene grandes mitocondrias que son fuente de energía requerida para la velocidad de traslación de los espermatozoides (Figura 4.4).

La cola contiene microtúbulos cuya disposición permitirá su rápido desplazamiento desde la red de tubos del testículo hasta las trompas uterinas, sitio en el cual debe alcanzar y fecundar al óvulo.

El espermatozoide tiene una longitud total de 10 micrómetros ( $\mu\text{m}$ ). En la vagina de la mujer son depositados unos 200 millones, que pueden sobrevivir con capacidad de fertilización hasta tres días.



**Figura 4. 3.** Esquema de túbulo seminífero y espermatogénesis



**Figura 4. 4.** Esquema de un espermatozoide

## LA OVOGÉNESIS

Una vez que la gónada primitiva se desarrolla como ovario, las células germinales se multiplican por mitosis sucesivas y en la semana doce del desarrollo del embrionario femenino, comienzan la profase de la meiosis I varios millones de ovogonias que se convierten en ovocitos primarios y casi inmediatamente se mantienen latentes en este estadio de la meiosis I rodeados de células foliculares constituyendo folículos primordiales (Figura 4.5).

La mayoría de estos folículos (al inicio unos 7 millones), degeneran y al nacimiento de la niña se mantienen entre 2 millones y 700 000. Al arribar a la pubertad solamente quedan unos 400 000 y unos 5 a 12 de ellos se desarrollan por cada mes y de estos solo uno madura el resto degeneran. Ya a este nivel de desarrollo el ovocito primario completa la primera división meiótica quedando una célula mayor en tamaño (el ovocito secundario) y un cuerpo polar. El folículo ha crecido, el ovocito está rodeado por la zona pelúcida y las células foliculares; se convierte en un folículo vesicular.



**Figura 4. 5.** Desarrollo de la meiosis en la mujer, obsérvese que la meiosis I está presente en el cuarto mes de desarrollo embrionario y termina todos los meses desde la pubertad hasta la menopausia.

La segunda división meiótica comienza unas tres horas antes de la ovulación que ocurre al entrar la división en la metafase II. El folículo roto forma una estructura endocrina que recibe el nombre de cuerpo lúteo. Todo este proceso a partir de la pubertad ocurre cíclicamente como parte del ciclo menstrual, aspecto este que se sale de los objetivos de este capítulo.

La meiosis II en la ovogénesis culmina cuando el ovocito secundario es alcanzado por un espermatozoide. Es en ese momento que se completa la meiosis II en el ovocito secundario y en el Primer cuerpo Polar. Al finalizar la ovogénesis quedan cuatro células

rodeadas por la zona pelúcida y la corona radiante: el óvulo y los tres cuerpos polares que eventualmente degeneran.

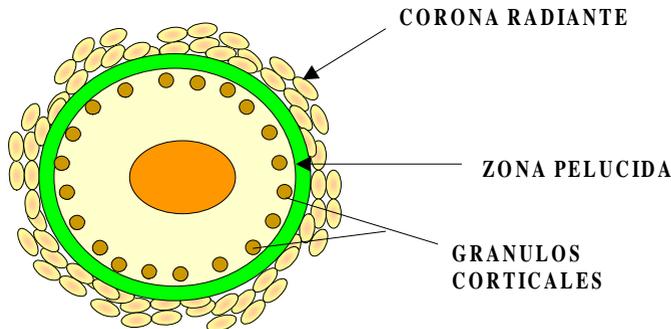
De no ocurrir la fecundación la meiosis II de la ovogénesis nunca llega a terminar desapareciendo esta estructura celular en el proceso de la menstruación.

## El óvulo

Al finalizar la anafase II el citoplasma del ovocito secundario se agranda y se divide en la telofase II asimétricamente. Las dos células hijas del primer cuerpo polar y el óvulo al finalizar la meiosis dan lugar a cuatro células una de ellas es el óvulo propiamente dicho y las otras tres corresponden a los cuerpos polares. Todas estas células tienen un número haploide de cromosomas. El tamaño del óvulo es de 1 mm o 1000  $\mu\text{m}$ .

Durante toda esta etapa de formación y al final de la misma el óvulo requiere un gran número de ribosomas y recibe apoyo nutricional de las células foliculares de la corona radiante incluyendo macromoléculas que pasan directamente al citoplasma a través de puentes entre estas células foliculares y la membrana plasmática del óvulo.

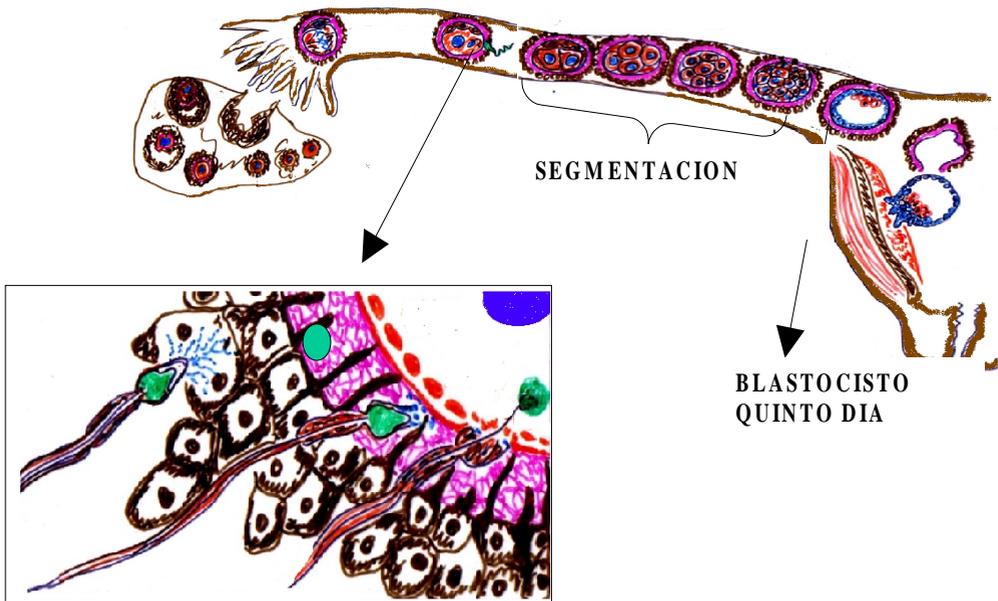
El óvulo en su estructura queda rodeado por la zona pelúcida compuesta de glicoproteínas y de la corona radiante formada por las células foliculares e inmediatamente por debajo de la membrana plasmática se encuentran los gránulos corticales cuyo contenido se libera al contacto con el primer espermatozoide que llega a la zona pelúcida impidiendo con los cambios químicos que produce en ella, que penetren más de un espermatozoide. El óvulo contiene los componentes membranosos y no membranosos comunes a toda célula incluyendo las mitocondrias. El óvulo queda constituido al concluir la meiosis II pero esto ocurre solamente cuando es alcanzado por el espermatozoide por lo cual tiene un tiempo muy breve como tal (Figura 4.6).



**Figura 4.6** Esquema de la estructura del óvulo.

## LA FECUNDACIÓN

En condiciones normales de funcionamiento de los mecanismos que tienen lugar en la fecundación y que ya se han ido describiendo, solamente un espermatozoide logra hacer contacto con la membrana plasmática del óvulo donde la liberación del contenido de las enzimas hidrolíticas de la vesícula acrosómica del espermatozoide por un lado y las de los gránulos corticales por el lado interno del citoplasma del óvulo abren una brecha por la cual penetran solamente el núcleo haploide y los microtúbulos del espermatozoide. Esto significa que los componentes citoplasmáticos de esta unión corresponden solamente al óvulo. La presencia de los dos núcleos haploides, del óvulo y del espermatozoide da inicio a una nueva estructura celular, el cigoto (Figura 4.7).



**Figura 4. 7.** Esquema desde la ovulación hasta la implantación del blastocisto.

### La primera división mitótica del cigoto

El cigoto entra en un ciclo celular. Ambos núcleos haploides no se fusionan en un primer momento sino que se replican de forma independiente en la fase de síntesis de su

ADN. Los cromosomas maternos y paternos cuando desaparece la envoltura nuclear entran en contacto por primera vez después de las primeras 24 horas comenzando la primera división mitótica del cigoto. Esta división produce dos células simétricas que dividen el cigoto en dos células o primeras blastómeras sin que ocurra cambio alguno en su tamaño que se encuentra limitado por la zona pelúcida y la corona radiante. La segunda división mitótica se completa 48 después de la fecundación y da lugar a cuatro blastómeras. En este estado inicial de preembriogénesis las blastómeras son indiferenciadas, la ausencia de una de ellas no deja huellas en el futuro del embrión. Por este motivo es en esta etapa en la cual pueden hacerse diagnósticos prenatales de preimplantación sin riesgos para el feto. Tres días después de la formación del cigoto, existen entre seis a 12 blastómeras y a los cuatro días ya hay entre 16 a 32 células cada vez más pequeñas en su contenido citoplasmático.

En este momento de pre embriogénesis esta estructura recibe el nombre de mórula es a partir de este estadio cuando comienza a ocurrir el proceso de inactivación de uno de los dos cromosomas X cuando se trata de un cigoto femenino (ver más detalles de la inactivación del X en capítulos 6 y 9). A partir de este momento del desarrollo las blastómeras entran en contacto más estrecho y se desarrollan mecanismos de adhesión diferencial entre ellas comenzando a presentarse diferencias entre las blastómeras que se encuentran en contacto con la zona más externa y las que se encuentran en el interior y que reciben el nombre de masa externa y masa interna respectivamente. En la etapa de 30 células la mórula comienza a absorber fluidos que forman una cavidad delimitando perfectamente la masa de células externas de la interna y formándose el blastocisto que consiste de una cavidad blastocística, una masa compacta interna denominada embrioblástico y una capa de células de la masa externa que rodea a toda la estructura y que recibe el nombre de trofoblasto. Cuando el blastocisto se libera de la cubierta de la zona pelúcida 124 horas (al quinto día) después de la fecundación comienza el proceso de la implantación que concluye en la segunda semana después de la fecundación.

## **RESUMEN**

La formación de los gametos requiere de una división celular especial denominada meiosis y que presenta regularidades comunes tanto para los gametos femeninos como para los masculinos. Se describen en este proceso de la división meióticas dos divisiones celulares consecutivas (meiosis I y meiosis II) sin que medie entre ambas nueva síntesis de ADN. La primera división o reduccional separa los cromosomas homólogos en las dos células resultantes. Estas células una vez concluida la meiosis II cada una da lugar a otras dos células de modo tal que al concluir la meiosis de una célula germinal inicial se

obtienen cuatro células hijas que contienen un número haploide de cromosomas. La profase I de la primera división meiótica garantiza con el contacto estrecho entre las parejas de cromosomas homólogos y el intercambio de ADN entre las cromátidas hermanas que se originen cromosomas con nuevas combinaciones de genes que al final de la meiosis quedan distribuidos en los cuatro gametos resultantes de forma aleatoria. El intercambio entre las cromátidas y las combinaciones aleatorias de los cromosomas en los gametos junto con las nuevas mutaciones que constantemente ocurren, explican la gran variabilidad entre las especies.

Si bien hay mecanismos meióticos comunes en la formación de los gametos también hay diferencias sustanciales en el cronograma de la formación del óvulo y del espermatozoide. En ambos las células germinales desde la etapa embrionaria tienen el mismo destino, sin embargo mientras en el sexo masculino la activación de la meiosis comienza en la pubertad con el estímulo de la testosterona y una vez comenzado el proceso no se detiene en la vida adulta, en el sexo femenino la meiosis comienza en la semana 12 del desarrollo embrionario manteniéndose en profase I hasta que la niña alcanza la pubertad en que la meiosis I finaliza y comienza la meiosis II pero con la particularidad de que se limita a la liberación del ovario a solo un ovocito secundario por mes. De las cuatro células solo una se desarrolla como óvulo y tres quedan como cuerpos polares que después desaparecen. La producción de óvulos es limitada ya que de un número inicial de 7 millones de folículos conteniendo ovocitos primarios en división, al nacimiento de la niña quedan menos de dos millones y se reducen a 400 000 en la etapa de la pubertad.

La unión del óvulo y del espermatozoide es un fenómeno especial en el que intervienen un gran número de procesos moleculares y movimientos celulares complejos que requieren del buen funcionamiento fisiológico y anatómico de las estructuras comprometidas en el mismo.

Desde la fecundación hasta la formación del blastocisto ocurren múltiples mitosis en un proceso de segmentación que se caracteriza porque las células resultantes se adaptan con un citoplasma cada vez menor al mismo contenido limitado por la zona pelúcida. Las primeras blastómeras pueden ser utilizadas con fines de diagnóstico prenatal de preimplantación ya que son altamente indiferenciadas en esta etapa de la vida. A partir del estadio de 30 células el contacto entre ellas y genes involucrados en el desarrollo originan la formación del blastocisto iniciándose así el periodo de implantación que culmina dos semanas después de la fecundación dando paso a la etapa de desarrollo del embrión. Algunos de los defectos genéticos o ambientales que ocurren desde la fecundación hasta esta etapa de preembriogénesis serán también abordados en varios de los capítulos de este texto.