

Capítulo XLI

Fisiología del gameto femenino

Rafaela Muñoz-Gotera, Dr

INTRODUCCIÓN

La gametogénesis se caracteriza por una combinación de divisiones celulares mitóticas y meióticas, para producir los gametos haploides especializados para la reproducción. Uno grande y con movilidad no aparente llamado óvulo y el otro pequeño y muy móvil, llamado espermatozoide. En la mitosis, se mantiene el número cromosómico característico de la especie mientras que en la meiosis este se reduce a la mitad (Wassarman y Albertini, 1994).

En los mamíferos el tamaño promedio del ovocito es de 100-120 μm . Su citoplasma contiene reservas nutritivas como lípidos, proteínas y polisacáridos. Se encuentra rodeado por una matriz extracelular especie-específica, que lo protege contra daños físicos llamada zona pelúcida, y un grupo de células histofisiológicamente igual a las células foliculares llamadas células de la granulosa.

El ovocito está contenido en un folículo. La foliculogénesis comienza en la vida fetal y constituye la reserva de folículos primordiales de las hembras (Baker, 1982). En el momento de la pubertad, en el caso particular de la vaca, entre 8 a 15 folículos primordiales maduran con cada ciclo ovárico, de los cuales se produce la muerte de por lo menos 12 folículos por un proceso de atresia. El folículo primordial o compacto constituye la reserva ovárica y puede permanecer de manera indefinida en los ovarios (Campo *et al.*, 2003). El objetivo del presente capítulo es presentar una recopilación de información sobre la fisiología del ovocito, desde su origen hasta su ovulación, abordando un poco la foliculogénesis y la dinámica folicular, por considerar estos procesos estrechamente relacionados al desarrollo y funcionamiento del gameto femenino.

OVOGENESIS Y GONADOGENESIS

El sexo del embrión es determinado genéticamente en el momento de la fecundación; sin embargo, las gónadas solo adquieren caracteres morfológicos femeninos o masculinos a partir de la séptima semana de desarrollo. El inicio del desarrollo gonadal aparece inicialmente con un par de eminencias longitudinales, llamados pliegues o crestas genitales o gonadales, las cuales se forman por proliferación del epitelio su-

perforial y la condensación del mesenquima subyacente, en el área mesonéfrica (Sadler, 2001).

En la sexta semana de desarrollo se observa un grupo de “stem cells”, son las células germinales primordiales (CGP) las cuales tienen la capacidad inductora gonadal, ya que su ausencia imposibilita el desarrollo de los testículos u ovarios (Sadler, 2001). Las CGP aparecen en las etapas tempranas del desarrollo embrionario entre las células endodérmicas de la pared del saco vitelino, cerca del alantoides. Ellas emigran inicialmente por transferencia pasiva dentro del endodermo del intestino, y luego llevan a cabo movimientos ameboides a lo largo del mesenterio dorsal del intestino posterior, hasta la etapa cercana a la sexta semana donde colonizan las crestas genitales (Wassarman y Albertini, 1994; Sadler, 2001). En la cresta genital de un embrión cromosómicamente femenino, ocurre una proliferación epitelial para formar los cordones sexuales primitivos, los cuales invaden el parénquima y se disgregan en cúmulos celulares irregulares que degeneran y son sustituidos por un estroma vascularizado. Este estroma forma la médula ovárica. El epitelio superficial de la gónada femenina continúa proliferando y se produce una segunda oleada de cordones llamados cordones corticales, los cuales se mezclan con las células germinales que por diferenciación originan los ovogonios. Estos cordones se disgregan en cúmulos celulares aislados disponiéndose alrededor de una o más células germinales, formando las células foliculares (Sadler, 2001).

Los ovogonios experimentan una serie de divisiones mitóticas (en el bovino prolifera alrededor del día 50 hasta el día 130 de la gestación) y algunos aumentan de tamaño y se diferencian en ovocitos primarios. Entre los 80-90 días de vida fetal bovina, los ovocitos primarios replican su ADN (cuatro veces el complemento haploide) e inician la profase de la primera meiosis. Alrededor del día 95 de gestación bovina, el número de ovogonios y de ovocitos primarios que están experimentando este proceso de multiplicación, se reducirá en número gracias a un proceso selectivo de apoptosis celular o muerte celular programada. Solo los ovogonios y los ovocitos en profase I que están cerca de la superficie ovárica permanecen intactos (Sadler, 2001; Fernández, 2003), lo cual explica la localización de los folículos en la corteza del ovario.

La cantidad de ovocitos está predeterminada en el momento de nacer cada hembra, de modo que se han planteado cantidades específicas para cada especie. Se señala que en la especie bovina la cifra es de 175.000, en la porcina se reduce a 80.000, mientras que en la humana la cifra es de 400.000 (Campo *et al.*, 2003).

Antes del nacimiento, todos los ovocitos han comenzado la profase I, la cual no culminan ya que se detienen en el periodo de diploteno, en el cual permanecen hasta la pubertad. Este estado se conoce como dictiado y se caracteriza porque la cromatina se asemeja a una red de encaje. La permanencia en este largo periodo en profase I, es debida a la presencia de la sustancia inhibidora de la maduración (OMI) secretada por las células foliculares (Sadler, 2001). El núcleo del ovocito se conoce como vesícula germinal y se caracteriza porque el huso mitótico no está formado y la envoltura nuclear está intacta. En este momento se induce una transcripción activa que permite que los ovocitos primarios acumulen los ARN mensajeros que serán requeridos durante su desarrollo posterior.

El factor que promueve la maduración no tiene en este momento una actividad detectable, pero se incrementa cuando se da la ruptura de la envoltura nuclear y alcanza la actividad máxima en metafase I, la actividad disminuye nuevamente al momento de la emisión del segundo cuerpo polar y alcanza de nuevo niveles altos en la metafase II. En esta etapa, el crecimiento ovocítico dependerá de la estabilidad de las uniones comunicantes entre las células de la granulosa y el gameto (Eppig, 1993). Estas prolongaciones digitiformes provenientes de las células de la granulosa atraviesan la zona pelúcida y se interdigitan para hacer contacto con las microvellosidades del oolema. A través de ellas se transfieren sustancias de bajo peso molecular, entre ellos nutrientes como el piruvato y los precursores metabólicos como los aminoácidos y los nucleótidos.

La importancia de la interacción de las células foliculares somáticas con el ovocito (complejo cumulus-ovocito) se relaciona con el control fisiológico de algunos pasos que comprometen a la ovogénesis, entre los cuales se encuentra el crecimiento del ovocito, la progresión de la maduración meiótica y la formación y maduración de la zona pelúcida. La integridad de estas uniones son necesarias para la maduración de un ovocito competente, dentro de las cuales se han visualizado cerca de 858 proteínas expresadas tanto en las células del cúmulo como en el ovocito (Memili *et al.*, 2007).

El crecimiento del ovocito es un factor determinante para la maduración. Los ovocitos pequeños no tienen la habilidad para madurar debido a la imposibilidad para activar la Cdc2 cinasa y la cascada de las MAP cinasas, indispensables para la maduración (Miyano y Manabe, 2007). Tan pronto como madura el folículo y se produce el pico preovulatorio de LH, el ovocito contenido en el folículo preovulatorio reiniciará su meiosis I, dando lugar a dos células con diferente cantidad citoplasmática pero con la misma carga de cromosomas dobles. Una de estas células, será el ovocito secundario y la otra el primer cuerpo polar, el cual permite reducir el número cromosómico sin comprometer los componentes citoplasmáticos importantes para el ovocito.

El cuerpo polar es expulsado por la región libre de los gránulos corticales del ovocito, una zona donde se ha descrito una disminución de las vellosidades del oolema y donde se sugiere que no hay receptores ni de unión ni de fusión para los espermatozoides (Wassarman y Albertini, 1994). Antes del estado de latencia nuclear e inmediatamente de culminar la meiosis I, se inicia la meiosis II, para detenerse nuevamente en el periodo de metafase II. En esta fase se produce la ovulación en la mayoría de los mamíferos y solo si el ovocito es fecundado o activado artificialmente, retomará su meiosis y se transformará en óvulo, de lo contrario, en aproximadamente 24 horas luego de la ovulación degenera (Buccione *et al.*, 1990; Riviera, 1992).

Después de la ovulación, el ácido hialurónico liberado por las células del cúmulo produce la ruptura de las uniones comunicantes, lo que provoca una dispersión de las células de la granulosa en una matriz viscosa. Se ha sugerido también que el ovocito sea responsable de secretar un factor que induce la expansión de las células del cúmulo (Eppig, 1991).

Desde el inicio del desarrollo ovocítico y folicular, las células de la granulosa y el ovocito secretan glicoproteínas que se depositan entre la membrana plasmática y las células del cúmulo, y forman una matriz externa conocida como zona pelúcida (ZP). Esta matriz está constituida en la cerda y en la vaca por 3 glicoproteínas ZPA, ZPB y ZPC, donde la actividad de unión espermática en la vaca está dada por una ca-

dena de cinco residuos de manosa (Yonezawa *et al*, 2007). La ZP mide aproximadamente 7 μm y tiene 3 ng de proteínas, es permeable a moléculas grandes y a los virus pequeños y es especie-específica en la mayoría de los casos, ya que en la actualidad se han realizado fertilizaciones heterólogas entre especies muy cercanas. La ZP protege a los ovocitos y a los embriones de daño físico (Wassarman y Albertini, 1994) y evita la poliespermia al producir el bloqueo o endurecimiento de la ZP (Yanagimachi, 1994).

FOLICULOGENESIS

La foliculogénesis se inicia con los ovocitos arrestados en profase I y rodeados por una capa de células epiteliales planas, al cual se denomina folículo primordial (Sadler, 2001). Estos folículos comienzan su período de crecimiento por mecanismos intraováricos independientes de las gonadotropinas. El ovocito primario comienza a crecer y las células foliculares cambian de forma plana a cúbica, para proliferar luego en varias capas formando un epitelio estratificado de células de la granulosa. Tanto el ovocito como las células de la granulosa secretan glicoproteínas para formar la zona pelúcida. Estas características definen al folículo primario. A medida que avanza el desarrollo, aumenta el número de células de la granulosa y aumentan las proyecciones citoplasmáticas de las células de la granulosa que harán contacto con el ovocito, transformándose así el folículo primario en secundario.

El folículo antral, cavitario o terciario es influenciado por la FSH. Los espacios intercelulares de las células de la granulosa ocupados por líquido, confluyen y forman el antro folicular. Las células de la granulosa se organizan y forman las células del cúmulo oóforo, cuya primera capa se llama corona radiada. Las células del estroma circundante forman la teca folicular compuesta por dos capas, una teca interna de células secretorias que es invadida por una red capilar y la cual aporta los nutrientes tanto para el ovocito como para las células de la granulosa, y una teca externa de tejido conectivo con células similares a fibroblastos (Baker, 1982; Sadler, 2001).

Las células de la granulosa y de la teca interna tienen un comportamiento diferente ante la presencia gonadotrópica. La producción estrogénica (E2) es asumida solamente por las células de la granulosa, a partir de la influencia de la FSH sobre sus receptores desarrollados en la fase de folículo antral. En la teca interna no se desarrollan los receptores para la gonadotropina FSH, por lo tanto no tiene la capacidad de producir E2, mientras que sí posee receptores para la LH. Su producción esteroidea es androgénica, siendo transformados en E2 a nivel de las células de la granulosa.

Los folículos antrales tienen otras producciones de carácter hormonal como las inhibinas y las activinas. Las inhibinas son hormonas de la familia peptídica que pueden controlar la liberación de la FSH, inhibiendo la respuesta al GnRH. Están formadas por dos cadenas de naturaleza peptídica α y β unidas por enlaces de sulfuro y con las variantes A y B. Las combinaciones de las cadenas β dan lugar a las activinas, las cuales constituyen el verdadero factor de liberación de la FSH. Ambas hormonas se han encontrado disueltas en el líquido folicular de los folículos antrales de diferentes especies animales.

Cuando el folículo alcanza la madurez tiene un tamaño superior a 10 mm y recibe el nombre de folículo de De Gräff o vesicular, el cual a pesar que está en el tamaño

mínimo requerido, ya presenta condiciones para ovular (Sadler, 2001). Una segunda manera de clasificar los folículos es como:

1. folículos preantrales, los cuales son independientes de las gonadotropinas pre-hipofisarias (FSH y LH); en esta categoría se ubican los folículos primordiales, los folículos primarios y los folículos secundarios y,
2. los folículos antrales, los cuales son dependientes de FSH y de LH y que abarcan los folículos terciarios y los de De Gräff (Hafez, 1996).

El proceso de foliculogénesis hasta la formación del folículo de De Gräff en el bovino ocurre de forma ininterrumpida y su duración es aproximada de 60 días (Campo *et al.*, 2003). Otros autores refieren, que el intervalo requerido en los bovinos para la activación de un folículo primordial en reposo hasta su ovulación ha sido estimado en 180 días (Lussier *et al.*, 1994; Fernández, 2003).

DINÁMICA FOLICULAR

La dinámica folicular se mantiene al menos durante los 2-3 primeros meses de gestación, habiéndose observado en vacas gestantes la presencia de ondas periódicas que surgen cada 9-10 días. Lógicamente, estos folículos nunca llegan a ovular debido al efecto inhibitorio de la progesterona producida por el cuerpo lúteo de la hembra en gestación (Fernández, 2003). En el proceso de desarrollo se producen tres fases o pasos esenciales que han sido denominados y explicados de la forma siguiente:

* **Fase de reclutamiento.** Se caracteriza por la estimulación de una onda de desarrollo folicular dependiente de la influencia de las gonadotropinas, especialmente de la FSH. Los factores intraováricos estimulados por la FSH están involucrados en el proceso de reclutamiento folicular y los IGF (Factores de crecimiento parecidos a la insulina) y sus proteínas de enlace (IGFBP) han sido implicados en la amplificación de la acción de la FSH. El diámetro de los folículos es de 4-5 mm y la cantidad de folículos en esta fase es de 5-6 (Campo *et al.*, 2003; Fernández, 2003).

* **Fase de selección.** En esta fase el folículo más desarrollado bloquea el crecimiento de los restantes. Este efecto se produce a través de sustancias hormonales como las inhibinas y el estradiol, las cuales actúan disminuyendo la liberación de FSH. Los niveles insuficientes de gonadotropinas afectan el desarrollo de los folículos más pequeños. Así mismo, en esta fase de selección los factores paracrinos, como la producción del factor de crecimiento epidérmico (FCE), reducen la capacidad de los folículos pequeños para utilizar los andrógenos (Campo *et al.*, 2003).

* **Fase de dominancia.** Involucra el desarrollo de un folículo, mientras los restantes experimentan un proceso de atresia fisiológica, donde el ovocito y las células de la granulosa degeneran y son sustituidas por tejido conectivo. Influenciadas por la LH, las células de la teca sintetizan andrógenos que penetran hasta el citoplasma de las células de la granulosa. Bajo la influencia de la FSH, estos andrógenos son aromatzados en estrógenos, los cuales inducen al endometrio a entrar en la fase proliferativa, generan fluidez del moco cervical para facilitar la entrada espermática e inducen la formación de más receptores de LH. Por su parte, la LH eleva las concentraciones del factor que promueve la maduración del ovocito, estimula la producción de progesterona por parte de las células foliculares y actúa induciendo la síntesis de grandes can-

tidades de estrógenos en sinergia con la FSH (Sadler, 2001; Campo *et al.*, 2003; Fernández, 2003).

Los folículos bovinos que se vuelven dominantes o estrogenoactivos producen mucho más estrógenos que los subordinados y tienen mayor número de receptores tanto de LH como de FSH. Este incremento en el número de receptores de FSH, le permite seguir creciendo aún en un medio con bajas concentraciones plasmáticas de FSH, mientras que los folículos subordinados sucumben con estos bajos niveles. Esto es favorecido por el Factor de Crecimiento parecido a la Insulina (FCPI) especialmente el IGF-1, el cual potencia el desarrollo del folículo (Campo *et al.*, 2003; Fernández, 2003). Sin embargo, existen proteínas ligadoras de este factor habiéndose observado aumento de estas en los folículos subordinados, lo cual impide continuar su desarrollo.

La dominancia se produce por un efecto de retroalimentación negativa sobre la secreción hipofisiaria de FSH, llevado a cabo por la inhibina (producida por las células de la granulosa) y la folistatina, proteína que tiene alta afinidad de unión por la activina, la cual eleva la secreción de FSH. Por su unión a la activina, la folistatina reduce la secreción de FSH. En este momento cuando llega a 20 mm, el folículo dominante puede ovular o de lo contrario entra en una fase estacionaria, que dura aproximadamente otros 6 días pero mantiene su tamaño y capacidad ovulatoria (Fernandez, 2003).

En un ciclo sexual fisiológico, el factor fundamental que determina el destino del folículo dominante (ovulación o atresia) es el nivel de progesterona cuando este folículo finaliza su fase de crecimiento. De esta manera, cuando los niveles de progesterona son elevados (fase luteínica del ciclo) se produce la regresión del folículo dominante.

ASPECTOS ULTRAESTRUCTURALES DEL CRECIMIENTO DEL OVOCITO

Durante cada ciclo reproductivo solo los ovocitos que han crecido reanudan la meiosis y son ovulados. Esto implica un período de una gran actividad metabólica que compromete incluso la biogénesis de nuevas organelas y un aumento en el número de las ya existentes.

Entre las características ultraestructurales del crecimiento del ovocito podríamos mencionar las siguientes (Wassarman y Albertini, 1994): 1) Aumento del núcleo o vesícula germinal, pudiendo alcanzar tamaños entre 22-25 μm en ovocitos de gran tamaño (Chouinard, 1975); 2) Contiene un nucleolo grande y hasta dos pequeños, lo que implica aumento en la transcripción y por ende, aumento de ARN; 3) Mitocondrias alargadas con muchas crestas transversales que luego cambian a una forma redondeada u oval y crestas columnares, con una íntima relación con el retículo endoplasmático liso; al final del crecimiento el arreglo de las crestas es concéntrico; 4) Aumenta la actividad de Golgi, se observan muchas vesículas lipídicas y los gránulos corticales migran de la zona central a la zona cortical. Se acumulan productos secretorios; 5) Aumenta el número de ribosomas al inicio del crecimiento y disminuye al final del crecimiento.

Dentro de los organelos citoplasmáticos, los que experimenta mayor migración son los gránulos corticales (GCs) y las mitocondrias, por lo que les dedicaremos especial atención.

Los gránulos corticales son organelos citoplasmáticos de 200 a 600 nm de diámetro, recubiertos por una membrana y se originan del aparato de Golgi durante el desarrollo folicular (Braden *et al.*, 1954; Gulyas, 1980; Cherr *et al.*, 1988; Wassarman y Albertini, 1994; Cran *et al.*, 1988; Pierce *et al.*, 1992). En los ovocitos arrestados en metafase II, los GCs se localizan en la región cortical, a 2 μm aproximadamente de la membrana plasmática (Cherr *et al.*, 1988; Pierce *et al.*, 1992; Laidlaw y Wessel, 1994; Hoodbhoy y Talbot, 1994). Aunque no toda el área subcortical contiene GC, existe una zona libre de GCs localizada por encima del huso meiótico. El área carente de GC aparece inicialmente en los ovocitos en metafase I y gran parte de ella se pierde con el primer cuerpo polar; sin embargo, esta área crece al entrar el ovocito en Metafase II.

Algunos autores estiman que hay entre 20-25 GC/100 μm^2 de membrana plasmática (Cran *et al.*, 1988) o entre 3800 y 4700 GC en cada óvulo del hámster (Okada *et al.*, 1986). Los 2 μm de distancia entre los GC y la MP en los ovocitos en Metafase II son sumamente importantes, ya que permite que el tiempo de translocación de los GC antes de la exocitosis sea corto. Además, su cercanía con el retículo endoplasmático (RE) favorece el incremento rápido del calcio (Ca^{2+}) intracelular, del cual depende la exocitosis y aumenta la eficiencia de la misma garantizando la completa liberación del contenido de los gránulos (Ducibella *et al.*, 1996). También, la densidad de los GC es variable, lo que sugiere que ésta se deba a diferentes estados de maduración (Gulyas, 1980; Wassarman y Albertini, 1994); así mismo, el número de GC es variable lo que sugiere que esto se deba a una exocitosis prematura con el objeto de separar las células de la corona radiada y formar el espacio perivitelino, lo que facilitaría la incorporación espermática (Yanagimachi, 1994).

Entre los componentes de los GC, podemos mencionar los siguientes: 1) Las proteasas de los GCs del ratón y del hámster las cuales funcionan modificando a las glicoproteínas de la ZP (Cherr *et al.*, 1988; Ducibella *et al.*, 1990, 1996; Hoodbhoy y Talbot, 1994); 2) Doce glicoconjugados que han sido detectados con lectinas en los óvulos no fertilizados del hámster; 3) Las proteínas de 32, 56, 62 y 75 kDa y la calreticulina (Pierce *et al.*, 1992; Gross *et al.*, 2000; Hoodbhoy *et al.*, 2000, Muñoz-Gotera *et al.*, 2001) y, 4) A la β -N-acetilglucosaminidasa y a la ovoperoxidasa.

Con respecto a las mitocondrias, durante la maduración del ovocito no solo cambia el número mitocondrial sino también la ultraestructura de esta organela. En los ovocitos pequeños de cerca de 20 μm , las mitocondrias tienen formas alargadas, con muchas crestas transversales y una vacuola en la mayoría de los casos. Al continuar el crecimiento ovocítico aparecen organelas con formas redondeadas y ovales, asociadas estrechamente con el retículo endoplasmático liso. Muchas mitocondrias con forma de campanas indican un intenso crecimiento y división. Este tipo de mitocondrias se concentra marcadamente en la zona cortical del ovocito (Wassarman y Albertini, 1994). Una vez formado el huevo o cigoto luego de la fertilización, las mitocondrias ovulares serán las encargadas de mantener la herencia mitocondrial. Debido a la particularidad única de esta organela de tener la capacidad de autoduplicarse gracias a que posee ADN propio, solo las mitocondrias aportadas por el óvulo o sea las mitocondrias maternas formaran parte de todas las células del nuevo ser. Las mitocondrias paternas son ubiquitinadas y destruidas por proteólisis y solo se han obser-

vado hasta la tercera división de la segmentación que corresponde a la ecuatorial en el embrión de 8 células (Sutovsky *et al.*, 1999, 2000).

LA OVULACIÓN

En la mayoría de los mamíferos, el ovocito ovulado se encuentra en la metafase de la segunda meiosis, detenido en esta etapa por reguladores del ciclo celular que incluyen a la proteína p34cdc2 cinasa, la ciclina B y el factor citostático (Nixon *et al.*, 2000).

La ovulación implica una serie de eventos los cuales se pueden resumir del siguiente modo: 1) Aumento de la vascularización de toda la pared folicular, excepto en el ápice del mismo donde se produce una zona avascular, representando el lugar por donde se romperá el folículo; 2) Disociación de las células de la membrana granulosa, lo que se traduce en un adelgazamiento notable del grosor de la pared folicular, y de las células que conforman el cumulus oóforo liberándose el ovocito de las células del cúmulo; 3) La vascularización folicular preovulatoria condiciona cambios edemáticos en la teca externa y con ello se afecta la cohesión celular de la misma. Participa además una fuerte acción enzimática de la colagenasa y la plasmita, que destruye la elasticidad del folículo, representada fundamentalmente por la teca externa; 4) En el ápice del folículo, aparecen las células epiteliales, los lisosomas que con sus hidrolasas destruyen las células de la túnica albugínea y las de la teca folicular; 5) La pared folicular se prolapsa cónicamente produciéndose determinados abombamientos conocidos comúnmente como estigma de ovulación, lugar por donde se romperá la pared folicular y, 6) Poco antes de la ovulación los niveles de PGF2 y de PGE2 aumentan notablemente, participando en la contracción ovárica y folicular produciendo la expulsión del ovocito. En este momento participan también las enzimas que destruyen la cohesión de las fibras colágenas.

CONCLUSIÓN

Aunque el sexo genético del embrión está determinado en el momento de la fertilización, las células germinales primordiales inducen la diferenciación de las crestas gonadales hacia el desarrollo de los ovarios en el embrión femenino. En la etapa de crecimiento, los ovocitos experimentan divisiones celulares mitóticas o proliferativas y meióticas o reductoras, y un doble arresto celular, uno en la fase de diploteno de la profase de la meiosis I y otro arresto en la metafase de la meiosis II. En este crecimiento ocurren cambios ultraestructurales, entre ellos un aumento de la vesícula germinal, un aumento de la transcripción y por ende del número de ARN mensajeros y cambios en la morfología y localización de los gránulos corticales, las mitocondrias, el retículo endoplasmático liso y rugoso y los ribosomas.

Una vez que el ovocito aumenta de tamaño y existe un revestimiento celular que les permita incrementar la capacidad de síntesis de ARN, los folículos comienzan su transformación o desarrollo, desde el folículo primordial hasta el de De Gräff. Este proceso estará regulado por mecanismos intraováricos no esteroideogénicos y posteriormente será dependiente de la liberación de las gonadotropinas hipofisarias, FSH y LH (Campo *et al.*, 1993). Finalizada la dinámica folicular y en el proceso de ovulación, el ovocito arrestado en metafase II, será expulsado del folículo y ante la activa-

ción espermática retomará su meiosis. Este paso, lo convertirá en un gameto haploide preparado para interactuar su pronúcleo con el del gameto masculino, originando un huevo o cigoto que será la génesis de un nuevo ser.

LITERATURA CITADA

- Baker TG. 1982. Oogenesis and ovulation. In: *Reproduction in mammals. Book 1: Germ Cell and Fertilization*. Austin and Short (Ed), 17-45.
- Braden AW, Austin CR, David HA. 1954. The Reaction of the Zona Pellucida to Sperm Penetration. *J Exp Zool* 180:251-266.
- Buccione R, Schroeder AC, Epig JJ. 1990. Interactions between Somatic cells and Germ Cells throughout Mammalian Oogenesis. *Biol Reprod* 43:543-547.
- Campo E, Sixto G, Alonso J. 2003. Comportamiento reproductivo del ganado bovino y bufalino. http://www.produccionbovina.com/informacion_tecnica/cria/11comportamiento_reproductivo_bovino_bufalino.htm.
- Cherr N, Drobnis E, Katz D. 1988. Localization of Cortical Granule constituents before and after exocytosis in the Hamster Egg. *J Exp Zool* 246:81-93.
- Cran DG, Moor RM, Irvine RF. 1988. Initiation of the Cortical Reaction in Hamster and Sheep Oocytes in Response to Inositol triphosphate. *J Cell Sci* 91:139-144.
- Chouinard L. 1975. A light-and electron-microscope study of oocytes nucleous during development of the antral follicles in the prepubertal mouse. *J Cell Sci* 17:589-615.
- Ducibella T, Kurasawa S, Rangarajan S, Kopf G, Schultz R. 1990. Precocious Loss of Cortical Granules During Mouse Oocytes Meiotic Maturation and Correlation with an Egg-Induced Modification of the Zona Pellucida. *Dev Biol* 137:46-55.
- Ducibella T. 1996. The Cortical Reaction and Development of Activation Competence in Mammalian Oocytes. *Human Reprod* 2:29-42.
- Eppig JJ. 1991. Intercommunication between mammalian oocytes and companion somatic cells. *Bioessays* 13:569-74.
- Eppig JJ. 1993. Regulation of mammalian oocytes maturation. In: *The ovary*. Adashi, E.Y. y Leung, P.C.K., eds., Raven Press, Nueva York, 185-208.
- Fernández A. 2003. Dinámica folicular: funcionamiento y regulación. http://www.produccionbovina.com/informacion_tecnica/inseminacion_artificial/23-ondas_foliculares.htm
- Greenwald GS, Roy SK. 1994. Follicular Development and its Control. In: *The Physiology of Reproduction* (edited by E Knobil, J Neill) 12:629-724.
- Gross VS, Wessel G, Florman HM, Ducidella T. 2000. A monoclonal antibody that recognizes mammalian cortical granules and a 32-kilodalton protein in mouse eggs. *Biol Reprod* 63:575-81.
- Gulyas BJ. 1980. Cortical Granules of Mammalian Eggs. *Int Rev Cytol.* 63:357-392.
- Hafez ESE. 1996. *Reproducción e Inseminación Artificial en animales*. Ed. Interamericana, 6ta edición. 542 pp.
- Hoodbhoy T, Talbot P. 1994. Mammalian Cortical Granules: Contents, Fate and Function. *Mol Reprod Dev* 39:439-448.
- Hoodbhoy T, Carroll Jr E, Talbot P. 2000. Relationship between p62 and p56, two proteins of the mammalian cortical granule envelope, and hyalin, the mayor component of the echinoderm hyaline layer, in hamsters. *Biol Reprod* 62:979-987.

- Laidlaw M, Wessel G. 1994. Cortical Granule Biogenesis is Active Throughout Oogenesis in Sea Urchins. *Development* 120:1325-1333.
- Lussier JG, Malton P, Dufour JJ. 1994. Growth rates of follicles in the ovary of the cow. *J Reprod Fert* 81:301-307.
- Memili E, Peddinti D, Shack LA, Nanduri B, McCarthy F, Sagirkaya H, Burgess SC. 2007. Bovine germinal vesicle oocyte and cumulus cell proteomics. *Reproduction* 133:1107-20.
- Miyano T, Manabe N. 2007. Oocyte growth and acquisition of meiotic competence. *Soc Reprod Fertil* 63:531-538.
- Muñoz-Gotera RJ, Hernández-González EO, Mendoza-Hernández G, Contreras RG, Mujica A. 2001. Exocytosis of a 60 kDa protein (calreticulin) from activated hamster oocytes. *Mol Reprod Dev* 60:405-13.
- Nixon V, McDongall A, Jones K. 2000. Ca²⁺ oscillations and the cell cycle at fertilization of mammalian and ascidian eggs. *Biol Cell* 92:187-196.
- Okada A, Yanagimachi R, Yanagimachi H. 1986. Development of a Cortical Granule-Free Area of Cortex and the Perivitelline Space in the Hamster Oocyte During Maturation and Following Ovulation. *J Submicr Cytol* 18:233-247.
- Pierce K, Grunvald E, Schultz R, Kopf G. 1992. Temporal Pattern of Synthesis of the Mouse Cortical Granule Protein, p75, During Oocyte Growth and Maturation. *Develop Biol* 152:145-151.
- Riviera GM. 1992. Fisiología del ciclo estral de la vaca. *Rev Arg Prod Anim* 12:287-300.
- Sadler TW. 2001. *Embriología Médica*. Ed. Panamericana, octava edición.
- Sutovsky P, Moreno RD, Ramalho-Santos J, Dominko T, Simerly C, Schatten G. 1999. Ubiquitin tag for sperm mitochondria. *Nature* 402:371-372.
- Sutovsky P, Moreno RD, Ramalho-Santos J, Dominko T, Simerly C, Schatten G. 2000. Ubiquitinated Sperm Mitochondria, Selective Proteolysis, and the Regulation of Mitochondrial Inheritance in Mammalian Embryos. *Biol Reprod* 63:582-590.
- Wassarman P, Albertini D. 1994. The Mammalian ovum. In: *The Physiology of Reproduction* (E Koobil, J Neill et al). Raven Press. Ltd. New York 79-102.
- Yanagimachi R. 1994. Mammalian Fertilization. In: *The Physiology of Reproduction*. (E Koobil, J Neill et al). Raven Press. Ltd. New York 119-316.
- Yonezawa N, Kanai S, Nakano M. 2007. Structural significance of N-glycans of the zona pellucida on species-selective recognition of spermatozoa between pig and cattle. *Soc Reprod Fertil Suppl* 63:217-28.