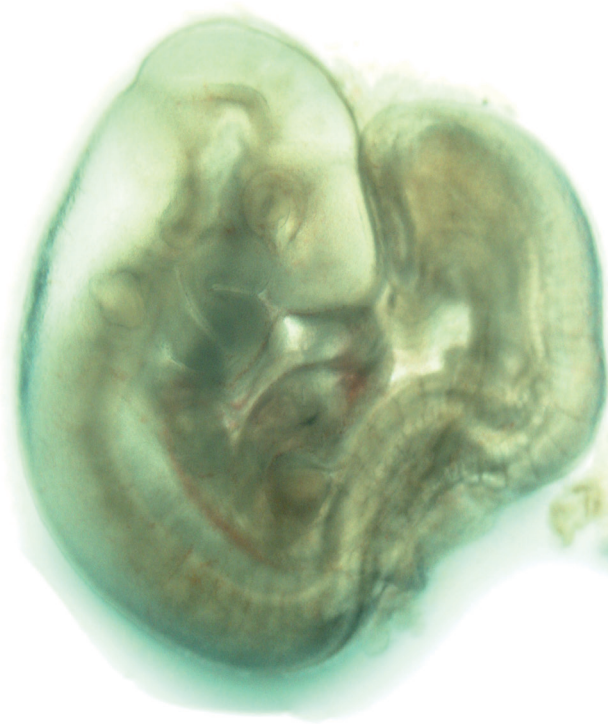


FUNDAMENTOS Y TÉCNICAS DE LA REPRODUCCIÓN

Jose Salvador Vicente Antón Manuel Núñez de Murga
Francisco Marco Jiménez Javier Núñez de Murga
María Pilar Viudes de Castro Fernando Forcada Miranda
Eva Mocé Cervera Carles Soler i Vázquez
Miguel Ángel Silvestre Alfonso Gutiérrez Adán



EDITORIAL
UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE VALÈNCIA

Editores:

Francisco Marco Jiménez
Jose Salvador Antón

**FUNDAMENTOS Y TÉCNICAS DE LA REPRODUCCIÓN
MEJORA GENÉTICA ANIMAL Y BIOTECNOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN**

**EDITORIAL
UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE VALÈNCIA**



Esta editorial es miembro de la UNE, lo que garantiza la difusión y comercialización de sus publicaciones a nivel nacional e internacional

Primera edición, 2012

© de la presente edición:
Editorial Universitat Politècnica de València
www.editorial.upv.es

Distribución: pedidos@editorial.upv.es
Tel. 96 387 70 12

© Editores:
Francisco Marco Jiménez
Jose Salvador Vicente Antón

© De los textos: sus autores

Imprime: By print Percom sl. (www.byprint.es)

ISBN: 978-84-8363-852-1
Impreso bajo demanda
Ref. editorial: 443

Queda prohibida la reproducción, distribución, comercialización, transformación, y en general, cualquier otra forma de explotación, por cualquier procedimiento, de todo o parte de los contenidos de esta obra sin autorización expresa y por escrito de sus autores.

Impreso en España

Jose Salvador Vicente Antón

Instituto de Ciencia y Tecnología Animal. Universidad Politécnica de Valencia
jvicent@dca.upv.es

Francisco Marco Jiménez

Instituto de Ciencia y Tecnología Animal. Universidad Politécnica de Valencia
fmarco@dca.upv.es

Maria Pilar Viudes de Castro

Centro de Tecnología Animal. Instituto Valenciano de Investigaciones Agrarias
viudes_mar@gva.es

Eva Mocé Cervera

Centro de Tecnología Animal. Instituto Valenciano de Investigaciones Agrarias
moce_eva@gva.es

Miguel Angel Silvestre

Departamento de Biología Funcional y Antropología Física. Universitat de València
silvestre.miguelangel@gmail.com

Manuel Nuñez de Murga

Departamento de Biología Funcional y Antropología Física. Universitat de València
manuel.nunyez@uv.es

Javier Núñez de Murga

Departamento de Biología Funcional y Antropología Física. Universitat de València
javier.nunyez@uv.es

Fernando Forcada Miranda

Departamento de Producción Animal y Ciencia de los Alimentos. Universidad de Zaragoza
forcada@unizar.es

Carles Soler i Vázquez

Departamento de Biología Funcional y Antropología Física. Universitat de València
csolerv@uv.es

Alfonso Gutiérrez Adán

Dpto. de Reproducción Animal, Instituto Nacional de Investigaciones Agrarias
agutierr@inia.es

Índice general

Índice general	5
1 Endocrinología. Hipotálamo, Hipófisis y Glándula Pineal	11
1.1. Hormonas, clasificación, mecanismos de acción y control	12
1.1.1. Clasificación por su Estructura química	12
1.1.1.1. Aminoácidos modificados, péptidos y proteínas	12
1.1.1.2. Ácidos grasos y lípidos	12
1.1.2. Mecanismos de acción y control hormonal	12
1.1.2.1. Transporte	12
1.1.2.2. Control celular	13
1.1.2.3. Mecanismos de acción celular	13
1.1.2.4. Control de la secreción. Retroalimentación. Feedback	14
1.2. Eje Hipotálamo-Hipófisis	14
1.2.1. Hipotálamo	14
1.2.1.1. Funciones biológicas y dominios del Hipotálamo	14
1.2.1.2. Hormonas hipotálamicas	14
1.2.2. Hipófisis (Glándula Pituitaria)	15
1.2.2.1. Neurohipófisis	15
1.2.2.2. Adenohipófisis	16
1.2.2.3. Pars intermedia	17
1.3. Glándula Pineal	17
Bibliografía	19
2 Foliculogénesis y Ovogénesis	21
2.1. Introducción	21
2.2. Desarrollo folicular y ovocitario	21
2.2.1. Dinámica folicular	21
2.2.1.1. Características de los folículos ováricos	22
2.2.1.2. Regulación del crecimiento y diferenciación folicular	23
2.2.1.3. Fases del desarrollo folicular	24
2.2.2. Crecimiento y desarrollo ovocitario	26
2.2.2.1. Crecimiento ovocitario	26
2.2.2.2. Adquisición de la competencia ovocitaria	26
2.3. Ovulación y formación del cuerpo lúteo	27
2.3.1. Regulación endocrina	27
2.3.2. Modificaciones citológicas	27

2.3.2.1.	Células foliculares	27
2.3.2.2.	Maduración ovocitaria	28
2.3.3.	Tasa de ovulación	29
2.3.4.	Anomalías de la ovulación	30
Bibliografía		31
3 Espermatogéneis		33
3.1.	Introducción	33
3.2.	Aparato genital masculino: Estructura general y función	33
3.2.1.	Partes del aparato genital	33
3.2.2.	Funciones de cada una de las partes	33
3.2.2.1.	Cordón espermático	33
3.2.3.	Termorregulación de los testículos	37
3.3.	Fisiología del testículo	38
3.3.1.	Control neuroendocrino	38
3.3.2.	Espermatogénesis	39
3.3.3.	Ciclo del epitelio seminífero y onda espermatogénica	41
Bibliografía		45
4 De la fecundación al parto		47
4.1.	Introducción	47
4.2.	Generalidades	47
4.3.	Deposición y transporte de gametos	48
4.3.1.	Oocitos	48
4.3.2.	Espermatozoides	48
4.3.2.1.	Vagina y cervix	48
4.3.2.2.	Cuernos uterinos y unión útero-tubárica	49
4.3.2.3.	Oviducto	49
4.4.	Interacción entre gametos	49
4.5.	Desarrollo embrionario preimplantatorio	51
4.5.1.	Segmentación	51
4.5.2.	Blastulación y gastrulación	51
4.5.3.	Transición materno-zigótica	52
4.5.4.	Anejos embrionarios	52
4.6.	Implantación	52
4.6.1.	Reconocimiento materno de la gestación	54
4.6.2.	Tipos de implantación	54
4.7.	Placentación	55
4.7.1.	Placenta	55
4.7.2.	Tipos de placenta en euterios	55
4.8.	Gestación	56

4.9. Parto	57
4.9.1. Mecanismos que desencadenan el parto	57

Bibliografía 59

5 Efectos ambientales, nutricionales y sociales sobre la función reproductiva 63

5.1. Introducción	63
5.2. Factores intrínsecos: Raza y edad	64
5.3. Fotoperiodo	65
5.3.1. Mecanismos neuroendocrinos que regulan la estacionalidad	66
5.4. Calor	67
5.4.1. Sobre el macho	68
5.4.2. Sobre la hembra	69
5.5. Factores sociales	70
5.6. Anoestro postparto	70
5.7. Subnutrición	72
5.8. Estrés	73
5.9. Programación intrauterina	74

Bibliografía 77

6 Crioconservación de gametos y embriones 85

6.1. Introducción	85
6.2. Principales efectos de la crioconservación	85
6.2.1. Deshidratación celular	86
6.2.2. Formación y crecimiento de hielo intracelular	86
6.2.3. Alteraciones metabólicas y estructurales en las células	87
6.3. Agentes crioprotectores	88
6.3.1. Permeables	88
6.3.2. Impermeables	89
6.3.3. Bloqueadores de hielo y otras sustancias crioprotectoras	89
6.4. Procesos de crioconservación	89
6.4.1. Procedimiento de congelación	90
6.4.2. Ultracongelación	92
6.4.3. Vitrificación	93
6.5. Equipo y material de crioconservación	93
6.5.1. Recipientes criogénicos	93
6.5.2. Congeladores programables	94
6.5.3. Ultracongelación y Vitrificación	95
6.5.4. Sistemas de almacenamiento para espermatozoides, óvulos y embriones	95
6.6. Antecedentes y bases de la crioconservación de espermatozoides	95
6.6.1. Alteraciones sobre la capacidad fecundante de los espermatozoides	96
6.6.2. Bases de los procedimientos de ultracongelación	96

6.7.	Antecedentes y bases de la crioconservación de óvulos y embriones	98
6.7.1.	Alteración...	99
6.7.2.	Bases de los procedimientos de crioconservación de óvulos y embriones	100
Bibliografía		103
7	Tecnología del semen	105
7.1.	Introducción	105
7.2.	Obtención del eyaculado	105
7.2.1.	Métodos de recuperación del eyaculado	105
7.2.1.1.	Métodos in vivo	105
7.2.1.2.	Recuperación de semen post-mortem	108
7.2.2.	Precauciones al recuperar	108
7.2.3.	Eyaculado y factores que influyen	109
7.3.	Valoración de la calidad seminal	111
7.3.1.	Métodos para evaluar la calidad seminal	112
7.3.2.	Factores que afectan a la calidad seminal	112
7.3.3.	Espermograma clásico	113
7.3.4.	Pruebas funcionales	119
7.3.5.	Valoración de la integridad de la cromatina	124
7.3.6.	Otros test de valoración	125
7.3.7.	Test de interacción entre gametos	127
7.3.8.	Citometría de flujo	128
7.3.9.	Selección de espermatozoides	129
7.4.	Conservación de semen	129
7.4.1.	Conservación en estado líquido (semen fresco o refrigerado)	130
7.4.2.	Crioconservación	133
7.4.3.	Liofilización	141
7.5.	Sexaje de espermatozoides	141
7.5.1.	Métodos para la determinación del sexo	142
7.5.2.	Fundamento y métodos de separación espermática	142
7.5.3.	Separación de espermatozoides mediante citometría de flujo	143
7.5.4.	Problemas de los espermatozoides sexados	145
Bibliografía		147
8	Producción de óvulos y embriones in vivo	151
8.1.	Introducción	151
8.2.	Técnicas de superovulación	151
8.2.1.	Sincronización de los ciclos sexuales	152
8.2.2.	Tratamientos de superovulación	153
8.3.	Técnicas de recuperación	156
8.4.	Criterios de calidad ovocitaria y embrionaria post-recuperación	156

Bibliografía	159
9 Producción in vitro de embriones	161
9.1. Introducción	161
9.2. Producción de embriones in vitro	161
9.2.1. Recuperación y Maduración ovocitaria	162
9.2.2. Fecundación in vitro	164
9.3. Cultivo de los embriones	167
9.3.1. Valoración del desarrollo y calidad de los embriones:	168
Bibliografía	171
10 Transferencia de embriones	175
10.1. Introducción	175
10.2. Garantía sanitaria de la transferencia embrionaria	176
10.3. Ventaja del transporte de embriones	177
10.4. etapas de la transferencia embrionaria	177
10.4.1. Superovulación de las hembras donantes	177
10.4.2. Inseminación artificial de las hembras donantes	177
10.4.3. Recuperación de embriones	178
10.4.4. Evaluación de la calidad embrionaria	178
10.4.5. Lavados sucesivos de los embriones	180
10.4.6. Conservación de los embriones	180
10.4.7. Sincronización de las hembras receptoras	180
10.4.8. Procedimiento de transferencia de embriones	181
10.5. Otras técnicas asociadas a la transferencia embrionaria	182
10.6. Factores que afectan al resultado de una transferencia	183
10.6.1. Sincronización entre receptora y embrión	183
10.6.2. Número y estadio de los embriones	183
10.6.3. Origen genético	184
Bibliografía	185
11 Producción de animales transgénicos	187
11.1. Introducción	187
11.2. Técnicas para producir animales transgénicos	187
11.3. Microinyección pronuclear	189
11.4. Vectores virales	191
11.5. Transgénesis mediada por esperma (SMGT)	191
11.6. Transgénesis mediante recombinación homologa de células madre embrionarias	193
11.7. Transgénicos mediante transferencia nuclear	194
11.8. Empleo de organismos modificados genéticamente	196
Bibliografía	199

Endocrinología. Hipotálamo, Hipófisis y Glándula Pineal

J.S. Vicente Antón¹, M.P. Viudes-de-Castro²

1-Universidad Politécnica de Valencia

2-Instituto Valenciano de Investigaciones Agrarias

Las funciones biológicas requieren tanto la integración de estímulos externos y de señales internas como la respuesta coordinada de los diferentes tejidos y órganos. Los procesos de integración y respuesta se llevan a cabo por dos sistemas de comunicación interna, el sistema nervioso y el endocrino. Los dos sistemas se encuentran relacionados a nivel estructural, químico y funcional:

- El sistema nervioso es responsable de responder con rapidez a los cambios ambientales, y para ello precisa controlar tejidos específicos
- El sistema endocrino, por el contrario, se responsabiliza de los cambios progresivos que tienen lugar tanto como consecuencia del desarrollo del animal como de los inducidos por el ambiente

Un ejemplo es la reproducción, una función compleja que depende de distintos procesos. En el caso de los mamíferos conllevaría la formación y liberación de óvulos por parte del ovario, la receptividad sexual en el momento de la ovulación, el transporte espermático hasta el óvulo, la fecundación y transporte del óvulo fecundado hasta el útero, la implantación del embrión, el mantenimiento de la gestación, el parto, la producción de leche por las glándulas mamarias y el comportamiento maternal. Todos estos procesos han de ser coordinados de tal forma que tengan lugar en el orden y en el momento oportuno. El desarrollo y coordinación de los diferentes procesos y comportamientos que comporta la reproducción está regulado por el sistema neuro-endocrino hipotálamo-hipofisario, que responde a la información que recibe de receptores nerviosos y endocrinos, tanto con arcos reflejos (reflejo de inmovilidad o de amamantamiento) como con la secreción de hormonas que regulan la actividad de diferentes glándulas endocrinas y tejidos (glándula adrenal, gónadas, . . .) que a su vez desencadenarán con sus respuestas modificaciones fisiológicas en diferentes órganos y tejidos (oviducto, útero, . . .).

A continuación describiremos los mecanismos de actuación hormonal, el sistema o eje hipotálamo-hipofisario y por último la actividad de la glándula pineal responsable de los ritmos circadianos y circunuales dependientes de la luz.

1.1. Hormonas, clasificación, mecanismos de acción y control

En muchas ocasiones los productos de secreción de las células, además de tener una actividad endocrina, pueden actuar o desencadenar la producción de factores locales con actividad paracrina y/o autocrina, o exocrina (feromonas). Mientras que la actividad endocrina es producida por una hormona, sustancia segregada por células especializadas, que se vierte al sistema circulatorio provocando una respuesta en aquellas células que disponen de receptores específicos, los Factores locales o reguladores son sustancias segregada por las células, generalmente al fluido intersticial, que desencadenan una respuesta específica en células cercanas (actividad paracrina) o modifican la actividad en la misma célula (actividad endocrina). Por el contrario, cuando las células segregan pequeñas moléculas volátiles que alcanzan la superficie epitelial y desencadenan la respuesta en otros individuos de la misma especie hablamos de una actividad exocrina mediada por feromonas.

Las secreciones endocrinas y exocrinas son secreciones de células especializadas que conforman una glándula.

1.1.1. Clasificación por su Estructura química

1.1.1.1. Aminoácidos modificados, péptidos y proteínas

- **Aminas:** derivadas de aminoácidos. Por ejemplo, epinefrina y norepinefrina que provienen de la fenilalanina (insolubles en lípidos), T3 que se obtiene de la tirosina, o la melatonina del triptófano (ambas solubles en lípidos)
- **Péptidos y proteínas:** como la hormona del crecimiento o la insulina (insoluble en lípidos)

1.1.1.2. Ácidos grasos y lípidos

- **Prostaglandinas:** Eicosanoide derivado del ácido araquidónico (soluble en lípidos)
- **Esteroides:** Hidrocarburos cíclicos derivados del colesterol (soluble en lípidos)

1.1.2. Mecanismos de acción y control hormonal

La actividad endocrina puede ser regulada tanto a nivel de la propia célula secretora como de las células efectoras mediante el control del flujo y transporte sanguíneo y/o la expresión de receptores específicos para hormonas, factores locales o feromonas con efectos estimulantes o inhibitorios.

1.1.2.1. Transporte

Las proteínas transportadoras son principalmente globulinas, que evitan o retrasan que las hormonas sean metabolizadas por el hígado y los riñones, filtradas por los glomérulos renales, permiten que estén a concentraciones superiores a la de su solubilidad en agua, incrementando su vida media y, como se ha comentado, forman parte del sistema de control de su actividad. Se conocen proteínas transportadoras para la insulina, la hormona del crecimiento, ADH y oxitocina (péptidos y proteínas), proteínas transportadores

para esteroides y hormonas tiroideas, que de lo contrario tan solo el 2% de éstas circularían en su forma libre.

De todos modos gran parte de las hormonas terminan siendo metabolizadas, tan sólo una pequeña parte de ellas son eliminadas cuando acceden a las células en las que desencadenarán su acción. Proteínas y aminos unidas a receptores de membrana son interiorizadas y degradadas. Esteroides y hormonas tiroideas son degradadas después de la unión al complejo receptor a la cromatina.

1.1.2.2. Control celular

Las hormonas desencadenan sus efectos en determinadas células, para ello éstas producen receptores específicos para cada hormona. El número de receptores en las células es variable, dependiendo su número de la concentración de la hormona y del tiempo de exposición.

El número de receptores presentes en una célula determina la intensidad del efecto que causará la hormona. No obstante, se requiere una baja concentración de la hormona para conseguir la máxima respuesta ya que ésta se consigue con tan solo el 2-3% de los receptores ocupados.

1.1.2.3. Mecanismos de acción celular

La estructura química de las hormonas determina el mecanismo celular. Algunos aminoácidos modificados (catecolaminas), péptidos y proteínas que no pueden atravesar la membrana celular, y excepcionalmente los eicosanoides (prostaglandinas), se unen a receptores en la superficie de las membranas y actúan vía segundo mensajero para amplificar la respuesta. En general, la fosforilación de las proteínas (enzimas) producida por el sistema de segundos mensajeros desencadena una respuesta metabólica concreta. Así, cuando una hormona actúa sobre su receptor activa una proteína G que a su vez, en general, activa la enzima:

- Adenilato ciclasa que produce AMPc y éste la proteína kinasa A (PKA)
- Guanilato ciclasa que produce GMPc y el resultado es la activación de la proteína kinasa C (PKC), aunque depende del nivel de calcio
- Fosfodiesterasa que produce IP3 y/o DAG, estos actúan respectivamente sobre el retículo endoplasmático aumentando el nivel de calcio y dando lugar a la proteína Kinasa C (PKC)

Además, las hormonas pueden activar los canales de calcio, y la entrada del Ca⁺⁺ inducir la formación de IP3, la activación de proteínas G, la formación de GMPc o unirse a la calmodulina activando otra kinasa como es la calciocalmodulina kinasa.

Esteroides y hormonas tiroideas se unen a receptores en el citoplasma o en el núcleo, formando un complejo activo que se situará sobre una secuencia concreta de nucleótidos (HREs) para activar o suprimir la expresión de genes específicos. Esta vía conlleva efectos de larga duración.

1.1.2.4. Control de la secreción. Retroalimentación. Feedback

Gran parte de las glándulas endocrinas están organizadas en bucles jerárquicos simples o complejos que permiten modular las respuestas. La respuesta endocrina se regula por retroalimentación, casi siempre negativa (Ejemplo regulación actividad tiroidea). Sin embargo, existen ejemplos de retroalimentación positiva cuando se requiere una respuesta mayor o más rápida. Por ejemplo, la ovulación.

1.2. Eje Hipotálamo-Hipófisis

1.2.1. Hipotálamo

1.2.1.1. Funciones biológicas y dominios del Hipotálamo

El hipotálamo está involucrado en la regulación de las funciones endocrinas, del sistema nervioso autónomo y de comportamientos que afectan a la secreción de hormonas de la glándula pituitaria (hipófisis), homeostasis, ingesta de alimentos y agua, regulación circadiana, el comportamiento sexual y la reproducción o a las respuestas emocionales. Está estructurado en dominios que pueden ser asociados con estas funciones:

- **Núcleos laterales:** se relacionan con el apetito
- **Núcleo supraóptico:** produce hormona antidiurética (ADH)
- **Núcleo paraventricular:** produce oxitocina y regula la temperatura corporal
- **Núcleo hipotalámico anterior:** centro de la sed
- **Núcleo supraquiasmático:** regulación de los ritmos circadianos
- **Núcleo ventromedial:** centro de la saciedad
- **Núcleo arcuato:** interviene en la conducta emocional y en la actividad endócrina (GHRH, GHIH, PIH, PRH, TRH, GnRH y POMC)

1.2.1.2. Hormonas hipotálamicas

A continuación resumiremos algunos de los productos de secreción de las neuronas hipotálamicas con carácter endocrino.

Orexinas (Hipocretina 1 y 2). Los cuerpos celulares de las neuronas que expresan orexina se encuentran en los núcleos lateral y posterior. La proyección de sus axones hacia diversas áreas cerebrales y la presencia de receptores en todo el sistema nervioso central, sugieren un papel importante en la regulación de la conducta alimentaria (estimulador). Además, las orexinas desempeñan un papel secundario en la regulación de los ciclos de vigilia-sueño.

MCH (hormona concentradora de melanina), se expresa exclusivamente en los núcleos lateral del hipotálamo y zona incerta del subtálamo. Es un importante orexigénico (estimulante del apetito). Es por tanto una hormona que modula el comportamiento de alimentación y el gasto energético, además, participa en los trastornos emocionales como ansiedad y depresión. Recientemente, también asociada a

la regulación de la vigilia y el sueño. Es posible encontrar receptores para MCH en el tejido adiposo, los intestinos, en linfocitos y en la hipófisis.

Neuropeptido Y (NPY), sus niveles de expresión más elevados se encuentran en el arcuate nucleus (ARC). NPY es un potente factor orexigénico. Se co-expresa con otro neuropéptido orexigénico, el AgRP. NPY es también uno de los neuropéptidos hipotalámicos que regula los efectos de la leptina sobre el balance energético.

Hormonas y Factores de liberación e inhibición que regulan o contribuyen a la actividad de la hipófisis, producidas por los núcleos paraventricular, supraóptico y arcuato, son responsables de la actividad de los lóbulos posterior y anterior de la hipófisis. Así, producen hormonas que se segregan en el lóbulo posterior o neurohipofisis (vasopresina y oxitocina) y factores de regulación del lóbulo anterior o adenohipofisis como los factores de liberación e inhibición de la hormona de crecimiento (GHRH y GHIH-somatostatina-), de la prolactina (PRH y PIH -dopamina-), de la Tirotropina (TRH y TIH-somatostatina-), factores de liberación de la gonadotropinas (GnRH) y de la corticotropina (CRH).

1.2.2. Hipófisis (Glándula Pituitaria)

La Hipófisis está situada debajo del hipotálamo y alojada en la silla turca del hueso esfenoides. Está conectada al Hipotálamo por el tallo hipofisario que contiene axones neuronales y vasos sanguíneos. En la hipófisis pueden distinguirse los lóbulos posterior y anterior (neurohipófisis y adenohipófisis) y la pars intermedia.

1.2.2.1. Neurohipófisis

Constituida por los axones de las neuronas de los núcleos paraventricular y supraóptico que vierten sus hormonas en el lóbulo posterior de la hipófisis. Las principales hormonas segregadas son dos nonapéptidos, la vasopresina (ADH) y la oxitocina. Las dos se segregan como prohormonas y son procesadas en su transporte por el axón mediante neurofisinas.

Vasopresina: se conoce como la hormona antidiurética (ADH), ya que es el principal regulador de la osmolaridad plasmática. La secreción de vasopresina está regulada en el hipotálamo por osmorreceptores que detectan la concentración de sodio y el volumen sanguíneo. Actúa sobre el tubo distal y los tubos colectores renales provocando un aumento de la reabsorción de agua, y desencadenando una vasoconstricción sobre el músculo liso.

Oxitocina: provoca la contracción de las células mioepiteliales, sus principales efectos son:

- La contracción de los alveolos y conductos mamarios, lo que induce a la eyeción de la leche
- La estimulación de la contracción del músculo liso uterino en el coito (transporte espermático) y en el parto
- La contracción de las células del músculo liso de los conductos deferentes, por lo tanto impulsa el esperma hacia la uretra (eyaculación)
- Afecta también a la actividad del núcleo cerebral accumbens y a la amígdala, por lo que interviene en la sociabilidad

1.2.2.2. Adenohipófisis

Produce hormonas peptídicas y glicoproteicas reguladas por el núcleo arcuato del hipotálamo.

Hormona de Crecimiento (GH), promueve el crecimiento de los tejidos mediante estimulación en el hígado de la secreción del factor de crecimiento IGF-I, conocido como somatomedina. La IGF-I actúa directamente favoreciendo la gluconeogénesis y la lipólisis para incrementar el suministro de energía y aumentar la absorción de aminoácidos que se utilizan en la síntesis de proteínas.

Prolactina, estructuralmente similar a la hormona de crecimiento y a los lactógenos placentarios. Aumenta su secreción durante la gestación, promoviendo el desarrollo mamario, la síntesis de leche y el mantenimiento de la actividad luteotrófica. Además tiene efectos antigonadotróficos, reduciendo la secreción de GnRH, contribuye a la regulación del sistema inmune, balance osmótico (estimulando el transporte de aminoácidos a través de la membranas) y angiogénesis.

Tirotropina (TSH), estimula a las células foliculares de la glándula tiroidea, aumentando la captación de yodo y su incorporación a la tirosina, para que produzca la tiroglobulina (precursor hormonal) a partir del cual se sintetizan las tironinas T3 y T4. La tiroglobulina producida y almacenada en el lumen de los folículos contiene mono-yodotirosina (MIT) y di-yodotirosina (DIT) que será procesada en los tirocitos a T3 y T4 para su secreción. La hormona activa es la T3 (tri-yodotiroxina), que atraviesa la bicapa lipídica hasta los receptores nucleares, provocando un cambio de conformación y estimulando la expresión de genes relacionados con la síntesis de proteínas, que tendrá efectos sobre el crecimiento óseo y muscular, la presión sanguínea y ritmo cardíaco, sobre la reproducción e incluso sobre el desarrollo mental.

Adrenocorticotropina (ACTH), actúa sobre las células de la corteza suprarrenal. En la corteza pueden distinguirse tres zonas: glomerular, fascicular y reticular. En cada una de ellas, a partir de la pregnenolona producen y segregan un esteroide característico. Glucocorticoides en la zona glomerular, mineralocorticoides en la zona fascicular y androstenediona en la zona reticular.

- Los glucocorticoides modulan el metabolismo de los carbohidratos, el más importante, el cortisol favorece la producción de glucosa mediante glucogenolisis y proteólisis en el tejido muscular, lipólisis y liberación de ácidos grasos en el tejido adiposo y estimulando los procesos de gluconeogénesis en el hígado. Bloquean la síntesis de colágeno en los tejidos conjuntivo, cartilaginoso y óseo, favorecen la desmineralización ósea, la eliminación de agua (diuréticos) y dificultan la reabsorción de calcio intestinal. Además estas hormonas son inmunosupresoras, (reducen el número de linfocitos T) y anti-inflamatorias ya que reducen la producción de ácido arquidónico, precursor de las prostaglandinas
- Los mineralocorticoides, principalmente aldosterona, favorecen la reabsorción de sodio en los túbulos corticales de los riñones, en las glándulas sudoríparas y salivares y en el estómago e intestino grueso. Esta acción viene acompañada de procesos pasivos de reabsorción de Cl⁻, agua y eliminación de potasio e ión hidrógeno en los túbulos medulares del riñón

En el feto, la ACTH estimula la corteza suprarrenal para sintetizar la dehidroepiandrosterona (DHEA-S), lo que desencadenará el parto.

Gonadotropinas (FSH y LH), dos glicoproteínas heterodímeras (alfa:beta) cuya actividad biológica es determinada por la subunidad beta.

- **Hormona folículo estimulante (FSH)** estimula el crecimiento y desarrollo folicular, la espermatogénesis y la actividad esteroidogénica (Estrógenos, fundamentalmente 17beta-estradiol). El 17beta-estradiol folicular desencadena el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios, el comportamiento sexual, favorece la absorción de calcio y la osificación, en general, promueve los procesos anabólicos y de crecimiento. Mientras que en el testículo el 17beta-estradiol producido por las células de Sertoli favorece el proceso de la espermatogénesis
- **Hormona luteinizante (LH)**: induce en los folículos la capacitación de los ovocitos, la ovulación y el desarrollo y mantenimiento del cuerpo lúteo responsable de la producción de progesterona, estimula en las células de Leydig la secreción de testosterona. La progesterona actúa junto a los estrógenos en el patrón de comportamiento sexual, prepara el útero para la implantación y gestación (activa la expresión de proteínas de adhesión, factores de crecimiento y angiogénicos), desarrolla los alveolos en la glándula mamaria o bloquea la descarga ovulante de LH. La testosterona, al igual que estrógenos, desencadena el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios, el comportamiento sexual, favorece la absorción de calcio y la osificación; en general, promueve los procesos anabólicos y de crecimiento

La secreción de la FSH y LH es regulada por otras hormonas no hipotalámicas como por ejemplo la activina, inhibina, la leptina o la IGF-I. En el caso de leptina, ésta será un indicador de la condición corporal e influirá tanto sobre las secreciones de GnRH como de las propias gonadotropinas, afectando tanto al inicio de la pubertad como al normal desarrollo del ciclo sexual.

1.2.2.3. Pars intermedia

POMC-Melanotropinas y endorfinas, se produce en la hipófisis (adenohipófisis y pars intermedia) y también en el núcleo arcuato del hipotálamo. En el cerebro, las neuronas que responden a los péptidos derivados de POMC (denominados neuronas POMCm) son críticas en la regulación del apetito y el balance energético y la conducta sexual. Los péptidos POMC son las melanotropinas alfa-MSH, alfa-MSH y alfa-MSH.

Los péptidos o productos POMC pueden ser procesados en las pars intermedia, al igual que en otras zonas del sistema nervioso, para dar lugar a endorfinas y encefalinas (péptidos opioides).

1.3. Glándula Pineal

Sintetiza y segrega melatonina durante la noche. La luz captada por la retina estimula el núcleo supraquiasmático del hipotálamo (coordinador del reloj biológico). Los axones de estas neuronas descienden por la médula espinal hasta llegar a las neuronas del ganglio cervical, que a su vez ascienden hacia la glándula pineal, que transforma el fotoperíodo en una señal química (melatonina) que modula los ritmos circadianos, la función reproductiva (antigonadotrófica, estacionalidad reproductiva) y el sueño (reduce la actividad metabólica, disminuye la temperatura).

El precursor de la melatonina es la serotonina, un neurotransmisor que se obtiene del triptófano. En la glándula pineal, la serotonina es acetilada y metilada para producir melatonina. La secreción de la melatonina es una consecuencia de la actividad de la enzima serotonina N-acetiltransferasa (NAT). Ésta es baja durante el día y se incrementa durante la noche (en oscuridad).

La mayor densidad de receptores para la melatonina se ha encontrado en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo y en la adenohipófisis.

Bibliografía

- [1] Barb CR, Kraeling RR. Role of leptin in the regulation of gonadotropin secretion in farm animals. *Anim. Reprod. Sci.* 2004;82-83;155-167.
- [2] Hafez B, Hafez E.S.E. *Reproduction in farm animals 7th revised edition*. Ed. Blackwell Pub. 2000
- [3] Ng Y, Wolfe A, Novaira HJ, Radovick S. Estrogen regulation of gene expression in GnRH neurons. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2009;303;25-33.
- [4] Parvizi N. Neuroendocrine regulation of gonadotropins in the male and the female. *Animal Reproduction Science* 2000;60-61; 31-47.
- [5] Pawson AJ, McNeilly AS. The pituitary effects of GnRH. *Animal Reproduction Science*. 2005;88;75-94.
- [6] Vinson GP. The adrenal cortex and life. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2009;300;2-6.
- [7] <http://themedicalbiochemistrypage.org/peptide-hormones.html>
- [8] <http://themedicalbiochemistrypage.org/steroid-hormones.html>
- [9] <http://www.endotext.org/neuroendo/neuroendo15/ch01s02.html>

Foliculogénesis y Ovogénesis

J.S. Vicente, F. Marco-Jiménez

Universidad Politécnica de Valencia

2.1. Introducción

El ovario de los mamíferos almacena los ovocitos formados durante la etapa prenatal, promoviendo, a partir de la pubertad, su desarrollo en oleadas y enmarcadas, en general, en ciclos regulares. Este proceso comprende la proliferación y diferenciación de las células foliculares, y el crecimiento, la maduración y la liberación del ovocito fecundable. Además el ovario asegurará la preparación del oviducto y útero en el que tendrán lugar la fecundación y la implantación del óvulo fecundado, mediante la transformación del folículo ovulado en cuerpo lúteo. Si la fecundación o la implantación no tienen lugar, la regresión del cuerpo lúteo permitirá que una nueva fase folicular concluya con la ovulación.

2.2. Desarrollo folicular y ovocitario

La foliculogénesis se caracteriza por el desarrollo de una población folicular de la que finalmente un número limitado de ellos alcanzan el estadio ulterior de desarrollo y la subsiguiente ovulación. En general, este proceso en la especie humana, equina o en la bovina permitiría la ovulación, en general, de un sólo folículo, en la ovina y caprina podrían llegar a ovular entre 2 y 4 folículos, o en el ratón, en el conejo y en el porcino, el número de folículos ovulados sería mayor y variable (6 a 23).

El número de folículos que se desarrollan en el ovario y que llegan a ovular está estrictamente controlado y se relaciona directamente con la prolificidad. El conocimiento y control de los mecanismos que regulan el desarrollo folicular y su culminación resultan extremadamente importantes con el objetivo de mejorar la eficacia reproductiva de las especies. Por ejemplo, permitir una mejor sincronización de las hembras para incrementar la eficacia de la inseminación, mejorar los rendimientos de los programas de superovulación o de maduración *in vitro* de ovocitos ligados a la producción embrionaria *in vivo* e *in vitro*.

2.2.1. Dinámica folicular

En general, el córtex ovárico dispondrá de una gran población folicular de reserva (folículos primordiales) y de unos pocos folículos en crecimiento y maduración (preantrales y antrales).

2.2.1.1. Características de los folículos ováricos

La población de folículos puede ser clasificada tanto por criterios morfológicos o estructurales (el tamaño, número de células de la granulosa, presencia o ausencia de antro, número de capas celulares) y por criterios funcionales de crecimiento. En general podríamos clasificar los folículos ováricos en quiescentes (primordiales) y en desarrollo (preantrales y antrales).

Folículos primordiales

Un folículo primordial consta de una ovocito en estadio de diplotene asociado a una capa de células somáticas y rodeado por una lámina basal. Estos folículos son los más numerosos en el ovario y constituyen la población folicular de reserva. Esta población es muy variable entre razas o estirpes y disminuye considerablemente con la edad (desde 1 millón en la mujer hasta los 160.000 de una oveja o los 20.000 en una rata). Así a los 45 años de edad una mujer puede disponer de una población folicular 1500 a 24.000 o una oveja a los 2 años de edad entre 20.000 y 80.000. Se suele asumir su quiescencia y constituyen, como se ha mencionado anteriormente, la reserva folicular de la que van a surgir el resto de los folículos.

Folículos preantrales (primarios y secundarios)

El ovocito está rodeado de una (primarios) o más capas de células de la granulosa (secundarios), lámina basal y una capa de células teca. En esta etapa se inicia y completa la formación de la zona pelúcida y aparecen los primeros indicios de los gránulos corticales. Presenta una moderada capacidad transcripcional.

Folículos antrales (terciarios y preovulatorios o de Graff)

Se caracterizan por:

- El desarrollo y expansión de la cavidad antral definida, de dentro a fuera, por las capas celulares de la granulosa y de la teca interna y externa, las dos primeras separadas por la lámina basal
- Una elevada tasa inicial de proliferación de las células de la granulosa que desemboca en su diferenciación (elevada actividad aromatasa-estrógenos)
- El ovocito es rodeado exteriormente por las células del cúmulo e interiormente por las células de la corona radiata
- Desarrollo de una red vascular que atraviesa las capas celulares de la teca

Las comunicaciones entre grupos celulares se aseguran por uniones estrechas y las células de la granulosa más periféricas disponen de prolongaciones que se apoyan en la lámina basal. En este grupo (folículos antrales) se pueden diferenciar tres tipos de folículos en función de su sensibilidad y respuesta a las gonadotropinas:

- los que responden a las gonadotropina aunque no son inicialmente necesarias para su desarrollo con elevada capacidad proliferativa de las células de la granulosa
- los dependientes de las gonadotropinas que incrementan su actividad endocrina, sensibilidad a las gonadotropinas, tamaño del antro y vascularización

Para seguir leyendo haga click aquí