

BIOQUIMICA DE LA CONCEPCIÓN

I. Aspectos Generales

Gerardo Alberto Mora L.*

Resumen

En forma general, se revisan los procesos bioquímicos relacionados con la concepción, desde la llegada de los espermatozoides al cuello uterino, hasta el momento de la fusión de las membranas de los dos gametos. Se discuten los problemas que deben superar los espermatozoides durante su trayecto hacia el óvulo, incluyendo las características del medio que les rodea, la preparación de los gametos para unirse y los datos bioquímicos de la fertilización en sí.

Introducción

El desarrollo de los anticonceptivos químicos de tipo esteroide es una de las partes más interesantes de la historia de la química medicinal (3, 5). Este desarrollo, sin embargo, no pudo haberse dado sin el conocimiento previo de una serie de procesos fisiológicos y bioquímicos relacionados con el fenómeno de la concepción.

La magnitud de la empresa puede ponerse en perspectiva con la lectura del libro de Pincus (14), uno de los pioneros en el área de control de la fecundidad.

Después de la aparición de "la píldora", otros métodos químicos de control de la (fecundidad) han ido apareciendo en el mercado y muchos otros se encuentran en etapa de investigación. Entre ellos se puede mencionar los DIUS, los análogos de las prostaglandinas y de la hormona de liberación, de la hormona luteinizante (LH-RH), métodos inmunológicos y varios métodos de control a nivel masculino, entre otros (1).

Las posibilidades que se nos presentan son muchas y muy variadas y su número aumenta conforme se conoce más sobre los procesos biológicos que participan desde que se deposita el semen en la cavidad vaginal, hasta el momento mismo en que el espermatozoide logra atravesar la membrana vitelina y el huevo fecundado se implanta en el tejido endometrial.

El propósito de esta revisión es poner en relieve esos procesos, especialmente desde el punto de vista bioquímico, en el entendido de que, cuanto mejor conozcamos lo que se pretende controlar, mejor comprenderemos la acción de las sustancias que se utilizan con ese fin.

Problemas de transporte

Una vez realizado el acto sexual, los espermatozoides deben enfrentar una serie de problemas relacionados con el transporte, desde el coágulo seminal eyaculado dentro de la cavidad vaginal, hasta el sitio en el oviducto donde se encuentra el óvulo en espera del momento de la fecundación.

*Facultad de Farmacia, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica.

Esta travesía no es simple, sino todo lo contrario. Estudios del movimiento de espermatozoides dentro del tracto reproductor femenino no parecen indicar que haya una orientación quimiotáctica hacia el óvulo o hacia ningún otro punto del aparato genital. Sin embargo, está claramente establecido que pocos minutos después, y fuera de todo cálculo establecido en base a la movilidad y velocidad máxima de los espermatozoides *in vitro*, éstos logran llegar hasta el óvulo (6).

Lo que se podría considerar como la primera etapa, esto es, la llegada de los espermatozoides al cuello uterino, constituyó una incógnita durante mucho tiempo. Se llegó a considerar posible que una presión negativa, desarrollada durante el orgasmo, fuera capaz de acercar el cuello uterino hacia el eyaculado y facilitar de esta manera el contacto directo entre ambos. La teoría aceptada en la actualidad sugiere una serie de contracciones vaginales y movimientos espasmódicos, causados por estimulación del clítoris durante la relación sexual, que logran transportar el semen hasta el cuello (19). Una vez allí, la travesía comienza a ser controlada por una serie de fenómenos bioquímicos cuya modulación puede ser de gran importancia para el control de la fecundidad.

El moco cervical, mediante sus propiedades físicas, químicas e inmunológicas, puede facilitar o impedir el movimiento de los espermatozoides. Estas características, por su parte, están sujetas a control hormonal: la progesterona aumenta la viscosidad del moco, pero los estrógenos la disminuyen. En un punto intermedio del ciclo, el moco alcanza una consistencia acuosa que favorece la movilidad de los espermatozoides (9). Además, en el momento de la ovulación estas secreciones alcanzan el mayor grado de alcalinidad, lo cual ayuda a contrarrestar el efecto (negativo) de la acidez de las secreciones vaginales (6, 19).

A este nivel también los espermatozoides se liberan de la sujeción del coágulo glicoproteico del eyaculado. Esto sucede gracias a la acción principal de varias enzimas que se encuentran en el semen mismo. Se supone que también esas enzimas actúan sobre el moco cervical para facilitar la disminución de la viscosidad (2).

Una segunda etapa podría considerarse como el movimiento desde el cuello hasta las trompas de Falopio. En esta etapa parece haber mecanismos de transporte pasivo que se encargan de ayudar al espermatozoide en su camino, de manera que no tenga que depender únicamente de su capacidad de movilidad. El movimiento parece llevarse a cabo por medio de "canales" formados por hebras de mucoproteínas (9).

Podemos considerar una tercera etapa en el transporte del espermatozoide a través del oviducto (trompa de Falopio) hasta el punto en que está el óvulo. Es interesante anotar una aparente paradoja: mientras el oviducto conduce al óvulo en una dirección, debe hacerlo en la dirección contraria con el espermatozoide. Es obvio que la sola movilidad del espermatozoide no proporcionaría una explicación satisfactoria. Hay indicaciones de que el espermatozoide puede viajar por una combinación de sacudidas ciliares, contracciones antiperistálticas y movimiento flagelar (9).

El tejido ciliar está controlado por un balance hormonal: los estrógenos inician la formación de los cilios y la progesterona causa un aumento en las sacudidas además de regresión (9).

Dado que el tejido muscular del tracto genital femenino está bajo control adrenérgico y la movilidad se ve aumentada por la acción de la oxitocina, se ha sugerido que la estimulación de los senos en el juego sexual previo al coito puede causar una liberación refleja de la hormona, lo cual facilita el movimiento de los espermatozoides (6).

También se ha sugerido un papel para las prostaglandinas en este proceso, pero el panorama aún no está claro en cuanto a cuál es ese papel.

En este punto, es interesante considerar la situación en cuanto al costo numérico del avance descrito. Según Singer y Hilgerd lo exponen en su libro *The Biology of People* (18) aproximadamente sólo un millón de los espermatozoides depositados en la vagina logra llegar al cuello uterino. De éstos, sólo unos pocos miles alcanzan la unión entre el útero y las trompas de Falopio y únicamente unos cuantos cientos llegan a las cercanías del óvulo. Finalmente, no basta el haber llegado hasta aquí. Esta es una condición necesaria, pero no suficiente: el espermatozoide también debe estar “capacitado” para hacer la entrada triunfal.

La capacitación

Al abandonar el tracto genital masculino, los espermatozoides no se encuentran funcionalmente maduros y hay algunos cambios, bioquímicos y estructurales, que deben ocurrir antes de que la capacidad fertilizante se pueda alcanzar. A este proceso se le llama “capacitación”.

Mediante varios mecanismos que entre otros, involucran la remoción de un factor de descapacitación, la membrana acrosómica se vuelve frágil y permeable, permitiendo que ocurra la reacción acrosómica (9, 14).

Se ha observado que la capacitación se encuentra relacionada con el nivel AMP cíclico y aparentemente, con un factor, estable al calor, que ha sido aislado del fluido folicular (16).

Entre los efectos de la capacitación se cuentan un aumento en la movilidad en el consumo de oxígeno y en la utilización de glucosa, así como una disminución en la relación ATP/ADP (17).

El control hormonal de este proceso de la capacitación no está claro. Aun cuando está establecido que los estrógenos aumentan la movilidad de los espermatozoides y la progesterona la inhibe, los efectos de la hormona luteinizante y la gonadotropina coriónica humana no están bien definidos.

La reacción acrosómica

El óvulo recién liberado se encuentra rodeado por varios revestimientos que lo protegen (13). En primer lugar se encuentra una capa de células que se desprenden del folículo y que originalmente rodean al oocito (*Cumulus oophorus*). Estas células se encuentran interconectadas por un cemento de ácido hialurónico. Sigue la *corona radiata*, constituida por una capa de células foliculares alargadas, dispuestas en forma radial. Luego sigue una área de mucoproteínas sulfatadas: la zona pelúcida. Finalmente queda la membrana plasmática, también llamada membrana vitelina (13).

Todo lo anterior deja claro que la llegada del espermatozoide hasta la membrana no es simple. Antes de estar en situación de fertilizar el óvulo, el espermatozoide deberá “derribar” esas “murallas” que lo defienden.

Al acercarse al óvulo, la región acrosómica del espermatozoide sufre una serie de transformaciones que, en forma colectiva, reciben el nombre de “reacción acrosómica” (9, 13).

El acrosoma es un paquete de enzimas, semejante a un lisosoma, tanto en contenido enzimático como en características de tinción (9). Estas enzimas son las que ayudan al espermatozoide a llegar hasta el óvulo, a través de los revestimientos. Entre ellas se puede

mencionar a la hialuronidasa, que ayuda a dispersar el *Cumulus oophorus* por su acción en el cemento intracelular. Hay otras enzimas, más específicas, que actúan a diferentes niveles, hasta llegar a la membrana. En el último nivel es aparente que los enlaces de disulfuro juegan un papel importante en la constitución de la zona pelúcida y se cree que es a través del rompimiento de esos enlaces que el espermatozoide logra llegar hasta la membrana vitelina (9).

Al llegar a este punto, las dos células unen sus membranas; la cabeza del espermatozoide se transforma en el pronúcleo masculino, que se une con el pronúcleo femenino y, después de aparearse los cromosomas homólogos, la fertilización se ha completado.

Pero la fertilización se lleva a cabo por un solo espermatozoide, aún cuando son varios cientos los que llegan hasta el óvulo y de hecho todos contribuyen a dispersar los revestimientos del mismo. El óvulo aporta 23 cromosomas y un espermatozoide aporta los otros 23.

Debe haber algún mecanismo que asegure que el número de cromosomas sea 46 y no más. Esto es, debe evitarse la poliespermia.

Las reacciones cortical y zonal

Poco después que el primer espermatozoide ha logrado penetrar en el óvulo, se desencadena una serie de cambios en el óvulo mismo que evitan que otros espermatozoides también lo penetren.

Lo primero que ocurre es la aparición y rompimiento de gránulos corticales, asociados con la membrana vitelina. A esto se le llama la reacción cortical (7, 20). Concomitantemente se libera una proteasa, semejante a la tripsina, que rompe los enlaces entre los espermatozoides y el óvulo fecundado (huevo). Esta proteasa actúa a nivel de la zona pelúcida y su efecto se conoce como la reacción zonal (8, 12).

Después de esta reacción, el huevo forma una membrana de fertilización que básicamente se trata de glicoproteínas, a la que se le depositan colágeno y elastina entre otras proteínas (10).

Después de la fertilización

La fertilización es el comienzo de una serie de transformaciones que culminará con el nacimiento de un nuevo ser. Es obvio que tiene que iniciarse una serie de cambios metabólicos que permita la actividad necesaria para producir la nueva vida. La mayor parte de los estudios realizados en este campo se ha llevado a cabo en huevos del erizo de mar.

Los resultados obtenidos parecen indicar que con la fertilización hay un cambio, de una semilataencia en la que hay poco consumo de glucosa y la energía se obtiene principalmente a partir de piruvato y oxalato (9), a otro estado en donde el metabolismo oxidativo de la glucosa se convierte en la principal fuente de energía (15).

Hay un aumento en la síntesis de proteínas (4), aparentemente asociado a un aumento en la capacidad de formar el complejo ternario ribosoma-m-RNA-tRNA (11), pero que no depende, en los primeros momentos, de la formación de mRNA nuevo, sino del contenido en el óvulo.

Los procesos que ocurren en el juego no están claros y los resultados parecen variar cuando los estudios se llevan a cabo con diferentes especies (conejo, ratón o erizo de mar). Sin embargo, el panorama como se ha descrito presenta muchos puntos que se pueden considerar vulnerables y que de hecho han sido estudiados, parcialmente, con el fin de lograr un control de la fertilización (14).

En números próximos analizaremos de nuevo el recorrido, punto por punto, y veremos específicamente cada una de las diferentes etapas que ahora se han cubierto en forma general.

ABSTRACT

A general review is made of the biochemical processes related to conception, from the arrival of the spermatozoa to the cervix up to the moment when the membranes of the gametes fuse. The problems presented to the sperm during this ascent are discussed, including the external characteristics that surround them, biochemical data of the preparation of the gametes for fusion and the actual fertilization process itself.

BIBLIOGRAFIA

1. Bell, M.R.; Christiansen, R-G y Schane; Jr., H.P. Chemical control of fertility, *Ann. Rep. Med. Chem.* 1979; 14:169—175.
2. Blandau, R.J. y Moghissi, K. (Eds.). *The Biology of the Cervix*, University of Chicago, Chicago, 1973.
3. Dorfman, R. I. Agents affecting fertility, *In: Wolf, M. E. (Ed.), Burger's Medicinal Chemistry*. John Wiley & Sons, New York, 1979; 941—1033.
4. Epel, D. Protein synthesis in the sea urchin eggs: a "late" response to fertilization, *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.* 1967; 57:899—906.
5. Fullerton, D.S. Steroids and therapeutically related compounds, *In: Wilson, C.O., Gisvold, O. y Doerge, R.F. (Eds.). Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry*, 7a edición, J.B. Lippincott Co., Filadelfia, 1977; 731-776.
6. Guyton, A.C. *Textbook of Medical Physiology*, 4a edición, W.B. Saunders Co., Filadelfia, 1971; 947.
7. Gwatkin, R.B.L.; Williams, D.T.; Hartmann, J.F. y Kniazuk, M. The zona reaction of hamster and mouse eggs: Production *in vitro* by a trypsin-like protease from cortical granules, *J. Reprod. Fertil.* 1973; 32:259—265.
8. Hartmann, J.F. y Gwatkin, R.B.L. Alteration of sites on the mammalian sperm surface following capacitation, *Nature* 1971; 234:479—481.
9. Hudson, B. Biochemical events associated with conception, *Medicinal Chemistry Seminar*, The University of Kansas, 1975.
10. Lallier, R., Effects of various inhibitors of protein crosslinking on the formation of fertilization membrane in sea urchin eggs, *Experientia* 1971; 27:1323—1324.

11. Metafora, S.; Felicetti, L. y Gambino, R. Mechanisms of protein synthesis activation after fertilization of sea urchin eggs, *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.* 1971; 68:600—604.
12. Muchmore, A. V.; Schimke, R.T.; Epel, D. y Weaver, A.M. —1,3— Glucanase of sea urchin eggs: Release from particles at fertilization, *Science* 1969; 163:294—296.
13. Netter, F.H. Reproductive System, *In: Oppenheimer, E. (Ed.). The Ciba Collection of Medical Illustration, Vol. 2, Ciba Pharmaceutical Co., Summit, N.J., 1977; 114—116.*
14. Pincus, G. *The Control of Fertility*, Academic Press, New York, 1965.
15. Quinn, P. y Wales, R.G. Adenosine triphosphate content of pre-implantation mouse embryos, *J. Reprod. Fertil.* 1971;25:133—135.
16. Reyes, A.; Blanco, I.; Rosado, A. y Hicks, J.J. Capacitation *in vitro* of rabbit spermatozoa with cyclic adenosine monophosphate and human follicular fluid, *Fertil. Steril.* 1974; 25:821—824
17. Rogers, B.J. y Morton, B. ATP levels in hamster spermatozoa during capacitation *in vitro*, *Biol. Reprod.* 1973; 9:361—369.
18. Spinger, S. y Hilgard, H. R., *Biology of People*, W. H. Freeman and Co., San Francisco, 1978; 371—372.
19. Starr, C. *Biology Today*, 2a edición, Random House, New York, 1975;974.
20. Vacquier, V.D.; Epel, D. y Douglas, L.A. Sea urchin eggs release protease activity at fertilization *Nature (London)* 1972; 237:34—36.