
¿Cómo nos desarrollamos?

La vida en las diez primeras semanas de gestación

How do we develop?

Life in the first ten weeks of gestation

Jorgelina Barrios-De-Tomasi¹, Laura del Carmen-Sánchez-García¹

RESUMEN

La historia de cada individuo u ontogenia inicia en el acto de la fecundación, momento en el que una célula germinal del padre, el espermatozoide, fecunda una célula germinal de la madre, el óvulo. Sin embargo, para que ocurra este evento deben suceder una serie de procesos que permitan el encuentro entre ambas células. En este artículo se describen los eventos más relevantes para que este proceso suceda y se describen a su vez los eventos subsecuentes hasta el periodo de organogénesis. Las diez primeras semanas de vida, desde la fecundación hasta la formación de órganos y sistemas.

Palabras clave: Fertilización; Desarrollo Embionario; Óvulo

ABSTRACT

The story of each individual or ontogeny begins in the act of fertilization, when a germinal cell of the father, the spermatozoon, fertilizes a germinal cell of the mother, the ovum. However, for this event to occur, a series of processes must take place that allow both cells to meet. This article describes the most relevant events for this process to take place and describes the subsequent events up to the organogenesis period. The first ten weeks of life, from fertilization to the formation of organs and systems.

Keywords: Fertilization; Embryonic Development; Ovum

¹ División de Ciencias de la Salud. Universidad de Quintana Roo. México.

Correspondencia: Jorgelina Barrios-De-Tomasi.

Correo electrónico: jorgelina@uqroo.edu.mx

Recibido: 24 de abril de 2019.

Aceptado: 23 de mayo de 2019.

INTRODUCCIÓN

Una de las características que permiten a un óvulo ser fecundado por un espermatozoide, es que ambas células alcancen un grado de madurez. La madurez en el óvulo es un proceso que sucede dentro del ovario durante la foliculogénesis, donde las células de la granulosa y de la teca, que rodean al ovocito o futuro óvulo, lo nutren y le dan soporte metabólico. Sin embargo, un evento que indica que un ovocito podrá ser fecundado, se da en el momento de la ovulación. La ovulación es la extrusión física del ovocito para transformarse en óvulo. Este evento reinicia la primera división meiótica en el óvulo, el cual se encontraba en periodo latente en el diploteno de la profase I de la meiosis I⁽¹⁾.

La reanudación de la meiosis se caracteriza morfológicamente por la ruptura de la envoltura nuclear del ovocito, término conocido como “la ruptura de la vesícula germinal”. Diversos estudios demuestran que el arresto meiótico del ovocito es regulado por dos segundos mensajeros: el adenosín monofosfato cíclico (AMPc) y el guanosín monofosfato cíclico (GMPc). Los niveles elevados de AMPc dentro del ovocito mantienen el arresto meiótico. Mientras que un aumento de GMPc por las células de la granulosa circundantes es necesario para mantener los niveles elevados de AMPc. El ovocito tiene la capacidad de orquestrar la síntesis de GMPc en la granulosa circundante así como la autoproducción de AMPc para mantener el arresto meiótico hasta el momento de la ovulación⁽¹⁾. Posteriormente, la ovulación que ocurre bajo la influencia de un pico de secreción de la hormona Luteinizante (LH) en el medio ciclo, disminuye la concentración de ambos mensajeros, reiniciando la meiosis I⁽¹⁾.

Una vez que el ovocito ha sido liberado del ovario, debe ser fertilizado antes de las 24 horas o de lo contrario degenera y es reabsorbido por las células vecinas. Unas horas después de la ovulación, el óvulo entra a la meiosis II (sin pasar por una fase S) y se detiene en la metafase II de la segunda división meiótica (MII), y esta característica indica que el óvulo está listo para ser fecundado, y permanece en tal estado de latencia hasta el momento de ser fecundado por un espermatozoide⁽²⁾.

Un óvulo que se encuentra detenido en la metafase de la segunda división meiótica es fácil de reconocer, ya que no presenta un núcleo visible y muestra un cuerpo polar. Cualquier óvulo que se encuentre en otra fase de la división (es decir en la interfase, profase, anafase o telofase) no podrá ser fecundado. Este evento es empleado para identificar los posibles óvulos para ser fecundados en los laboratorios de reproducción asistida, debido a que ambas estructuras son visibles (núcleo y cuerpo polar) con el microscopio óptico a baja magnificación.

Por otra parte, los espermatozoides en un eyaculado fresco, no han adquirido la motilidad progresiva ni la habilidad para fecundar. A pesar que la formación y diferenciación de los espermatozoides es un evento dependiente de andrógenos en el testículo, los

espermatozoides alcanzan su madurez y su habilidad para fecundar dentro del sistema reproductor femenino. Dos características son relevantes para que un espermatozoide pueda alcanzar y fecundar un óvulo: 1) que el espermatozoide tenga una movilidad progresiva, es decir en línea recta; y 2) la capacitación espermática, que es un periodo de acondicionamiento dentro del aparato genital femenino, que incluye diversos eventos bioquímicos y fisiológicos a nivel molecular dentro del espermatozoide. Estos eventos incluyen, cambios en las propiedades de la membrana, cambios en las concentraciones intracelulares de iones, cambios en la actividad enzimática, modificación de proteínas, entre otros (para una revisión más profunda de la temática consulte la referencia 3). Por lo que un espermatozoide que no esté capacitado o sea inmóvil perderá su capacidad de fecundar.

Entre el 1-5% de los espermatozoides depositados en la vagina entran en el cuello uterino, donde pueden sobrevivir por varias horas⁽⁴⁾. El flagelo, es una estructura que impulsa al espermatozoide atraído por los fluidos secretados por el óvulo en el momento de la ovulación, hasta llegar a las trompas, donde acontece ese evento tan especial que es la fusión de ambas células. En los últimos años se ha descrito que el proceso para que un espermatozoide llegue a un óvulo no es azaroso; sino que se requieren de tres mecanismos que guían al espermatozoide: 1) termotaxis: nado hacia un gradiente de temperatura, 2) reotaxis, nado en contra de la corriente de un fluido, y; 3) quimiotaxis, nado hacia un gradiente de concentración química, principalmente progesterona. Muchos aspectos de este evento aún están por ser descritos, sin embargo, es probable que estén involucrados receptores similares a los receptores del gusto en la membrana de los espermatozoides⁽⁵⁾.

La fecundación paso a paso

La fecundación es el proceso mediante el cual un espermatozoide penetra un óvulo, el cual ha sido ampliamente estudiado e incluye las siguientes etapas⁽⁶⁾:

- 1) Penetración de la corona radiada; es decir, de un grupo de células dedicadas a proteger y nutrir al óvulo, por lo que el espermatozoide debe abrirse camino entre ellas.
- 2) Penetración de la zona pelúcida, formada por una capa glicoproteica gruesa que recubre al óvulo y es altamente específica para cada especie; de tal manera que un espermatozoide humano sólo reconoce a un óvulo humano. La zona pelúcida tiene un papel importante, en el espermatozoide lleva a cabo una reacción acrosomal, la cual es la liberación de ciertas enzimas que le permiten atravesar la corona radiada y degradar la zona pelúcida, y abrirse paso hasta llegar a la membrana del óvulo. Este proceso ha sido descrito últimamente como un evento dependiente de Zinc⁽⁷⁾.
- 3) Fusión de la membrana del óvulo y de la membrana del espermatozoide.

- 4) Reacciones corticales y de zona: cuando ocurre la fusión de las membranas, el óvulo libera una serie de enzimas que endurecen a la zona pelúcida, al endurecer la zona se evita que otro espermatozoide penetre el óvulo, evitando de esta manera lo que se le conoce como la polispermia o la fecundación de dos o más espermatozoides en un óvulo. Este evento se encuentra descrito de manera extensa por Avella MA et al ⁽⁸⁾.
- 5) Reanudación de la segunda división meiótica del óvulo: es en este momento cuando el óvulo termina su división meiótica o meiosis y se da la formación del segundo cuerpo polar ⁽⁹⁾.
- 6) Activación metabólica del cigoto ⁽¹⁰⁾.
- 7) Re-establecimiento del número diploide: por el cual se establece el número total de cromosomas. Como los gametos tienen la mitad de la información genética después de la meiosis, en la fecundación se restablece el número normal de cromosomas (23 cromosomas de la mamá, 23 cromosomas del papá, para un total de 46 cromosomas).
- 8) Determinación del sexo genético del embrión. Si el espermatozoide que fecundó el óvulo tiene un cromosoma X, el sexo del embrión será femenino, por el contrario, si el cromosoma es Y, entonces el sexo será masculino.
- 9) Comienzo de la segmentación o de las divisiones celulares (mitosis) ⁽⁶⁾.

Periodo embrionario

Veinticuatro horas después de haber sido fecundado, el óvulo recibe el nombre de cigoto y se caracteriza por ser una célula con presencia de dos pronúcleos en su interior (un núcleo del óvulo, y otro del espermatozoide) y dos cuerpos polares, hecho que ha permitido identificar los óvulos fecundados en los laboratorios de reproducción asistida. En este momento inicia la segmentación, es decir, la división celular por mitosis, pasando así de ser un cigoto a tener dos células, luego cuatro y así hasta contar con alrededor de 16 células, etapa que se conoce como mórula, debido a la semejanza del embrión con una zarzamora. ⁽¹¹⁾ Posteriormente, mientras el cigoto avanza lentamente en el oviducto o trompas de Falopio de la madre, las células empiezan a diferenciarse en la siguiente etapa llamada blástula, durante la cual, el embrión tiene en su interior dos tipos de células: un grupo que dará origen a la totalidad del embrión, llamada masa celular interna o embrioblasto y otro conjunto de células epiteliales que rodea al embrión llamado trofoblasto (trofo=nutrición), que dará origen, más adelante, a una parte de la placenta. Ambos grupos celulares se encuentran separados por un espacio o cavidad con líquido llamada trofocele. A este estadio se le conoce como blástula y al embrión se le llama blastocisto ⁽¹²⁾.

Entre los días 5 y 6, el blastocisto habrá recorrido la trompa uterina para llegar al útero de la madre e implantarse en el endometrio; es

decir, penetra el tejido materno y se fija a él; proceso que ocurre al término de la primera semana. La implantación del embrión involucra una interacción íntima entre un blastocisto competente y un útero receptivo. Esta comunicación estrecha y sincronizada es esencial para una implantación exitosa e incluye eventos tanto físicos como fisiológicos regulados por hormonas maternas tales como estrógenos y progesterona principalmente. Durante la implantación del embrión, el estroma uterino sufre una serie de cambios celulares en un proceso conocido como decidualización. La decidualización permite que el embrión invada el tejido materno y se establezca un contacto íntimo entre los vasos sanguíneos maternos y fetales para su nutrición y sobrevivencia. Los eventos que describen la implantación pueden consultarse a detalle en la revisión de Zhang et al ⁽¹³⁾.

Las células del trofoblasto invaden el epitelio y el estroma del endometrio, con la intervención de enzimas proteolíticas. En esta etapa, el embrioblasto se ha diferenciado en dos capas llamadas epiblasto e hipoblasto, mientras que el trofoblasto se ha diferenciado, a su vez, en dos: el citotrofoblasto que rodea al embrión en su cavidad y el sinciotrofoblasto que va penetrando el tejido materno hasta alcanzar los vasos sanguíneos, para poder nutrirlo ⁽¹⁴⁾. El epiblasto dará origen a todos los tejidos del embrión y, posteriormente, se diferencia en tres capas: ectoblasto que originará el ectodermo, el mesoblasto en mesodermo y el endoblasto que formará el endodermo, las tres capas germinales que darán origen a todos los órganos y sistemas en el embrión. Esta etapa en la que el embrión tiene tres capas germinativas es conocida como gástrula. Durante la gástrula, el embrión se encuentra suspendido entre dos cavidades: el saco vitelino primitivo, en contacto con el endodermo y la cavidad amniótica, en contacto con el ectodermo.

A partir de la tercera semana de gestación, cuando se inicia la gastrulación, se comienza a formar la notocorda. La notocorda es un cordón de células del epiblasto que se forma a partir del nódulo primitivo y avanza en sentido craneal. La notocorda es una estructura relevante para definir los ejes del embrión e induce la formación del ectodermo de la línea media, para luego formar la placa neural, de la que se desarrollará el tubo neural. El tubo neural dará origen al sistema nervioso central. Posteriormente, el embrión trilaminar (gástrula) comenzará a plegarse en dos direcciones: lateral para adquirir una forma parecida a salchicha o un gusanito, y en dirección cefalocaudal (cabeza-cola), quedando como un gusanito curvado conectado a la madre, mediante el cordón umbilical, el cual contiene dos pequeños sacos: el sacovitelino y el alantoides ^(6,15).

Ahora bien, el saco vitelino primitivo y la cavidad amniótica, sostienen al embrión al inicio de su desarrollo. La cavidad amniótica es la que va a contener al feto durante el resto de su desarrollo y que se llena de líquido amniótico, mientras que el saco vitelino crea una estructura en forma de bolsa que queda en el interior del cordón umbilical ^(6,15,16).

¿Para qué sirve el saco vitelino y el alantoides?

El saco vitelino es una estructura importante en los organismos ovíparos; si observamos un huevo de gallina, el saco vitelino incluye el vitelo que, comúnmente, se conoce como la yema del huevo. El vitelo es una estructura rica en proteínas, lípidos y nutrientes, que se encargará de alimentar al embrión durante su desarrollo dentro del huevo. En el caso de los mamíferos, el saco vitelino cumple estas funciones, parcialmente, al inicio del desarrollo, en tanto se establece la circulación uteroplacentaria, ya que el embrión se alimenta, principalmente, por la vía del intercambio de nutrientes en la placenta. Sin embargo, el saco vitelino persiste en los mamíferos placentados y tiene funciones vitales en la formación de la sangre, en la formación del tubo digestivo y respiratorio; también en el piso del saco vitelino, cerca del alantoides es el primer lugar donde se observan las células germinales primordiales, las cuales darán origen posteriormente a las células germinales [espermatogonias en el testículo del varón (futuros espermatozoides) y ovogonias en el ovario de la mujer (futuros óvulos)]^(6,15,16).

En los organismos ovíparos también se encuentra una estructura llamada alantoides, que funciona como una bolsa en la que se acumulan los productos de excreción o de desecho. En los mamíferos, este saco también persiste; sin embargo, su función es incierta, sin embargo, se lo puede relacionar tanto con la formación de células sanguíneas así como de la vejiga urinaria^(6,15,16).

¿Cuándo se forma un sistema nervioso?

Conforme el embrión va adquiriendo su estructura tridimensional, se desarrolla en la región dorsal (espalda) su sistema nervioso, esta etapa es conocida como la neurula o neurulación.

La formación del sistema nervioso incluye un tubo que recorre la región dorsal del embrión desde la cabeza hasta la cola, conocido como tubo neural, el cual dará origen, posteriormente, a la región del encéfalo y a la médula espinal; es decir al sistema nervioso central. El proceso de formación del tubo neural es inducido por la expresión y traducción de factores notocordales tales como la proteína Sonic Hedgehog. El tubo neural es un nervio hueco que constituye un sistema nervioso rudimentario para el embrión, del cual se desarrollará el encéfalo y la médula espinal⁽¹⁷⁾. El cierre del tubo neural en su región craneal y caudal sucede entre el día 25 y 27 después de la fecundación respectivamente⁽¹⁸⁾. Curiosamente, el tubo neural tiene un origen embrionario ectodérmico, es decir, el mismo que la piel y el cabello. Las lesiones en la piel que se encuentran sobre la columna vertebral, tales como lipomas, parches de pelo, son marcadores bien reconocidos de anomalías en la fusión del tubo neural. Esta etapa es de suma importancia para el desarrollo de un sistema nervioso central bien desarrollado, por lo que se recomienda que una mujer consuma ácido fólico cuya función es la prevención de defectos durante la formación del tubo neural⁽¹⁸⁾.

Una vez que se forma el tubo neural, el mesodermo paraxial (que se encuentra a un lado) se segmenta en estructuras llamadas somitas, las cuales van a dar origen a las células que formarán el hueso de las vértebras y costillas (esclerotoma) así como la dermis de la piel (dermatoma) y músculos esqueléticos de la espalda y extremidades (miotoma)⁽¹⁹⁾.

Después de la formación del tubo neural, que termina alrededor del día 28, comienza el periodo de organogénesis, durante el cual se desarrolla cada uno de los órganos y sistemas de manera sincrónica. Esto acontece entre la semana 5 y 10 de gestación, con lo cual culmina el desarrollo embrionario^(6,15,16). Después de este periodo el embrión será llamado feto; es decir: un embrión con todos (o casi todos) sus órganos formados. El desarrollo fetal culmina en el momento del nacimiento y es un periodo de crecimiento y maduración tanto de órganos como aparatos y sistemas que preparan al bebé para sobrevivir fuera de la madre.

CONCLUSIÓN

El desarrollo embrionario, que va desde el inicio de la fecundación hasta la semana 12 de gestación, es de suma importancia para el desarrollo de un bebé sano y sin malformaciones. Al mismo tiempo, es un periodo sensible a la inducción de defectos estructurales, ya que es la etapa de formación de todos los esbozos de los sistemas orgánicos, los cuales son sensibles al efecto adverso de factores externos del medio ambiente, tales como drogas, alcohol, ciertos alimentos, estrés, contaminantes, toxinas, y, muchas veces, en este periodo la madre aún no sabe que está embarazada.

La reproducción humana es un evento, del cual podríamos decir que es altamente ineficiente, pues, alrededor de 30% de los embarazos concluyen en abortos espontáneos, los cuales derivan en un problema clínico, así como en estrés psicológico para las familias involucradas⁽²⁰⁾.

A pesar de que la población mundial está en incremento y se calcula que podríamos alcanzar los nueve mil millones de individuos para 2050, una de cada cuatro parejas no tienen hijos debido a la infertilidad en países en vías de desarrollo⁽²¹⁾; muchas de cuyas causas son atendidas por una rama de la tecnología llamada reproducción asistida. Tal atención incluye: fertilización in vitro, inseminación e inyección intracitoplásmica de espermatozoides, entre otras; sin embargo, las tasas de éxito no han aumentado de manera significativa, debido a que los estudios en torno a los procesos reproductivos en el ser humano se encuentran altamente restringidos, principalmente, por cuestiones éticas (sobre todo lo que respecta a la manipulación de embriones, células o genes humanos) o por cuestiones económicas, por lo que es necesario el estudio en diversos modelos que permitan un mayor entendimiento en búsqueda de la salud reproductiva de los individuos.

Jorgelina Barrios De Tomasi es Bióloga, Maestra en Ciencias Fisiológicas y Doctora en Ciencias Biológicas – UNAM. Ha laborado en el Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán y en el Hospital de Ginecología y Obstetricia Luis Castelazo Ayala, del IMSS, además del Centro Alemán de Primates (Goettingen, Alemania) y estancias cortas en el Laboratorio de Fertilización in vitro en Plantation, Florida, y en el Hospital de Enfermedades Endocrinológicas en La Habana, Cuba. Realizó una estancia sabática en Appalachian State University con un proyecto de investigación en reproducción humana. Actualmente es docente e investigadora en la División de Ciencias de la Salud de la Universidad de Quintana Roo.

GLOSARIO DE TERMINOS

Alantoides: Pequeño divertículo en forma de salchicha de la pared caudal del saco vitelino que se extiende hacia el tallo de conexión (cordón umbilical). En los animales ovíparos tiene una función respiratoria o actúa como reserva de orina durante la vida embrionaria. En los mamíferos tiene un tamaño muy pequeño debido a que la placenta y el líquido amniótico cumplen estas funciones.

Blastocisto: Conjunto de células formado por el embrioblasto, el trofoblasto y el blastocele. Al proceso se le conoce como blastulación o blástula y ocurre en el interior de las tubas uterinas.

Capacitación: cambios de los espermatozoides que tienen lugar en el aparato genital femenino y que les permite fertilizar un óvulo.

Cavidad amniótica: Región delimitada por una membrana llamada amnios y llena de líquido amniótico donde se desarrollará el embrión.

Cigoto: óvulo fecundado.

Cuerpo polar: Durante la meiosis de un ovocito (precursor del óvulo) da origen a cuatro células hijas, sin embargo, sólo una de éstas llegará a convertirse en óvulo maduro, por lo que las otras tres, los cuerpos polares, reciben escaso citoplasma y degeneran durante su desarrollo posterior.

Ectodermo: Una de las tres capas germinativas básicas que forman la piel, los pelos, uñas y el sistema nervioso central.

Embrioblasto: Masa interna de células segregadas hacia un polo del blastocisto y a partir de la cual se desarrolla la totalidad del embrión.

Endodermo: Parte más interna de las tres capas germinales primitivas de un embrión. Da lugar al epitelio del tubo digestivo y estructuras asociadas, al epitelio del aparato respiratorio, de la vejiga y de la uretra.

Enzimas: Catalizador proteico que incrementa la velocidad de una reacción química específica.

Enzima proteolítica: Enzima encargada de romper proteínas.

Epiblasto: Capa dorsal de células que forman parte del disco

germinativo bilaminar durante la segunda semana del desarrollo. El hipoblasto forma la capa ventral. Todos los tejidos del embrión son derivados del epiblasto.

Epitelio: Uno de los cuatro tipos principales de tejidos; tipo de tejido que reviste las superficies corporales.

Estroma: Tejido conectivo que constituye la matriz o sustancia fundamental de un órgano y sostiene las células que lo conforman. Es el tejido de sostén o soporte. “El parénquima forma la parte funcional de los órganos (células), y el estroma, la fundamental (soporte)”.

Gametos: Término colectivo usado para designar a las células germinales haploides, óvulo y espermatozoide.

Haploide: Referido a las células que contienen un cromosoma de cada tipo, y por lo tanto la mitad del número de cromosomas presente en la mayor parte de las células del cuerpo. Sólo los gametos (óvulos y espermatozoides) son haploides.

Hipoblasto: Capa ventral del disco germinativo bilaminar. Contribuye en la formación del saco vitelino y del mesodermo extraembrionario, pero no de los tejidos del embrión.

Líquido amniótico: durante el desarrollo, el embrión se encuentra en una bolsa delgada llamada amnios, dentro de esta cavidad se encuentra el líquido amniótico, en el que estará inmerso el embrión durante toda la vida prenatal. Es un líquido fundamental para el desarrollo, ya que lo protege, mantiene la temperatura, propicia el desarrollo de los pulmones permite el crecimiento simétrico y el libre movimiento del feto

Meiosis: un tipo de división celular en el que la célula original diploide produce cuatro células haploides genéticamente diferentes. Tienen lugar durante el proceso de producción de gametos en las gónadas. Consta de dos divisiones continuas: meiosis I y II y cada una de 4 fases similares a las de la mitosis.

Mesodermo: Una de las tres capas germinales básicas que se encuentra entre el ectodermo y el endodermo que forma vasos sanguíneos, corazón, tejido conectivo, músculo y huesos, entre otras estructuras

Metafase: Fase de la mitosis y la meiosis que sucede después de la profase, en la cual los cromosomas se alinean en el ecuador de la célula para su posteriormente ser separados en dos grupos durante la anafase.

Mitosis: División celular en la que dos hijas reciben un número de cromosomas idéntico al de la célula de la que preceden (tanto la célula original como la hija son diploides). La mitosis se divide en 4 fases: Profase (condensación del material genético y desaparición del núcleo), metafase (los cromosomas se ubican en el ecuador de la célula), anafase (separación de los cromosomas), telofase: los cromosomas se reúnen en los polos opuestos. La citocinesis es la división del citoplasma para formar dos células.

Polispermia: es la penetración de más de un espermatozoide durante la fecundación.

Pronúcleos: El pronúcleo es el núcleo de un gameto. Durante la fecundación, los pronúcleos de un óvulo y de un espermatozoide se fusionan para crear el núcleo único del cigoto.

Reacción acrosomal: evento que sucede después de la unión entre un espermatozoide a la zona pelúcida, conlleva la liberación de las enzimas necesarias para atravesar la zona pelúcida, como la acrosina y sustancias similares a la tripsina.

Saco vitelino: Estructura que se localiza ventral al disco germinativo bilaminar y deriva del hipoblasto. Es el sitio de origen de las primeras células sanguíneas y de las células germinales y de los remanentes unidos al intestino medio por el conducto vitelino hasta una etapa tardía del desarrollo.

Trofoblasto: Capa celular externa que rodea el blastocisto y del cual deriva el tejido fetal placentario.

Zona pelúcida: Capa externa que rodea a un óvulo y al embrión, compuesta por diversas glicoproteínas altamente específicas.

REFERENCIAS

1. Pan B and Li J. The art of oocyte meiotic arrest regulation. *Reprod Biol Endocrinol.* 2019; 17: 8. doi: 10.1186/s12958-018-0445-8PMCID: PMC6320606PMID: 30611263
2. Coticchio G, Dal Canto M, Mignini Renzini M, Guglielmo MC, Brambillasca F, Turchi D, Novara PV, Fadini R. Oocyte maturation: gamete-somatic cells interactions, meiotic resumption, cytoskeletal dynamics and cytoplasmic reorganization. *Hum Reprod Update.* 2015 Jul-Aug;21(4):427-54. doi: 10.1093/humupd/dmv011.
3. Shi-Kai Jin and Wan-Xi Yang. Factors and pathways involved in capacitation: how are they regulated? *Oncotarget.* 2017 Jan 10; 8(2): 3600–3627. doi: 10.18632/oncotarget.12274
4. Eisenbach M., Giojalas L.C. Sperm guidance in mammals—An unpaved road to the egg. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2006;7:276. doi: 10.1038/nrm1893.
5. Luddi A, Governini L, Wilmskötter D, Gudermann T, Boekhoff I, Piomboni P. Taste Receptors: New Players in Sperm Biology. *Int J Mol Sci.* 2019 Feb 22;20(4). pii: E967. doi: 10.3390/ijms20040967.
6. Langman S. *Embriología Médica, con orientación clínica.* 10ª Edición, Editorial Panamericana. 2007.
7. Kerns K, Zigo M, Sutovsky P. Zinc: A Necessary Ion for Mammalian Sperm Fertilization Competency. *Int J Mol Sci.* 2018 Dec 18;19(12). pii: E4097. doi: 10.3390/ijms19124097.
8. Avella MA, Baibakov B, and Dean J. A single domain of the ZP2 zona pellucida protein mediates gamete recognition in mice and humans *J Cell Biol.* 2014 Jun 23; 205(6): 801–809. doi: 10.1083/jcb.201404025
9. Evans JP and Robinson DN. The spatial and mechanical challenges of female meiosis *Mol Reprod Dev.* 2011 Oct; 78(10-11): 769–777. doi: 10.1002/mrd.21358
10. Tosti E, and Ménézo Y. me activation: basic knowledge and clinical applications. *Hum Reprod Update.* 2016 Jun; 22(4): 420–439. doi: 10.1093/humupd/dmw014
11. Coticchio G, Lagalla C, Sturme R, Pennetta F, Borini A. The enigmatic morula: mechanisms of development, cell fate determination, self-correction and implications for ART. *Hum Reprod Update.* 2019 Mar 11. doi:10.1093/humupd/dmz008.
12. Cockburn K, Rossant J. Making the blastocyst: lessons from the mouse. *J Clin Invest.* 2010;120(4):995–1003.
13. Zhang S, Lin H, Kong S, Wang S, Wang H, Wang H and Armant RD. hysiological and molecular determinants of embryo implantation. *Mol Aspects Med.* 2013 doi: 10.1016/j.mam.2012.12.011
14. Pfeffer PL. *Building Principles for Constructing a Mammalian Blastocyst Embryo.* Biology (Basel). 2018 Jul 23;7(3). pii: E41. doi: 10.3390/biology7030041.
15. Arteaga Martínez S, García Peláez MI. *Embriología humana y biología del desarrollo.* 1ra edición. Editorial Panamericana. México. 2013.
16. Moore KL, Persaud TVN. *Embriología clínica, el desarrollo del ser humano.* 7ª. Edición, Elsevier eds. 2004.
17. Colas JF, Schoenwolf GC. Towards a cellular and molecular understanding of neurulation. *Dev Dyn.* 2001 Jun;221(2):117-45.
18. Imbard A, Benoist JF, and Blom HJ. Tube Defects, Folic Acid and Methylation. *Int J Environ Res Public Health.* 2013 Sep; 10(9): 4352–4389. doi: 10.3390/ijerph10094352
19. Monsoro-Burq AH. Sclerotome development and morphogenesis: when experimental embryology meets genetics. *Int J Dev Biol.* 2005;49(2-3):301-8.
20. Jarvis GE. Estimating limits for natural human embryo mortality]. *F1000Research* 2016, 5:208(<https://doi.org/10.12688/f1000research.9479.2>)
21. Maya N, Mascarenhas ,Seth R, Flaxman ,Ties Boerma, Sheryl Vanderpoel, Gretchen A. National, Regional, and Global Trends in Infertility Prevalence Since 1990: A Systematic Analysis of 277 Health Surveys Stevens Published: December 18, 2012 <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001356>