CAPITOLO

14

La riproduzione e lo sviluppo

Ogni corpo umano è cominciato come una cellula di un decimo di millimetro, ma con un progetto completo.

OBIETTIVI

1. Descrivere l'anatomia degli apparati riproduttori maschile e femminile e il percorso dei gameti.
2. Confrontare spermatogenesi e oogenesi, indicando il numero di cromosomi e le fasi di arresto della meiosi.
3. Spiegare il controllo ormonale della funzione testicolare e del ciclo ovarico e uterino, con i feedback negativi e positivi.
4. Descrivere le tappe dalla fecondazione all'impianto, la formazione dei foglietti embrionali, gli annessi e la placenta.
5. Spiegare come agiscono i principali metodi contraccettivi, come si prevengono le infezioni sessualmente trasmesse e quali fattori proteggono la gravidanza.

INDICE DEL CAPITOLO

14.1 La riproduzione sessuata e i gameti 2
14.2 L'apparato riproduttore maschile 3
14.3 L'apparato riproduttore femminile 8
14.4 Dalla fecondazione alla nascita 13
14.5 La salute riproduttiva 19

Scienze naturali 4 · Parte IV · Coordinamento e riproduzione, dall'uomo alle piante · versione 1.0
Capitolo 14: La riproduzione e lo sviluppo · pagine 401–428 del volume completo · estratto per lo studio

Ognuno di noi è cominciato come una sola cellula, più piccola del punto alla fine di questa frase. In quella cellula, lo zigote, c'erano già tutte le istruzioni per costruire un corpo di decine di migliaia di miliardi di cellule: metà venivano da un ovocita della madre, metà da uno spermatozoo del padre, e si erano incontrate per la prima volta poche ore prima, in un sottile condotto vicino all'ovaio. Nei nove mesi successivi quella cellula si è divisa, si è annidata nell'utero, ha costruito i propri annessi e la placenta, e ha dato forma a ogni organo che hai studiato nei capitoli precedenti.

In questo capitolo vedrai come gli apparati maschile e femminile producono i gameti, come gli ormoni dell'ipofisi e delle gonadi regolano i loro tempi, che cosa accade dalla fecondazione alla nascita e come la medicina protegge la salute riproduttiva. Sono argomenti che riguardano da vicino la vita di ciascuno: per questo li tratteremo con precisione scientifica e con rispetto.

14.1 La riproduzione sessuata e i gameti

Nella riproduzione sessuata due genitori producono cellule specializzate, i gameti, che si uniscono nella fecondazione. Nell'uomo le cellule del corpo sono diploidi (2n = 46: 23 coppie di cromosomi omologhi), mentre i gameti sono aploidi (n = 23). Dalla fusione di uno spermatozoo e di una cellula uovo nasce lo zigote, di nuovo diploide, da cui si sviluppa per mitosi l'intero organismo. Il dimezzamento del numero di cromosomi avviene con la meiosi; il ritorno a 2n, con la fecondazione.

> **DA RICORDARE**
>
> **Richiamo · La meiosi.** In *Scienze naturali 2*, cap. 6, hai visto che la meiosi è preceduta da una sola duplicazione del DNA ed è formata da due divisioni. La meiosi I separa i cromosomi omologhi, che si sono appaiati e hanno scambiato tratti con il crossing-over: produce due cellule aploidi, i cui cromosomi sono ancora formati da due cromatidi. La meiosi II separa i cromatidi fratelli, come una mitosi. Il risultato sono quattro cellule n geneticamente diverse fra loro e dalla cellula di partenza. In questo capitolo vedrai che maschi e femmine usano la stessa meiosi in modi molto diversi.

Gli organi principali dell'apparato riproduttore sono le **gonadi**: i testicoli nel maschio, le ovaie nella femmina. Le gonadi hanno una doppia funzione: producono i gameti e sono ghiandole endocrine, che secernono gli ormoni sessuali (testosterone; estrogeni e progesterone), già incontrati nel cap. 12. Completano l'apparato i condotti che trasportano i gameti, le ghiandole annesse e i genitali esterni.

Il sesso genetico si decide al momento della fecondazione: la cellula uovo porta sempre un cromosoma X, lo spermatozoo un X oppure un Y. Nell'embrione XY un gene del cromosoma Y, *SRY*, fa differenziare le gonadi in testicoli, e il testosterone che questi producono guida lo sviluppo degli organi maschili; in assenza di questo segnale le gonadi diventano ovaie. Gli apparati, però, restano immaturi fino alla pubertà, nella prima adolescenza, quando l'ipotalamo comincia a liberare il GnRH a impulsi regolari e le gonadi vengono «accese» dalle gonadotropine dell'ipofisi. Compaiono allora i caratteri sessuali secondari: nei ragazzi la crescita dei peli e della muscolatura e l'abbassamento della voce (cap. 8), nelle ragazze lo sviluppo del seno, la diversa distribuzione del grasso e la prima mestruazione, il menarca. Nelle ragazze la pubertà comincia in media un po' prima.

14.2 L'apparato riproduttore maschile

14.2.1 Testicoli, vie spermatiche e ghiandole

I testicoli sono due organi ovali lunghi 4–5 cm circa, contenuti in una borsa di pelle e muscolo, lo scroto, fuori dalla cavità addominale (Figura 14.1). La posizione non è casuale: la produzione degli spermatozoi richiede una temperatura di 2–3 °C inferiore a quella del corpo. Quando fa freddo il muscolo cremastere, che accompagna il testicolo nel funicolo, lo solleva verso l'addome, e la pelle dello scroto si raggrinza; quando fa caldo i muscoli si rilasciano e i testicoli scendono, e una rete di vene che avvolge l'arteria del testicolo raffredda il sangue in arrivo: è uno scambiatore di calore in controcorrente, come quello che hai visto nel rene (cap. 11).

Ogni testicolo è diviso da setti in 200–300 lobuli, ciascuno dei quali contiene da uno a tre **tubuli seminiferi**, condotti sottilissimi e molto ripiegati: è nella loro parete che si formano gli spermatozoi. Nella parete dei tubuli si trovano, accanto alle cellule germinali, le grandi **cellule di Sertoli**, descritte nel 1865 dall'anatomista italiano Enrico Sertoli. Le cellule di Sertoli avvolgono e nutrono le cellule germinali in maturazione, e sono unite fra loro da giunzioni strette che formano la barriera emato-testicolare: proteggono così le cellule aploidi, geneticamente «nuove», dall'attacco del sistema immunitario (cap. 10). Fra un tubulo e l'altro, nel tessuto connettivo, ci sono le **cellule di Leydig** (o interstiziali), che producono il testosterone.

Dai tubuli gli spermatozoi passano nell'**epididimo**, un tubo lungo alcuni metri e avvolto su se stesso, appoggiato sul lato posteriore del testicolo. Qui, in un paio di settimane, maturano e acquistano la capacità di muoversi. L'epididimo continua nel **dotto deferente**, un condotto con una spessa parete muscolare che risale nel funicolo spermatico, entra nell'addome attraverso il canale inguinale, gira sopra la vescica e scende dietro di essa. Lì riceve il condotto della vescicola seminale e diventa il dotto eiaculatore, che attraversa la prostata e si apre nell'uretra. Nel maschio l'uretra è quindi una via comune all'urina e al liquido seminale, che però non la percorrono mai insieme: durante l'eiaculazione lo sfintere alla base della vescica resta chiuso.

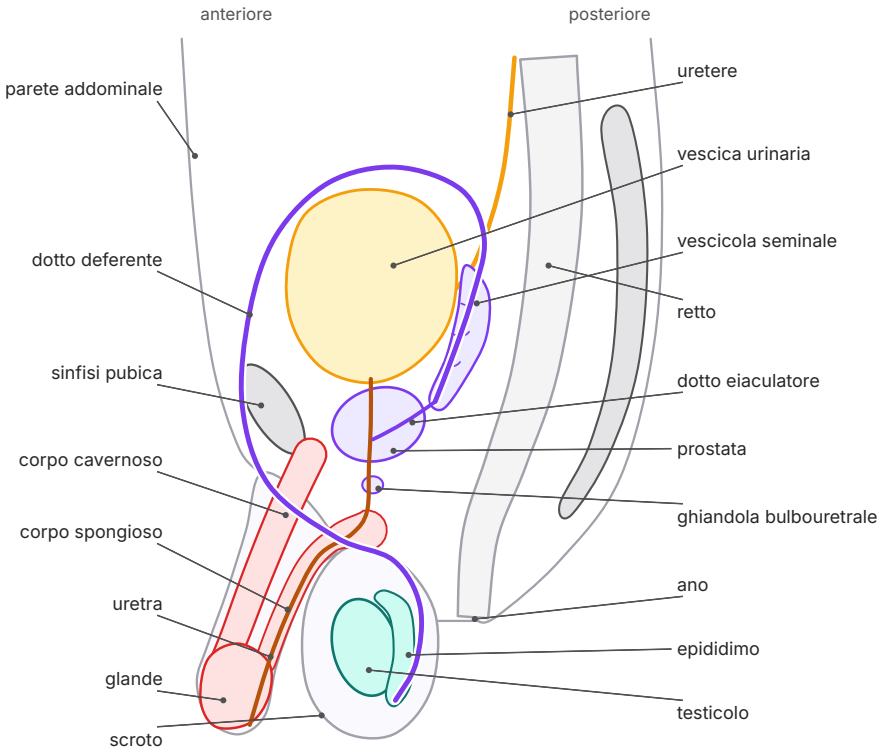

Figura 14.1 L'apparato riproduttore maschile in sezione sagittale mediana, visto dal lato sinistro (schema non in scala; l'anteriore è a sinistra). La prostata si trova sotto la vescica e circonda il primo tratto dell'uretra; le vescicole seminali stanno dietro la vescica, davanti al retto. Il dotto deferente sale dall'epididimo, passa davanti al pube, scavalca l'uretere e scende dietro la vescica; unito al condotto della vescicola seminale forma il dotto eiaculatore, che attraversa la prostata e sbocca nell'uretra. Il dotto deferente in realtà decorre di lato ed è proiettato sul piano della sezione.

Gli spermatozoi sono solo una piccola parte del liquido seminale (o sperma). Il resto viene da tre ghiandole annesse. Le **vescicole seminali** producono circa due terzi del volume: un liquido ricco di fruttosio, lo zucchero da cui gli spermatozoi ricavano l'energia, e di prostaglandine. La **prostata**, grande come una castagna, aggiunge un liquido lattiginoso con enzimi, fra cui il PSA. Le piccole **ghiandole bulbouretrali** secernono, prima dell'eiaculazione, un muco che lubrifica e neutralizza i residui acidi di urina nell'uretra. Lo sperma è nel complesso leggermente basico: protegge gli spermatozoi dall'ambiente acido della vagina, dove i lattobacilli mantengono un pH intorno a 4 (cap. 4). Un'eiaculazione emette di solito 2–5 mL di sperma, con decine o centinaia di milioni di spermatozoi.

Il pene contiene tre cilindri di tessuto erettile: due **corpi cavernosi** sul lato dorsale e un **corpo spongioso**, attraversato dall'uretra, che all'estremità si allarga nel glande. L'erezione è un fenomeno vascolare: stimoli nervosi parasimpatici dilatano le arteriole del pene, il tessuto eret-

tile si riempie di sangue e comprime le vene, che non riescono più a drenarlo. L'eiaculazione è invece comandata dal sistema simpatico (cap. 13).

14.2.2 La spermatogenesi e lo spermatozoo

La **spermatogenesi** è la produzione degli spermatozoi; comincia alla pubertà e continua, senza interruzioni, per tutta la vita (Figura 14.2). Alla periferia di ogni tubulo seminifero si trovano gli spermatogoni, cellule staminali diploidi che si dividono per mitosi: una delle due cellule figlie resta spermatogonio, così la riserva non si esaurisce; l'altra cresce, duplica il DNA e diventa uno **spermatocita primario** (2n). Lo spermatocita primario compie la meiosi I e forma due **spermatociti secondari** (n, con cromosomi ancora formati da due cromatidi); la meiosi II produce quattro **spermatidi** aploidi. Gli spermatidi, senza più dividersi, si trasformano in spermatozoi: perdono quasi tutto il citoplasma, compattano il nucleo e sviluppano il flagello. Man mano che maturano, le cellule si spostano dalla periferia verso il lume del tubulo. L'intero processo dura circa 65–75 giorni, e in un adulto giovane ne maturano milioni ogni giorno.

Lo spermatozoo è una cellula costruita per muoversi e consegnare un nucleo (Figura 14.3). È lungo complessivamente 50–60 µm. La **testa**, lunga circa 5 µm, contiene il nucleo aploide con il DNA molto condensato ed è coperta per due terzi dall'**acrosoma**, una grande vescicola derivata dall'apparato di Golgi e piena di enzimi idrolitici che serviranno ad attraversare gli involucri della cellula uovo. Il collo contiene il centriolo; il **tratto intermedio** è avvolto da mitocondri disposti a spirale, che producono l'ATP per il movimento; il **flagello**, con la struttura «9 + 2» dei microtubuli che conosci da *Scienze naturali 2*, cap. 3, spinge la cellula con un movimento ondulatorio.

ESEMPIO SVOLTO

Contare cellule, cromosomi e cromatidi

Problema. In un tratto di tubulo seminifero 250 spermatociti primari completano la meiosi. a) Quanti spermatozoi si formano? b) Quanti cromosomi e quanti cromatidi contiene uno spermatocita primario in profase I, uno spermatocita secondario e uno spermatozoo? c) Quante cellule uovo si ottengono, al massimo, da 250 oociti primari?

Soluzione. a) Ogni spermatocita primario forma quattro spermatidi, e ognuno diventa uno spermatozoo: $250 \times 4 = 1000$ spermatozoi.

b) Lo spermatocita primario è diploide e ha già duplicato il DNA: 46 cromosomi, ciascuno con due cromatidi, cioè 92 cromatidi. La meiosi I separa gli omologhi: lo spermatocita secondario ha 23 cromosomi, ancora con due cromatidi ciascuno (46 cromatidi). Dopo la meiosi II lo spermatozoo ha 23 cromosomi con un solo cromatidio: 23 molecole di DNA.

c) Ogni oocita primario produce una sola cellula uovo: al massimo 250, e in realtà molti meno, perché la grande maggioranza degli oociti degenera senza essere mai ovulata.

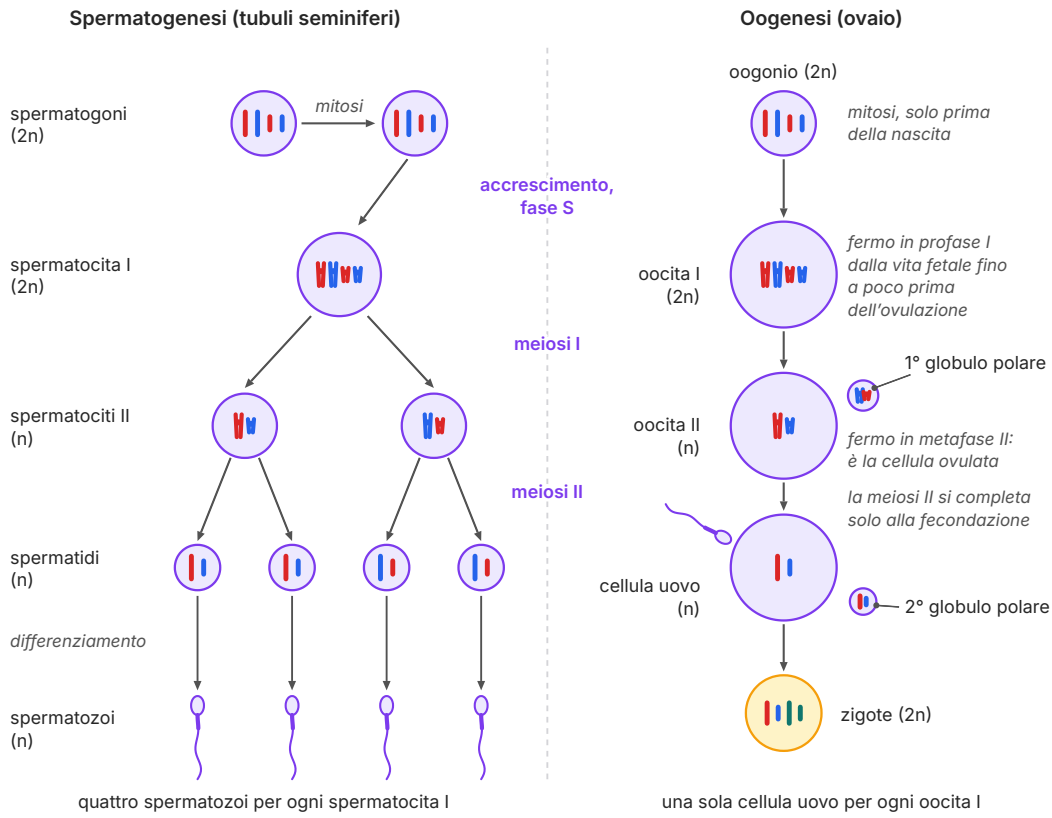

Figura 14.2 Spermatogenesi e oogenesi a confronto (schema non in scala). Per semplicità le cellule hanno 2n = 4 (nell'uomo 2n = 46) e non è rappresentato il crossing-over; in rosso e in blu i cromosomi omologhi, in verde acqua, nello zigote, quelli portati dallo spermatozoo. Uno spermatocita primario produce quattro spermatozoi; un oocita primario una sola cellula uovo e i globuli polari, piccoli e destinati a degenerare (il primo può dividersi ancora).

14.2.3 Il controllo ormonale

Il funzionamento del testicolo è regolato dall'asse ipotalamo–ipofisi–gonadi, che hai incontrato nel cap. 12. L'ipotalamo libera a impulsi il GnRH, che fa secernere all'adenoipofisi le due gonadotropine. L'**LH** stimola le cellule di Leydig a produrre il testosterone. L'**FSH** agisce sulle cellule di Sertoli, che, insieme al testosterone presente nel testicolo, sostengono la spermatogenesi. Il testosterone ha poi effetti in tutto il corpo: sviluppa gli organi genitali e i caratteri sessuali secondari, aumenta la massa muscolare e ossea, stimola la produzione di globuli rossi e il desiderio sessuale.

Due circuiti di feedback negativo mantengono i livelli stabili. Il testosterone frena la secrezione di GnRH e di LH; le cellule di Sertoli, quando la spermatogenesi è intensa, liberano un ormone proteico, l'**inibina**, che frena in modo selettivo l'FSH. A differenza della donna, nell'uomo

adulto la secrezione degli ormoni non segue un ciclo mensile e la produzione di gameti non si ferma con l'età, anche se rallenta.

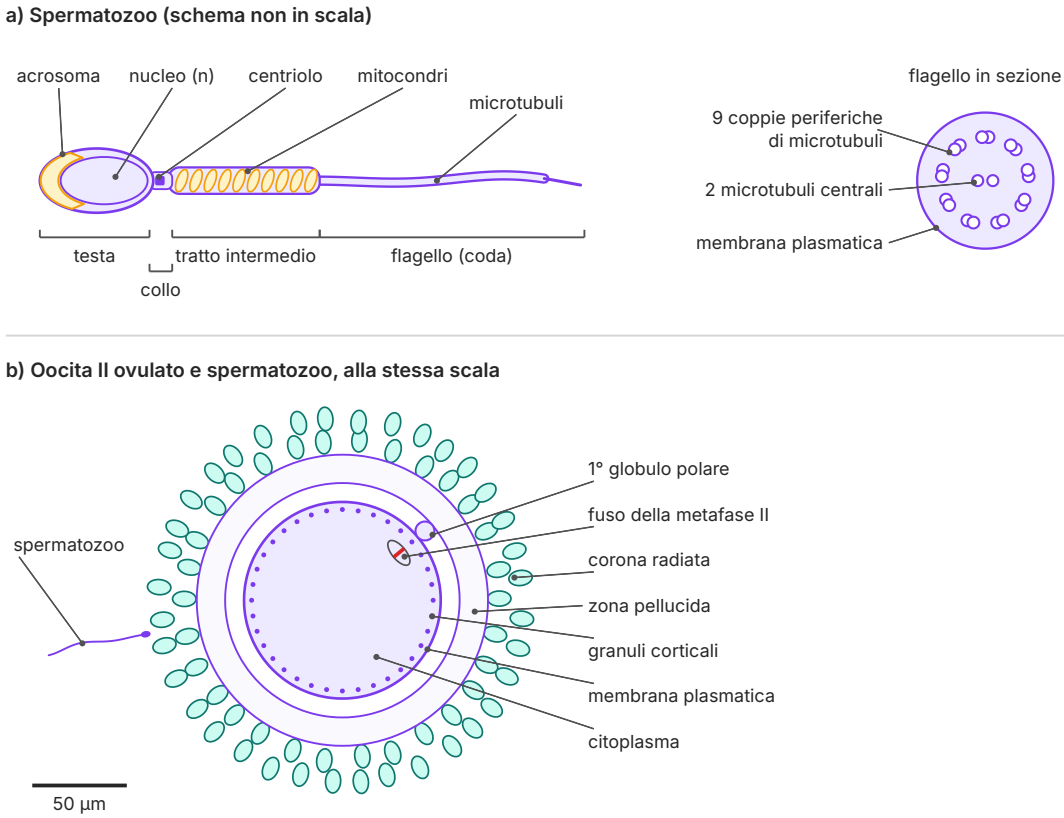

Figura 14.3 a) Lo spermatozoo umano (schema non in scala): la testa è lunga circa 5 µm, l'intera cellula 50–60 µm; nel flagello in sezione si riconoscono le nove coppie periferiche e i due microtubuli centrali. b) Un oocita secondario appena ovulato e uno spermatozoo disegnati alla stessa scala: l'oocita misura circa 0,1 mm, senza contare la zona pellucida e la corona radiata. Il primo globulo polare si trova sotto la zona pellucida; il fuso della metafase II è vicino alla superficie della cellula.

COLLEGAMENTI

Sport e salute · Gli steroidi anabolizzanti. I derivati sintetici del testosterone, usati illegalmente per aumentare la massa muscolare (*Scienze naturali 3*, cap. 16), mostrano bene come funziona un feedback negativo. L'ipotalamo e l'ipofisi «leggono» nel sangue un livello altissimo di ormoni androgeni e riducono il GnRH, l'LH e l'FSH. Senza gonadotropine le cellule di Leydig smettono di produrre testosterone proprio e la spermatogenesi si riduce: i testicoli diminuiscono di volume e la fertilità cala, talvolta in modo duraturo. Fra gli altri danni ci sono quelli al fegato e al cuore e, negli adolescenti, l'arresto precoce della crescita in altezza.

14.3 L'apparato riproduttore femminile

14.3.1 Ovaie, tube, utero e vagina

Le ovaie sono due organi grandi come una mandorla, lunghi 3–4 cm, situati nella cavità pelvica ai lati dell'utero e tenuti in posizione da legamenti (Figura 14.4). Nella loro parte esterna, la corticale, si trovano i follicoli, ciascuno dei quali contiene un oocita.

Le **tube uterine** (o tube di Falloppio) sono due condotti lunghi una decina di centimetri che vanno dalle ovaie all'utero. L'estremità vicina all'ovaio, l'infundibolo, ha la forma di un imbuto orlato di frange mobili, le fimbrie; segue l'ampolla, il tratto più largo, dove avviene di solito la fecondazione, e poi l'istmo, stretto, che sbocca nell'utero. Le tube non sono collegate direttamente all'ovaio: al momento dell'ovulazione le fimbrie si avvicinano all'ovaio e «spazzano» la sua superficie, e le ciglia dell'epitelio, insieme alle contrazioni della parete, portano la cellula uovo verso l'utero.

L'utero è un organo muscolare cavo a forma di pera rovesciata, lungo circa 7–8 cm nella donna che non ha avuto figli. La sua parete ha tre strati: all'esterno il perimetrio, una sierosa; al centro il miometrio, uno spesso strato di muscolo liscio, che durante il parto produce le contrazioni; all'interno l'**endometrio**, una mucosa ricca di ghiandole e di vasi. L'endometrio ha uno strato basale, che resta sempre, e uno strato funzionale, che a ogni ciclo si ispessisce per accogliere un eventuale embrione e, se la gravidanza non comincia, si sfalda con la mestruazione. La parte inferiore dell'utero, il collo o cervice, sporge nella vagina; il suo canale contiene un muco che cambia nel corso del ciclo, denso e quasi impenetrabile per gli spermatozoi per gran parte del mese, fluido e filante nei giorni dell'ovulazione. La vagina è un canale muscolare elastico che va dalla cervice ai genitali esterni, la vulva; accoglie il pene nel rapporto sessuale ed è il canale del parto.

COLLEGAMENTI

Storia della scienza · Gli anatomisti di Padova. Le tube uterine portano il nome di Gabriele Falloppio (1523–1562), professore di anatomia a Padova, che le descrisse nelle sue *Observationes anatomicae* del 1561. Nella stessa scuola, nel Cinquecento, lavorarono Andrea Vesalio e Girolamo Fabrici d'Acquapendente, maestro di William Harvey (cap. 9): Padova fu per un secolo la capitale europea dell'anatomia. Falloppio studiò anche la sifilide, e in un trattato pubblicato dopo la sua morte descrisse una guaina di lino come protezione dal contagio: è una delle prime descrizioni di un profilattico.

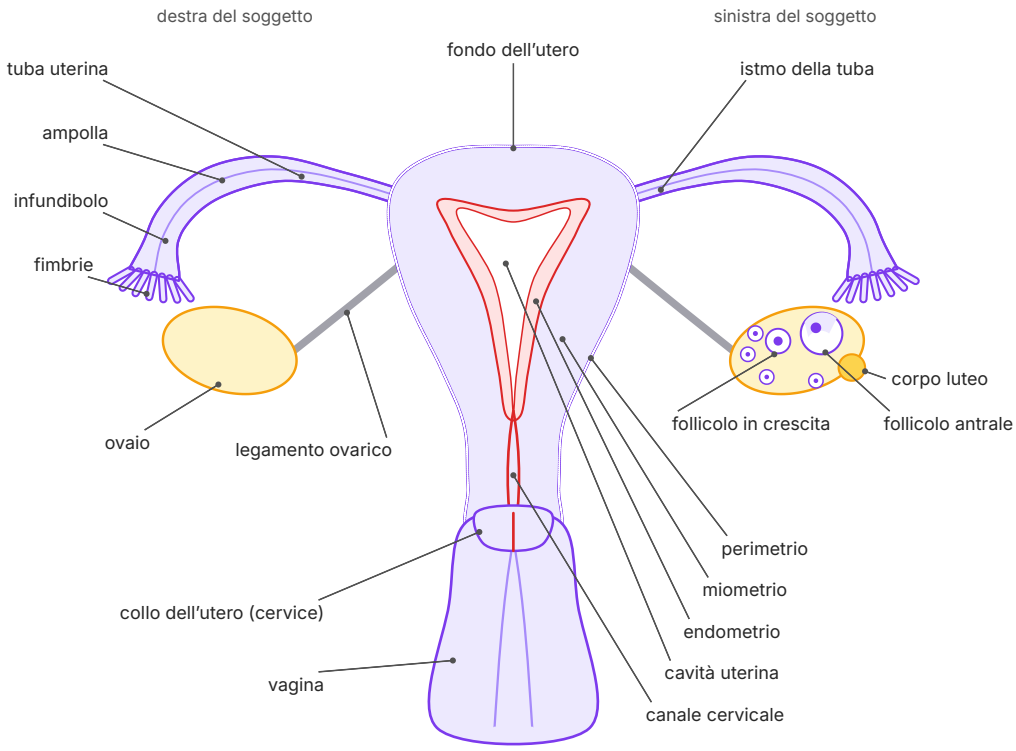

Figura 14.4 L'apparato riproduttore femminile in visione anteriore (schema non in scala): la destra del soggetto è alla sinistra di chi guarda. L'utero e la vagina sono sezionati sul piano frontale; l'ovaio sinistro (a destra nella figura) è sezionato per mostrare follicoli in stadi diversi e un corpo luteo. Le fimbrie dell'infundibolo si aprono accanto all'ovaio, ma non sono saldate a esso.

14.3.2 L'oogenesi e i follicoli

L'**oogenesi**, la formazione delle cellule uovo, segue un calendario molto diverso dalla spermatogenesi (Figura 14.2 e Tabella 14.1). Comincia prima della nascita: nelle ovaie del feto gli oogoni si moltiplicano per mitosi, poi crescono, diventano **oociti primari** ed entrano nella meiosi I, ma si fermano in profase I. Ogni oocita primario si circonda di uno strato di cellule appiattite: è un follicolo primordiale. Dopo la nascita non si formano nuovi oociti: alla nascita le ovaie ne contengono circa 1–2 milioni, che continuano a degenerare per tutta la vita; alla pubertà ne restano alcune centinaia di migliaia, e nel corso della vita fertile solo circa 400–500 vengono ovulati.

Dalla pubertà, a ogni ciclo, un gruppo di follicoli riprende a crescere. Il **follicolo** è la struttura formata dall'oocita e dalle cellule che lo circondano: queste si moltiplicano in più strati (le cellule della granulosa), producono estrogeni e, fra l'oocita e le cellule, si forma un involucro di glicoproteine, la zona pellucida. Nel follicolo antrale compare una cavità piena di liquido,

l'antro. Di solito un solo follicolo, il dominante, arriva a maturazione e raggiunge circa 2 cm; gli altri degenerano. Poco prima dell'ovulazione l'oocita primario completa la meiosi I con una divisione molto diseguale: una cellula riceve quasi tutto il citoplasma e diventa l'**oocita secondario** (n), l'altra è una cellula piccolissima, il primo globulo polare. L'oocita secondario comincia la meiosi II e si ferma di nuovo, in metafase II.

Con l'**ovulazione** il follicolo maturo si rompe sulla superficie dell'ovaio e libera l'oocita secondario, circondato dalla zona pellucida e da uno strato di cellule follicolari, la corona radiata. La meiosi II si completerà solo se uno spermatozoo lo feconderà: allora si formeranno la cellula uovo e il secondo globulo polare. Nel linguaggio comune la cellula liberata si chiama «ovulo», ma è un oocita secondario. Perché tanta disuguaglianza? La cellula uovo deve fornire all'embrione il citoplasma, i mitocondri, i ribosomi e le riserve dei primi giorni; concentrarli in una sola cellula, invece di dividerli fra quattro, ne fa una cellula grande circa 0,1 mm, una delle più grandi del corpo, visibile appena a occhio nudo.

Tabella 14.1 Spermatogenesi e oogenesi a confronto.

	Spermatogenesi	Oogenesi
Dove avviene	tubuli seminiferi dei testicoli	follicoli delle ovaie
Moltiplicazione delle cellule staminali (mitosi)	dalla pubertà per tutta la vita	solo prima della nascita
Meiosi	continua, dalla pubertà	si ferma in profase I (dalla vita fetale) e in metafase II (all'ovulazione)
Cellule prodotte da ogni meiosi	quattro spermatozoi uguali per dimensione	una cellula uovo grande e due o tre globuli polari
Ritmo	continuo, milioni al giorno	ciclico, di solito un oocita al mese
Fine	non si ferma, rallenta con l'età	con la menopausa

14.3.3 Il ciclo ovarico e il ciclo uterino

Dalla pubertà alla menopausa ovaie e utero cambiano con un ritmo di circa 28 giorni, coordinato dagli ormoni (Figura 14.5). Il **ciclo ovarico** riguarda la maturazione del follicolo e l'ovulazione; il ciclo mestruale (o uterino) le trasformazioni dell'endometrio. Per convenzione il primo giorno del ciclo è il primo giorno della mestruazione.

Fase follicolare (giorni 1–14 circa). All'inizio del ciclo i livelli di estrogeni e progesterone sono bassi, e l'FSH sale un po': un gruppo di follicoli riprende a crescere. Le cellule della granulosa producono estrogeni in quantità crescente. Gli estrogeni hanno due effetti. Sull'utero fanno ricostruire lo strato funzionale dell'endometrio, che si era sfaldato: è la fase proliferativa. Sull'ipofisi esercitano, a livelli moderati, un feedback negativo che tiene basso l'FSH, così che sopravvive solo il follicolo più sensibile, il dominante.

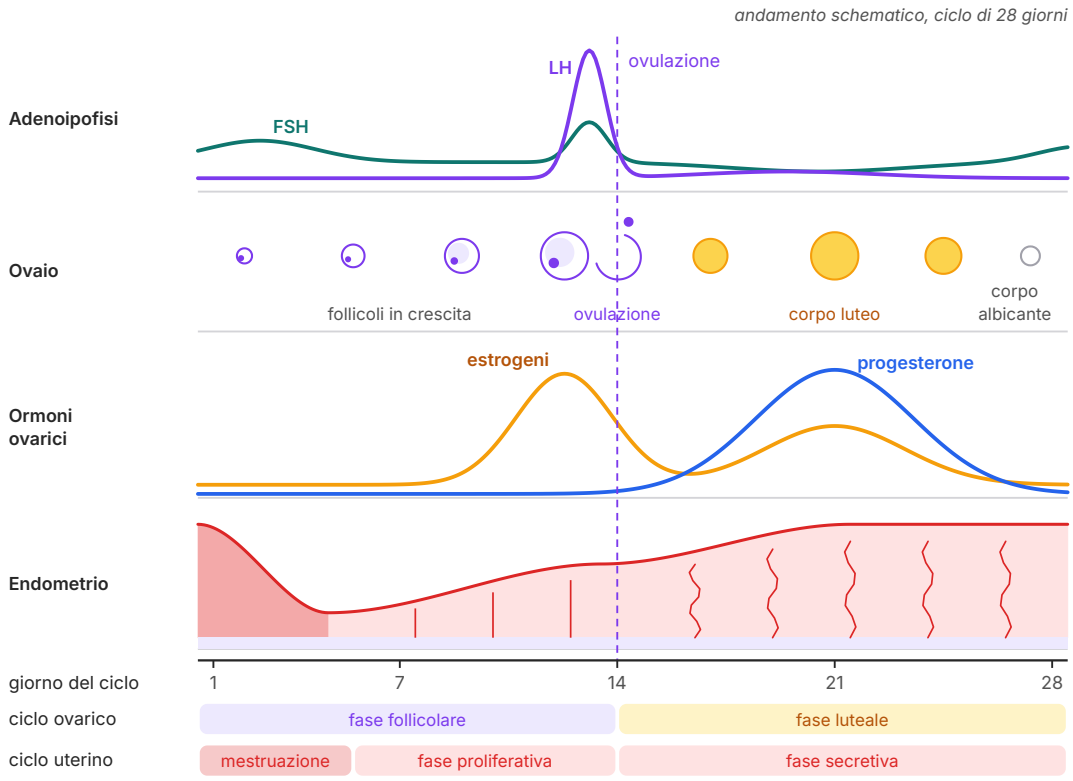

Figura 14.5 Il ciclo ovarico e il ciclo uterino, con le gonadotropine dell'adenoipofisi (FSH, LH) e gli ormoni dell'ovaio (estrogeni, progesterone): andamento schematico in un ciclo di 28 giorni, in unità arbitrarie (le scale dei diversi ormoni non sono confrontabili). La linea tratteggiata indica l'ovulazione, poco dopo il picco di LH. In basso le fasi del ciclo ovarico e del ciclo uterino.

Ovulazione (intorno al 14° giorno in un ciclo di 28). Quando il follicolo dominante è maturo, gli estrogeni restano alti per un paio di giorni. A questo punto il loro effetto sull'ipotalamo e sull'ipofisi si inverte e diventa un feedback positivo: l'ipofisi libera in poche ore una grande quantità di LH, il **picco di LH**, accompagnato da un picco minore di FSH. L'LH fa completare all'oocita la meiosi I e provoca, circa un giorno e mezzo dopo l'inizio del picco, la rottura del follicolo: è l'ovulazione.

Fase luteale (giorni 15–28). Le cellule del follicolo rimaste nell'ovaio, sotto l'azione dell'LH, si trasformano in una ghiandola endocrina temporanea, ricca di un pigmento giallo: il **corpo luteo**. Il corpo luteo secerne molto progesterone e un po' di estrogeni. Il progesterone prepara l'endometrio all'impianto: le ghiandole si allungano e secernono glicogeno e altre sostanze nutritive, le arterie diventano spirali, la mucosa raggiunge il massimo spessore. È la fase secretiva. Progesterone, estrogeni e inibina frenano insieme GnRH, FSH e LH, e nessun nuovo follicolo matura.

Mestruazione. Se non c'è fecondazione, il corpo luteo vive circa due settimane, poi regredisce e lascia una piccola cicatrice, il corpo albicante. Progesterone ed estrogeni crollano; le arterie spirali dell'endometrio si contraggono, lo strato funzionale resta senza sangue e si sfalda: per 3–7 giorni circa sangue e tessuto escono dalla vagina con la mestruazione. Senza il freno degli ormoni ovarici l'FSH risale e comincia un nuovo ciclo. Se invece un embrione si è impiantato, un ormone da esso prodotto mantiene in vita il corpo luteo, come vedrai nel prossimo paragrafo.

La durata del ciclo varia da persona a persona e da un mese all'altro; nelle adulte si considera regolare un ciclo fra 21 e 35 giorni circa, e nei primi anni dopo il menarca le irregolarità sono frequenti. A variare è soprattutto la fase follicolare: la fase luteale dura di solito circa 14 giorni. Intorno ai 50 anni gli oociti rimasti si esauriscono, le ovaie smettono di rispondere alle gonadotropine e cessano di produrre estrogeni: i cicli si interrompono ed è la menopausa.

ERRORE FREQUENTE

«Il ciclo dura 28 giorni e l'ovulazione cade il 14° giorno». Ventotto giorni sono solo una media, e il 14° giorno vale soltanto per un ciclo di quella durata. In un ciclo di 32 giorni l'ovulazione avviene intorno al 18°, perché a durare di più è la fase follicolare; e anche nella stessa persona il giorno può cambiare da un mese all'altro, per esempio con lo stress o una malattia. Per questo il calcolo dei «giorni sicuri» è un metodo poco affidabile per evitare una gravidanza.

ESEMPIO SVOLTO

Quando cade l'ovulazione?

Problema. Una donna ha cicli regolari di 32 giorni. a) In quale giorno del ciclo cade, con ogni probabilità, l'ovulazione? b) Gli spermatozoi possono sopravvivere nelle vie genitali femminili fino a circa 5 giorni, l'oocita è fecondabile per 12–24 ore. Quali giorni del ciclo sono fertili? c) Che cosa cambia se i suoi cicli variano fra 28 e 34 giorni?

Soluzione. a) La fase luteale dura circa 14 giorni, quindi l'ovulazione avviene circa 14 giorni prima della mestruazione successiva: $32 - 14 = 18$, intorno al 18° giorno.

b) Un rapporto può portare alla fecondazione se avviene nei 5 giorni prima dell'ovulazione o nel giorno stesso: i giorni fertili vanno dal 13° al 18° giorno circa.

c) Con cicli fra 28 e 34 giorni l'ovulazione può cadere fra il 14° ($28 - 14$) e il 20° giorno ($34 - 14$), e la finestra fertile si allarga dal 9° al 20° giorno. Le stime sono medie statistiche: il calcolo serve a capire il ciclo, non a prevedere con certezza l'ovulazione di una persona.

IN SINTESI

- Uomo: GnRH → LH → cellule di Leydig → testosterone; GnRH → FSH → cellule di Sertoli → spermatogenesi. Feedback negativo del testosterone (su GnRH e LH) e dell'inibina (su FSH).
- Donna, fase follicolare: FSH → crescita del follicolo → estrogeni → endometrio proliferativo; estrogeni moderati: feedback negativo.
- Donna, ovulazione: estrogeni alti e prolungati → feedback positivo → picco di LH → ovulazione.
- Donna, fase luteale: LH → corpo luteo → progesterone (ed estrogeni) → endometrio secretivo; feedback negativo su GnRH, FSH, LH.
- Senza gravidanza il corpo luteo regredisce, il progesterone cala e l'endometrio si sfalda; con la gravidanza l'hCG dell'embrione mantiene il corpo luteo.

14.4 Dalla fecondazione alla nascita

14.4.1 La fecondazione

Degli spermatozoi deposti nella vagina, solo una piccola parte supera il muco della cervice, risale l'utero ed entra nelle tube; all'ampolla ne arrivano poche centinaia. Durante il viaggio, che può durare da meno di un'ora a qualche giorno, gli spermatozoi subiscono la capacitazione: la membrana della testa cambia composizione e diventano capaci di fecondare. La **fecondazione** avviene di solito nell'ampolla della tuba, entro circa 24 ore dall'ovulazione, e si svolge in quattro tappe (Figura 14.3).

- Lo spermatozoo si fa strada fra le cellule della corona radiata e si lega a glicoproteine specifiche della zona pellucida, un riconoscimento che impedisce di norma la fecondazione fra specie diverse.
- Il legame scatena la **reazione acrosomiale**: la membrana dell'acrosoma si fonde con quella dello spermatozoo e libera gli enzimi, che aprono un varco nella zona pellucida.
- Lo spermatozoo raggiunge la membrana dell'oocita e le due membrane si fondono: il nucleo dello spermatozoo entra nella cellula.
- L'ingresso provoca nell'oocita un'onda di ioni Ca^{2+} che fa liberare all'esterno il contenuto dei granuli corticali; i loro enzimi modificano la zona pellucida, che non lega più altri spermatozoi. È il **blocco della polispermia**: entra un solo spermatozoo, e lo zigote riceve un solo corredo paterno.

Attivato dall'ingresso dello spermatozoo, l'oocita completa la meiosi II ed espelle il secondo globulo polare. I due nuclei aploidi, ora chiamati pronuclei, si avvicinano; le loro membrane si

dissolvono e i cromosomi materni e paterni si dispongono sul fuso della prima mitosi. Lo zigote è diploide, e il suo sesso genetico dipende dal cromosoma, X o Y, portato dallo spermatozoo.

ERRORE FREQUENTE

«La fecondazione avviene nell'utero», «l'ovulo ha già completato la meiosi». La fecondazione avviene nella tuba, quasi sempre nell'ampolla; nell'utero l'embrione arriva solo dopo 4–5 giorni, già formato da molte cellule. E la cellula che esce dall'ovaio è un oocita secondario fermo in metafase II: la meiosi si completa solo se e quando entra uno spermatozoo. Se non c'è fecondazione, l'oocita degenera nella tuba entro uno o due giorni.

14.4.2 Segmentazione e impianto

Mentre scende lungo la tuba, spinto dalle ciglia e dalle contrazioni della parete, lo zigote comincia a dividersi per mitosi (Figura 14.6). È la **segmentazione**: le divisioni sono rapide e senza crescita, per cui le cellule, i blastomeri, diventano sempre più piccole, mentre l'embrione, ancora chiuso nella zona pellucida, resta grande come lo zigote. Dopo 3–4 giorni l'embrione è una sfera piena di 16 o più cellule, la morula, e verso il 4° giorno entra nella cavità uterina.

Nell'utero si forma una cavità piena di liquido, il blastocele, e l'embrione diventa una **blastocisti**, formata da due gruppi di cellule. Lo strato esterno, il **trofoblasto**, formerà la parte embrionale della placenta; un gruppo di cellule addossato a un lato della cavità, la **massa cellulare interna**, darà origine all'embrione vero e proprio. Sono le cellule staminali pluripotenti di cui hai letto in *Scienze naturali 3*, cap. 15. Verso il 5°–6° giorno la blastocisti «schiude» la zona pellucida e aderisce all'endometrio, che in fase secretiva è spesso e ricco di nutrienti. Il trofoblasto secerne enzimi che digeriscono la mucosa, e in pochi giorni l'embrione è interamente immerso nell'endometrio. L'**impianto** avviene così fra circa 6 e 10 giorni dopo la fecondazione. Talvolta l'embrione si impianta fuori dall'utero, quasi sempre in una tuba: è una gravidanza ectopica, che non può proseguire e può provocare un'emorragia grave, per cui richiede un intervento medico rapido.

Appena impiantato, il trofoblasto comincia a produrre la **gonadotropina corionica umana** (hCG), un ormone simile all'LH. L'hCG passa nel sangue della madre e «salva» il corpo luteo, che continua a produrre progesterone: l'endometrio non si sfalda e la mestruazione non arriva. Dopo i primi 2–3 mesi è la placenta stessa a produrre abbastanza progesterone, e il corpo luteo regredisce. L'hCG si elimina in parte con le urine: i test di gravidanza contengono anticorpi monoclonali (cap. 10) che lo riconoscono, e di solito sono affidabili dal giorno in cui la mestruazione era attesa.

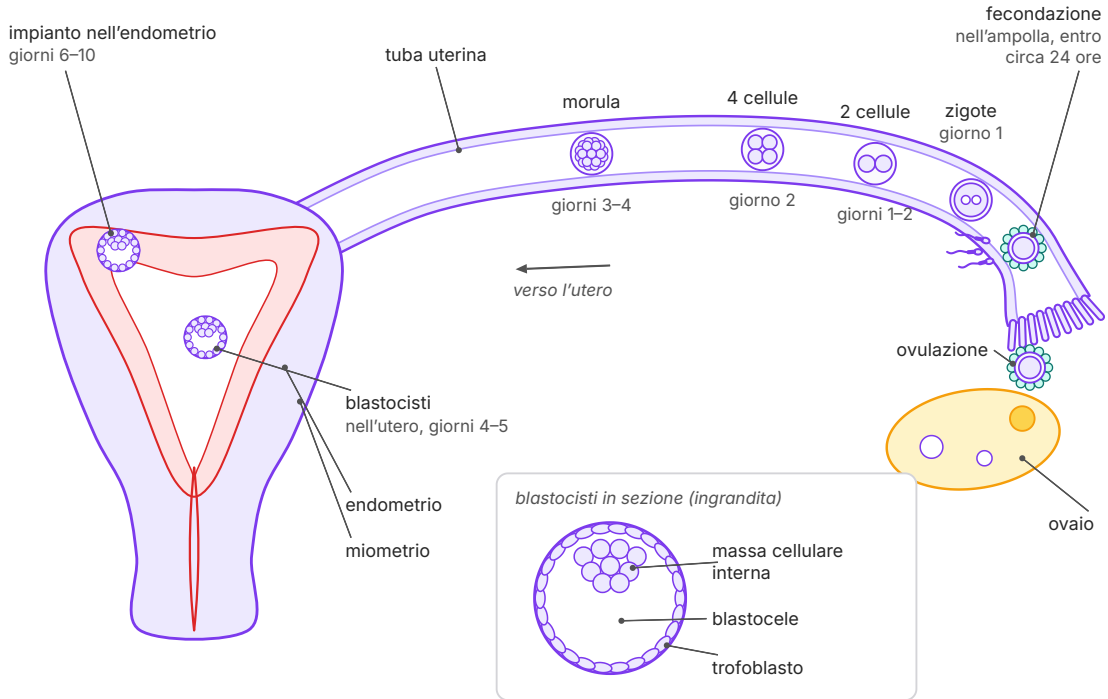

Figura 14.6 Dall'ovulazione all'impianto (schema non in scala; i tempi sono calcolati dalla fecondazione e sono indicativi). L'oocita viene fecondato nell'ampolla della tuba; lo zigote si divide mentre la tuba lo porta verso l'utero, senza crescere di dimensioni. La blastocisti si impianta nell'endometrio, di solito nella parete posteriore del corpo dell'utero. Nel riquadro, la blastocisti ingrandita in sezione.

14.4.3 Gastrulazione e organogenesi

Nella seconda settimana la massa cellulare interna si organizza in un disco formato da due strati, e nella terza settimana avviene la **gastrulazione**: alcune cellule migrano all'interno del disco attraverso un solco, la linea primitiva, e si dispongono in tre strati, i **foglietti embrionali**. Ne conosci il significato dallo studio degli animali (*Scienze naturali 2*, cap. 14): l'**ectoderma** esterno, il **mesoderma** intermedio, l'**endoderma** interno. Da ciascuno derivano tessuti e organi precisi (Tabella 14.2).

Tabella 14.2 I foglietti embrionali e i loro principali derivati.

Foglietto	Principali derivati
Ectoderma	epidermide, peli, unghie, ghiandole della pelle e mammarie; sistema nervoso (encefalo, midollo spinale, nervi); retina e cristallino; orecchio interno; smalto dei denti; midollare del surrene
Mesoderma	muscoli scheletrici, lisci e cardiaco; ossa e cartilagini; derma e connettivi; cuore, vasi sanguigni e linfatici, sangue; reni e ureteri; gonadi; corticale del surrene; notocorda
Endoderma	epitelio di rivestimento del tubo digerente; fegato e pancreas; epitelio delle vie respiratorie e degli alveoli; tiroide e paratiroidi; epitelio della vescica e dell'uretra

Subito dopo, una striscia di mesoderma lungo l'asse del corpo, la notocorda, induce l'ectoderma sovrastante a ispessirsi in una piastra neurale. I margini della piastra si sollevano e si saldano fra loro formando il tubo neurale, che darà l'encefalo e il midollo spinale: è la **neurulazione**, che si conclude entro la fine della quarta settimana. Se il tubo neurale non si chiude bene nascono difetti gravi come la spina bifida. Nello stesso periodo il cuore comincia a battere (verso il 22° giorno), il mesoderma si divide in blocchi, i somiti, da cui derivano vertebre e muscoli, e compaiono gli abbozzi degli arti.

Fino alla fine dell'ottava settimana si parla di **embrione**: in questo periodo, l'organogenesi, si formano gli abbozzi di tutti gli organi, ed è il momento in cui l'embrione è più sensibile ai danni. Alla fine dell'ottava settimana è lungo circa 3 cm e ha forma umana riconoscibile. Da allora fino alla nascita si parla di feto: gli organi crescono e maturano, e il peso aumenta da pochi grammi a circa 3 kg. La gravidanza dura in media 38 settimane dalla fecondazione; in medicina si contano però 40 settimane (280 giorni) dal primo giorno dell'ultima mestruazione, una data che la donna conosce, mentre quella della fecondazione di solito no.

14.4.4 Gli annessi embrionali e la placenta

Intorno all'embrione si formano membrane che non faranno parte del suo corpo, gli **annessi embrionali**: sono gli stessi dell'uovo dei rettili e degli uccelli, adattati alla vita dentro la madre (Figura 14.7).

- L'**amnios** avvolge l'embrione in una cavità piena di liquido amniotico, che lo protegge dagli urti e dalla disidratazione, mantiene costante la temperatura e gli permette di muoversi.
- Il **corion**, la membrana più esterna, deriva dal trofoblasto; forma i villi coriali, che dal lato rivolto verso la parete dell'utero costituiscono la parte fetale della placenta.
- Il **sacco vitellino**, nell'uomo privo di tuorlo, è la sede in cui si formano le prime cellule del sangue; nella sua parete compaiono le cellule germinali primordiali, che migrano poi nelle gonadi; una sua parte entra a far parte dell'intestino.
- L'**allantoide** è piccola; i suoi vasi diventano i vasi del cordone ombelicale.

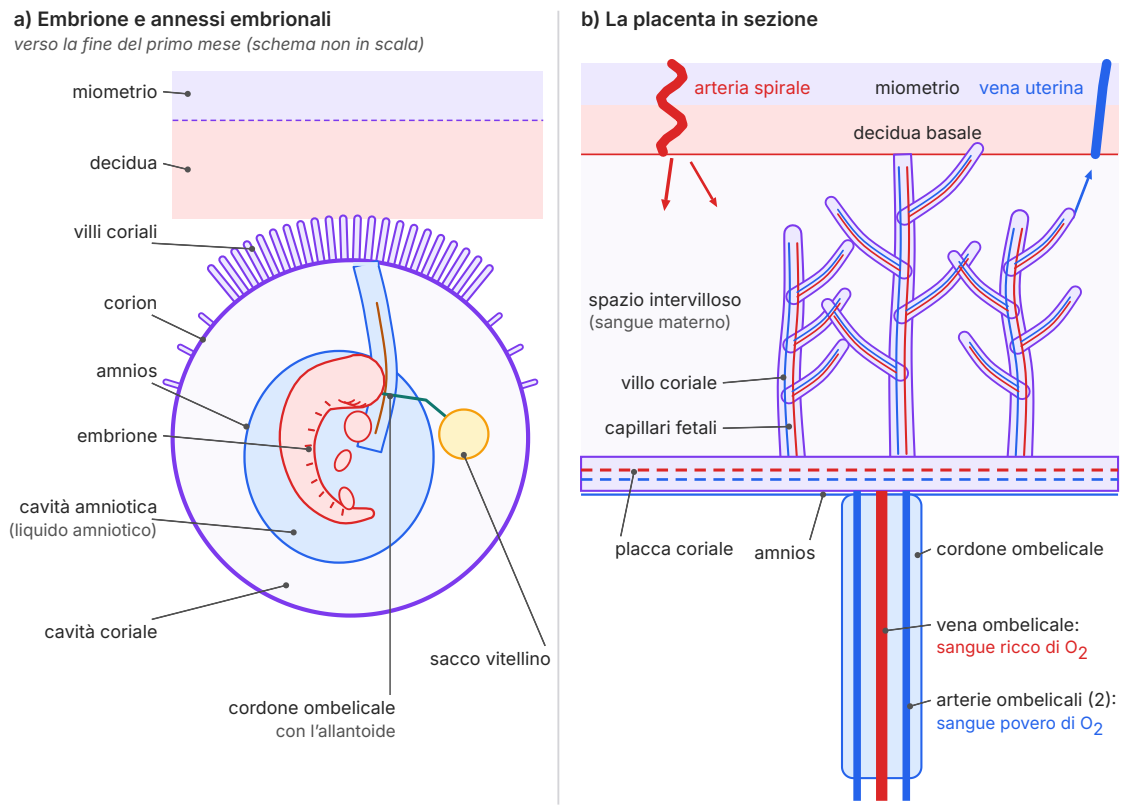

Figura 14.7 a) L'embrione verso la fine del primo mese con i suoi annessi (schema non in scala). Il cordone ombelicale collega l'embrione al corion; dal lato rivolto verso la parete dell'utero i villi coriali sono più numerosi e formeranno la placenta. b) La placenta in sezione (schema). Il sangue materno esce dalle arterie spirali della decidua, riempie lo spazio intervilloso e torna nelle vene uterine; il sangue fetale scorre nei capillari dei villi, collegati ai vasi del cordone. I due sangui sono sempre separati. Nel cordone le due arterie ombelicali portano alla placenta sangue povero di ossigeno, la vena ombelicale porta al feto sangue ricco di ossigeno.

La **placenta** è l'organo degli scambi fra la madre e il feto. Si forma dall'unione dei villi coriali con la parte di endometrio sottostante, la decidua basale. Le arterie spirali della madre si aprono in ampi spazi, gli spazi intervillosi, dove il sangue materno bagna i villi coriali; dentro i villi scorrono i capillari del feto. Il sangue della madre e quello del feto **non si mescolano**: li separa una barriera sottile, formata dalle cellule del trofoblasto e dall'endotelio dei capillari fetali, attraverso cui le sostanze passano per diffusione e per trasporto. Dalla madre al feto passano ossigeno, glucosio, amminoacidi, acqua, sali e anticorpi della classe IgG, che proteggono il neonato nei primi mesi (cap. 10); dal feto alla madre passano il CO_2 e i rifiuti come l'urea. Il feto riesce a prendere ossigeno dal sangue materno grazie alla sua emoglobina fetale, che ha una curva di dissociazione spostata a sinistra (cap. 8). La placenta è anche una ghiandola endocrina: produ-

ce hCG, progesterone ed estrogeni. Alla nascita è un disco di circa 20 cm di diametro e mezzo chilo di peso.

Il cordone ombelicale, lungo circa mezzo metro, collega il feto alla placenta. Contiene due arterie ombelicali, che portano alla placenta il sangue del feto povero di ossigeno, e una vena ombelicale, che riporta al feto sangue ossigenato: come nel circolo polmonare (cap. 9), il nome del vaso dipende dalla direzione del flusso rispetto al cuore, non dal contenuto di ossigeno.

ESPERIENZA DI LABORATORIO

L'uovo di gallina: una cellula enorme

Obiettivo. Riconoscere le parti di un uovo di gallina e confrontarlo con la cellula uovo umana.

Materiale. Uova crude di gallina (una per gruppo), una piastra di Petri grande o un piattino bianco, una pinzetta, forbici a punte smusse, una lente d'ingrandimento, guanti monouso, un barattolo con aceto bianco da cucina, carta assorbente.

Procedimento. 1) Osserva il guscio con la lente e cerca i pori. 2) Rompi delicatamente il guscio sul lato largo, togli alcuni frammenti con la pinzetta e osserva la camera d'aria e le due membrane del guscio. 3) Versa il contenuto nella piastra senza rompere il tuorlo: riconosci l'albume denso e quello fluido, le calaze (i due cordoncini bianchi attorcigliati) e, sulla superficie del tuorlo, il disco germinale, una macchiolina chiara di qualche millimetro. 4) Metti un secondo uovo intero nell'aceto per un giorno: il guscio si scioglie con formazione di bollicine e resta un uovo «nudo», avvolto solo dalle membrane.

Sicurezza. Le uova crude possono contenere batteri del genere *Salmonella*: usa i guanti, non portare le mani alla bocca, non assaggiare nulla, pulisci il banco con un disinfettante e lavati le mani alla fine. Le uova usate vanno gettate nei rifiuti organici. L'aceto è un acido debole diluito: non toccarti gli occhi.

Risultato atteso. Il tuorlo, con il disco germinale, è un'unica cellula, enorme perché piena di riserve: è la cellula uovo della gallina. L'albume, le membrane e il guscio sono involucri aggiunti mentre l'uovo scende nell'ovidotto. Le uova del supermercato di solito non sono fecondate. Nell'aceto avviene la reazione $CaCO_3 + 2\ CH_3COOH \rightarrow Ca(CH_3COO)_2 + H_2O + CO_2$ (cap. 4).

Domande. 1) Perché la cellula uovo della gallina ha tanto tuorlo, mentre quella umana, di circa 0,1 mm, ne ha pochissimo? 2) Quale annesso dell'uovo degli uccelli svolge la funzione che nell'uomo ha la placenta per gli scambi gassosi? 3) A che cosa servono i pori del guscio?

14.4.5 Gemelli monozigoti e dizigoti

I **gemelli monozigoti** nascono da un solo zigote, il cui embrione si divide in due nei primi giorni di sviluppo: hanno lo stesso genoma, sono quindi sempre dello stesso sesso, e a seconda del momento della divisione possono condividere la placenta e perfino l'amnios. I **gemelli dizigoti** nascono invece da due oociti ovulati nello stesso ciclo e fecondati da due spermatozoi diversi: geneticamente sono fratelli come gli altri, possono essere di sesso diverso e hanno ciascuno la

propria placenta. La tendenza ad avere gemelli dizigoti può essere ereditata per via materna e aumenta con l'età della madre e con alcune tecniche di procreazione assistita.

14.4.6 Il parto e l'allattamento

Il parto avviene in media 40 settimane dopo l'ultima mestruazione ed è l'esempio classico di feedback positivo che hai studiato in *Scienze naturali 3*, cap. 16, e nel cap. 12. Verso la fine della gravidanza gli estrogeni rendono il miometrio più sensibile all'ossitocina; la testa del feto preme sul collo dell'utero, lo stiramento fa liberare ossitocina dalla neuroipofisi, l'ossitocina rinforza le contrazioni, che spingono di più il feto, e così via. Il parto ha tre fasi: la dilatazione del collo dell'utero, la più lunga; l'espulsione del feto; il secondamento, cioè l'espulsione della placenta e delle membrane, poco dopo la nascita.

Durante la gravidanza estrogeni e progesterone sviluppano le ghiandole mammarie, ma ne frenano la secrezione. Dopo il parto, caduti questi ormoni, la prolattina dell'adenoipofisi stimola la produzione del latte, mentre la suzione del neonato provoca un riflesso che libera ossitocina, la quale fa contrarre le cellule intorno agli alveoli e fa uscire il latte. Nei primi giorni la mammella secerne il colostro, ricco di proteine e di anticorpi IgA che proteggono l'intestino del neonato (cap. 10). L'OMS raccomanda l'allattamento esclusivo al seno per i primi sei mesi di vita.

14.5 La salute riproduttiva

14.5.1 Gravidanza e salute

Molte sostanze attraversano la placenta, e l'embrione è più vulnerabile proprio nelle prime settimane, quando spesso la donna non sa ancora di essere incinta. Le sostanze e gli agenti che possono causare malformazioni si chiamano **teratogeni**. Un esempio storico è il talidomide, un farmaco usato alla fine degli anni Cinquanta anche contro la nausea in gravidanza, che provocò gravi malformazioni degli arti in migliaia di bambini e cambiò per sempre le regole di sperimentazione dei farmaci. Anche oggi alcuni farmaci sono teratogeni: in gravidanza si prendono solo su indicazione del medico.

COLLEGAMENTI

Educazione alla salute · Proteggere l'embrione. L'**alcol** attraversa la placenta e danneggia soprattutto il sistema nervoso in sviluppo: può causare lo spettro dei disordini feto-alcolici (FASD), con ritardo della crescita e difficoltà di apprendimento permanenti. Non è nota una quantità sicura, e la raccomandazione è di non bere affatto in gravidanza. Il **fumo** riduce l'ossigeno che arriva al feto, perché il monossido di carbonio si lega all'emoglobina (cap. 8): aumenta il rischio di parto prematuro e di basso peso alla nascita. Fra le infezioni, la **rosolia** contratta nei primi mesi può causare sordità, cataratta e difetti del cuore (la vaccinazione la previene), e la **toxoplasmosi**, trasmessa da carne cruda, verdure non lavate e feci di gatto, può danneggiare occhi e cervello. Infine l'**acido folico**, una vitamina del gruppo B, riduce il rischio di difetti del tubo neurale: le donne che cercano una gravidanza lo assumono su consiglio del medico già prima del concepimento, perché il tubo neurale si chiude entro la quarta settimana.

14.5.2 La contraccezione

La contraccezione comprende i metodi che impediscono una gravidanza; ognuno agisce in un punto preciso della catena di eventi che hai studiato (Tabella 14.3). La scelta del metodo è personale e va fatta con informazioni corrette, rivolgendosi al medico, al ginecologo o a un consultorio familiare, il servizio pubblico gratuito dedicato alla salute sessuale e riproduttiva, aperto anche agli adolescenti.

Tabella 14.3 I principali metodi contraccettivi e il loro meccanismo d'azione. Solo il preservativo protegge anche dalle infezioni sessualmente trasmesse.

Metodo	Come agisce
preservativo maschile e femminile	barriera: gli spermatozoi non raggiungono l'utero
contraccettivi estroprogestinici	pillola, cerotto, anello: niente picco di LH né ovulazione
progestinico solo (pillola, impianto)	muco cervicale denso; spesso blocca l'ovulazione
spirale (dispositivo intrauterino)	rame tossico per gli spermatozoi, o progestinico
contraccezione d'emergenza	ritarda o impedisce l'ovulazione; non è abortiva
metodi naturali	niente rapporti nei giorni fertili; poco affidabili
vasectomia, chiusura delle tube	dotti deferenti o tube interrotti; di norma permanente

Una precisazione importante riguarda la contraccezione d'emergenza, spesso chiamata «pillola del giorno dopo»: non è una pillola abortiva. Agisce soprattutto ritardando o impedendo l'ovulazione, per cui, se la fecondazione non è ancora avvenuta, non avverrà; non ha effetto su un

embrione già impiantato. Proprio per questo va presa il prima possibile dopo il rapporto: con il passare delle ore l'efficacia diminuisce.

14.5.3 Le infezioni sessualmente trasmesse

Le **infezioni sessualmente trasmesse** (IST) sono causate da virus, batteri e altri microrganismi che passano da una persona all'altra con i rapporti sessuali (vaginali, anali, orali). Molte non danno sintomi per mesi o anni, e chi è infetto può trasmetterle senza saperlo. Le principali sono:

- l'**HIV**, il retrovirus che hai studiato in *Scienze naturali 3*, cap. 15, e che distrugge i linfociti T helper (cap. 10). Si trasmette con i rapporti sessuali, con il sangue (per esempio con siringhe condivise) e dalla madre al figlio; non si trasmette con i contatti di ogni giorno. Non esiste una cura che lo elimini, ma le terapie antiretrovirali bloccano la replicazione del virus: una persona in terapia efficace, con carica virale non rilevabile, non lo trasmette per via sessuale. Il test è l'unico modo di sapere se si è infetti;
- il **papillomavirus umano** (HPV), l'infezione sessualmente trasmessa più comune. Quasi sempre l'infezione guarisce da sola, ma quella persistente da alcuni tipi «ad alto rischio» può causare, dopo anni, il tumore del collo dell'utero e altri tumori (dell'ano, della gola, del pene); altri tipi causano i condilomi;
- la **clamidia** (*Chlamydia trachomatis*) e la **gonorrea** (*Neisseria gonorrhoeae*), infezioni batteriche spesso senza sintomi, che nella donna possono risalire alle tube e causarne la chiusura, con rischio di infertilità e di gravidanza ectopica. Si curano con antibiotici, ma il batterio della gonorrea sta diventando resistente a molti di essi (*Scienze naturali 3*, cap. 15);
- la **sifilide** (*Treponema pallidum*), che comincia con un'ulcera indolore e, se non curata, può colpire dopo anni il sistema nervoso e il cuore; si cura con la penicillina;
- l'**herpes genitale**, causato da virus *Herpes simplex* che restano latenti nei gangli nervosi e si riattivano periodicamente; i farmaci antivirali riducono le recidive ma non eliminano il virus;
- l'**epatite B**, un virus che colpisce il fegato e si trasmette con i rapporti sessuali e con il sangue; in Italia la vaccinazione è obbligatoria per tutti i nuovi nati dal 1991.

Il preservativo, usato in modo corretto in ogni rapporto, è l'unico contraccettivo che riduce molto il rischio di trasmissione delle IST. Altre difese sono i vaccini, i test periodici e la cura tempestiva di entrambi i partner.

COLLEGAMENTI

Educazione alla salute · Il vaccino contro l'HPV e lo screening. Il vaccino contro l'HPV è più efficace se fatto prima dell'inizio della vita sessuale, cioè prima di ogni possibile contatto con il virus. In Italia il Piano nazionale di prevenzione vaccinale lo offre gratuitamente a ragazze e ragazzi nel dodicesimo anno di vita: vaccinare anche i maschi protegge loro dai tumori legati all'HPV e riduce la circolazione del virus. Il vaccino non protegge da tutti i tipi di HPV, per cui le donne continuano a fare lo **screening** del tumore del collo dell'utero, che individua le lesioni prima che diventino un tumore: secondo le indicazioni del Ministero della Salute, i programmi regionali invitano le donne fra 25 e 29 anni a fare il Pap test (l'esame al microscopio delle cellule prelevate dal collo dell'utero) ogni tre anni, e quelle fra 30 e 64 anni il test HPV, che cerca il DNA del virus, ogni cinque anni.

APPROFONDIMENTO

Approfondimento · L'infertilità e la procreazione medicalmente assistita. Secondo l'Organizzazione mondiale della sanità si parla di infertilità quando una coppia non ottiene una gravidanza dopo 12 mesi o più di rapporti regolari non protetti. Le cause possono essere femminili (tube chiuse da infezioni, disturbi dell'ovulazione, età), maschili (spermatozoi pochi o poco mobili) o di entrambi. Le tecniche di **procreazione medicalmente assistita** (PMA) aiutano l'incontro dei gameti. Nell'inseminazione intrauterina il liquido seminale preparato in laboratorio viene introdotto nell'utero. Nella fecondazione in vitro (FIVET) la donna riceve gonadotropine che fanno maturare più follicoli insieme; gli oociti vengono prelevati dalle ovaie e messi a contatto con gli spermatozoi in laboratorio, oppure, nella ICSI, un singolo spermatozoo viene iniettato nell'oocita con un ago sottilissimo; dopo qualche giorno gli embrioni vengono trasferiti nell'utero. La prima bambina nata con la FIVET venne alla luce in Inghilterra nel 1978, e Robert Edwards ricevette per questo il premio Nobel per la medicina nel 2010. In Italia la PMA è regolata dalla Legge 19 febbraio 2004, n. 40.

SINTESI

- Le gonadi producono i gameti aploidi (n = 23) e gli ormoni sessuali; la fecondazione ricostituisce nello zigote il numero diploide (2n = 46). Il sesso genetico dipende dal cromosoma X o Y dello spermatozoo.
- Gli spermatozoi si formano nei tubuli seminiferi dei testicoli, a una temperatura di 2–3 °C inferiore a quella del corpo, con il sostegno delle cellule di Sertoli; le cellule di Leydig producono testosterone.
- Percorso degli spermatozoi: tubuli seminiferi → epididimo → dotto deferente → dotto eiaculatore → uretra. Vescicole seminali, prostata e ghiandole bulbouretrali producono il liquido seminale.
- La spermatogenesi è continua dalla pubertà: da ogni spermatocita primario si formano quattro spermatozoi. Lo spermatozoo ha testa con nucleo e acrosoma, tratto intermedio con mitocondri e flagello.
- Nell'uomo LH → testosterone e FSH → spermatogenesi; testosterone e inibina esercitano un feedback negativo.
- L'oogenesi comincia prima della nascita: gli oociti primari restano fermi in profase I fino a poco prima dell'ovulazione; viene ovulato un oocita secondario fermo in metafase II, che completa la meiosi solo se fecondato. Da ogni oocita primario si forma una sola cellula uovo.
- Nella fase follicolare l'FSH fa crescere i follicoli, che producono estrogeni; gli estrogeni alti provocano per feedback positivo il picco di LH e l'ovulazione. Nella fase luteale il corpo luteo produce progesterone, che prepara l'endometrio; se non c'è gravidanza il corpo luteo regredisce e l'endometrio si sfalda con la mestruazione.
- La fecondazione avviene nell'ampolla della tuba: reazione acrosomiale, fusione delle membrane, blocco della polispermia, completamento della meiosi II.
- Segmentazione (morula, blastocisti con trofoblasto e massa cellulare interna) e impianto nell'endometrio 6–10 giorni dopo la fecondazione; l'hCG del trofoblasto mantiene il corpo luteo ed è l'ormone dei test di gravidanza.
- Con la gastrulazione si formano ectoderma, mesoderma ed endoderma; la neurulazione forma il tubo neurale. Si parla di embrione fino alla fine dell'8ª settimana, poi di feto.
- Amnios, corion, sacco vitellino e allantoide sono gli annessi embrionali. Nella placenta sangue materno e fetale non si mescolano; la vena ombelicale porta al feto sangue ossigenato.
- Alcol, fumo, alcuni farmaci e infezioni sono teratogeni; l'acido folico previene i difetti del tubo neurale. Il preservativo è l'unico contraccettivo che protegge dalle IST; vaccini (HPV, epatite B), test e screening completano la prevenzione.

ESERCIZI

Comprendere e ricordare

1. ● Dove si formano gli spermatozoi?
   - **A.** nell'epididimo
   - **B.** nei tubuli seminiferi
   - **C.** nelle vescicole seminali
   - **D.** nella prostata

2. ● Quali cellule producono il testosterone?
   - **A.** le cellule di Sertoli
   - **B.** gli spermatogoni
   - **C.** le cellule di Leydig
   - **D.** le cellule della granulosa

3. ● Quale parte dello spermatozoo contiene gli enzimi che aprono un varco nella zona pellucida?
   - **A.** il flagello
   - **B.** il tratto intermedio
   - **C.** il nucleo
   - **D.** l'acrosoma

4. ●● In quale fase della meiosi si trova la cellula liberata con l'ovulazione?
   - **A.** metafase II
   - **B.** profase I
   - **C.** metafase I
   - **D.** telofase II

5. ●● Quale evento ormonale provoca l'ovulazione?
   - **A.** il calo del progesterone
   - **B.** il picco di LH
   - **C.** l'aumento della prolattina
   - **D.** il calo degli estrogeni

6. ●● Dove avviene di solito la fecondazione?
   - **A.** nella cavità dell'utero
   - **B.** nel collo dell'utero
   - **C.** nell'ampolla della tuba uterina
   - **D.** sulla superficie dell'ovaio

7. ●● Quale ormone viene rilevato dai test di gravidanza?
   A. il progesterone
   B. l'LH
   C. l'ossitocina
   D. l'hCG

8. ●● Da quale foglietto embrionale derivano l'encefalo e il midollo spinale?
   A. ectoderma
   B. mesoderma
   C. endoderma
   D. trofoblasto

9. ●●● Quale affermazione sulla placenta e sul cordone ombelicale è corretta?
   A. nei villi coriali il sangue materno e quello fetale si mescolano
   B. la vena ombelicale porta al feto sangue ricco di ossigeno
   C. le arterie ombelicali portano al feto sangue ricco di ossigeno
   D. la placenta impedisce il passaggio di qualunque sostanza nociva

Vero o falso

10. ● Gli spermatozoi si formano a una temperatura di qualche grado inferiore a quella interna del corpo.

11. ● Alla nascita le ovaie di una bambina contengono già tutti gli oociti primari che avrà nella vita.

12. ●● Da ogni oocita primario si formano quattro cellule uovo.

13. ●● Nella fase luteale il corpo luteo secerne soprattutto progesterone.

14. ●● I gemelli monozigoti possono essere uno maschio e l'altra femmina.

15. ●●● La pillola estroprogestinica, oltre a evitare la gravidanza, protegge dalle infezioni sessualmente trasmesse.

Applicare

16. ●●● Completa per l'uomo: quanti cromosomi e quanti cromatidi contengono a) uno spermatogonio in fase G_1; b) uno spermatocita primario in profase I; c) uno spermatocita secondario; d) uno spermatide; e) uno zigote prima della duplicazione del DNA? Indica per ciascuna cellula se è n o 2n.

17. ● Da 600 spermatociti primari che completano la meiosi, quanti spermatozoi si formano? Da 600 oociti primari che completano entrambe le divisioni meiotiche, quante cellule uovo e quanti secondi globuli polari si formano?

18. ●● Tre donne hanno cicli regolari di 25, 28 e 35 giorni. Supponendo una fase luteale di 14 giorni, in quale giorno del ciclo cade per ciascuna l'ovulazione? Considerando che gli spermatozoi sopravvivono fino a circa 5 giorni, quali sono i giorni fertili della donna con il ciclo di 35 giorni?

19. ●● Il primo giorno dell'ultima mestruazione di una donna è il 20 gennaio 2026. a) Calcola la data presunta del parto (280 giorni dopo). b) Alla 12ª settimana di gravidanza, contata dall'ultima mestruazione, quante settimane sono passate circa dalla fecondazione? Si parla di embrione o di feto?

20. ● Indica da quale foglietto embrionale deriva ciascuna struttura: epidermide, cristallino, muscoli scheletrici, cuore, reni, epitelio dell'intestino, fegato, epitelio degli alveoli, midollo spinale, ossa.

21. ●● Un'analisi del liquido seminale indica un volume di 3,0 mL e una concentrazione di 50 milioni di spermatozoi per millilitro. a) Quanti spermatozoi contiene l'eiaculato? b) Se all'ampolla della tuba ne arrivano circa 200, quale frazione di quelli emessi è?

22. ●●● Prevedi come cambiano i livelli di GnRH, LH, FSH e del testosterone prodotto dai testicoli, e che cosa succede alla spermatogenesi, in un giovane che assume per mesi alte dosi di uno steroide anabolizzante. Poi spiega, con lo stesso ragionamento, perché una donna che prende la pillola estroprogestinica non ovula.

Leggere dati e figure

23. ●● Osserva la Figura 14.5. a) In quale fase del ciclo gli estrogeni raggiungono il massimo, e da quali cellule sono prodotti? b) Quale evento segue il picco di LH? c) Quale ormone prevale nella fase luteale, e quale struttura lo produce? d) Perché verso il 28° giorno l'endometrio si sfalda?

24. ●●● In una gravidanza iniziale la concentrazione di hCG nel sangue della madre è stata misurata in diversi giorni dopo l'ovulazione (dati di esempio): giorno 11, 30 mUI/mL; giorno 13, 62 mUI/mL; giorno 15, 125 mUI/mL; giorno 17, 250 mUI/mL. a) Ogni quanti giorni circa la concentrazione raddoppia? b) Se l'andamento continuasse, quale valore ti aspetteresti al giorno 19? c) Quale struttura produce l'hCG, e quale conseguenza ha il suo aumento sul ciclo?

25. ● Osserva la Figura 14.6. a) Metti in ordine gli stadi zigote, blastocisti, morula, 4 cellule, e associa a ciascuno i giorni indicati. b) Perché l'embrione non diventa più grande durante la segmentazione? c) In quale punto della figura si verificherebbe una gravidanza ectopica?

26. ●●● Nella Figura 14.3b il disegno è in scala, e la barra corrisponde a 50 µm. a) Misura il diametro dell'oocita (senza zona pellucida) e la lunghezza dello spermatozoo. b) Calcola il volume dell'oocita come quello di una sfera e confrontalo con quello della testa dello spermatozoo, approssimata a un ellissoide di 5 µm × 3 µm × 2 µm ($V = 4/3\,\pi abc$, con a, b, c semiassi). c) Che cosa spiega questa differenza?

Indagare e argomentare

27. ●●● Nel Settecento il naturalista italiano Lazzaro Spallanzani mise a delle rane maschio piccole braghe di tessuto e osservò che le uova deposte dalle femmine non si sviluppavano; le uova si sviluppavano invece se vi si stendeva il liquido raccolto nelle braghe. Filtrato con carta, quel liquido perdeva quasi del tutto la capacità di fecondare, che restava invece al residuo trattenuto dal filtro. Spiega quale ipotesi metteva alla prova ciascun esperimento, quali erano le variabili e i controlli, e che cosa si può concludere oggi da questi risultati.

28. ●●● Progetta un esperimento per verificare come la temperatura dell'acqua influisce sulla percentuale di uova di riccio di mare fecondate (i gameti sono forniti dal docente; al microscopio un uovo fecondato si riconosce perché si solleva intorno a esso un involucro, la membrana di fecondazione). Indica la variabile indipendente, la dipendente, le variabili controllate, il controllo, il numero di ripetizioni e le regole di sicurezza.

29. ●●● Spiega perché l'acido folico è raccomandato già prima del concepimento e non solo dopo la scoperta della gravidanza. Collega la tua risposta ai tempi della neurulazione e al momento in cui di solito una donna si accorge di essere incinta.

30. ●● Un'amica dice: «Prendo la pillola, quindi il preservativo non mi serve». Un amico dice: «Il vaccino contro l'HPV è una cosa da ragazze». Rispondi a entrambi in modo scientificamente corretto.

Approfondimento

31. ●●● Descrivi le tappe della fecondazione in vitro (FIVET) e spiega perché alla donna si somministrano gonadotropine prima del prelievo degli oociti. In che cosa la ICSI è diversa dalla FIVET classica?

PER APPROFONDIRE

- [TOR] G. J. Tortora, B. Derrickson, *Principles of Anatomy and Physiology*: i capitoli sugli apparati riproduttori e sullo sviluppo prenatale, con la regolazione ormonale del ciclo e la placenta.
- [SIL] D. U. Silverthorn, *Human Physiology*: il capitolo sulla riproduzione e lo sviluppo, per i circuiti di feedback dell'asse ipotalamo–ipofisi–gonadi.
- [CAM] L. A. Urry et al., *Campbell Biology*: i capitoli sulla riproduzione animale e sullo sviluppo embrionale, per confrontare l'uomo con gli altri animali.

Glossario del capitolo

Acrosoma
Vescicola sulla testa dello spermatozoo, piena di enzimi idrolitici che aprono un varco nella zona pellucida.

Annessi embrionali
Membrane che si formano intorno all'embrione ma non fanno parte del suo corpo: amnios, corion, sacco vitellino, allantoide.

Blastocisti
Stadio dell'embrione formato dal trofoblasto, dalla massa cellulare interna e da una cavità, il blastocele; è lo stadio che si impianta.

Cellule di Leydig
Cellule interstiziali del testicolo, fra i tubuli seminiferi, che producono testosterone sotto lo stimolo dell'LH.

Cellule di Sertoli
Cellule della parete dei tubuli seminiferi che sostengono e nutrono le cellule germinali, formano la barriera emato-testicolare e secernono inibina; rispondono all'FSH.

Corpo luteo
Ghiandola endocrina temporanea che si forma dal follicolo dopo l'ovulazione e secerne progesterone ed estrogeni.

Endometrio
Mucosa che riveste la cavità dell'utero; il suo strato funzionale si ispessisce a ogni ciclo e si sfalda con la mestruazione.

Epididimo
Lungo tubo avvolto sul testicolo in cui gli spermatozoi maturano e diventano mobili; continua nel dotto deferente.

Fecondazione
Unione di uno spermatozoo con la cellula uovo, che nell'uomo avviene nell'ampolla della tuba e forma lo zigote.

Foglietti embrionali
I tre strati di cellule (ectoderma, mesoderma, endoderma) che si formano con la gastrulazione e da cui derivano tutti i tessuti.

Follicolo
Struttura dell'ovaio formata da un oocita e dalle cellule che lo circondano; nel follicolo in crescita le cellule della granulosa producono estrogeni.

Gonadi
Organi che producono i gameti e gli ormoni sessuali: i testicoli nel maschio, le ovaie nella femmina.

Gonadotropina corionica umana (hCG)
Ormone prodotto dal trofoblasto che mantiene in vita il corpo luteo all'inizio della gravidanza; è rilevato dai test di gravidanza.

Impianto
Penetrazione della blastocisti nell'endometrio, fra circa 6 e 10 giorni dopo la fecondazione.

Inibina
Ormone proteico prodotto dalle cellule di Sertoli (e dal follicolo e dal corpo luteo) che frena la secrezione di FSH.

Oogenesi
Formazione delle cellule uovo: comincia prima della nascita, si arresta in profase I e in metafase II e produce una sola cellula uovo per ogni oocita primario.

Ovulazione
Rottura del follicolo maturo e liberazione dell'oocita secondario, provocata dal picco di LH.

Placenta
Organo formato da villi coriali e decidua basale, attraverso cui madre e feto scambiano sostanze senza che i due sangui si mescolino; produce anche ormoni.

Spermatogenesi
Formazione degli spermatozoi nei tubuli seminiferi: mitosi degli spermatogoni, meiosi degli spermatociti, differenziamento degli spermatidi.

Tubuli seminiferi
Condotti sottili e ripiegati dei testicoli, nella cui parete avviene la spermatogenesi.

Soluzioni

1. B. Gli spermatozoi si formano nella parete dei tubuli seminiferi; nell'epididimo maturano e diventano mobili.

2. C. Le cellule di Leydig, nel tessuto fra i tubuli, rispondono all'LH; le cellule di Sertoli sostengono la spermatogenesi.

3. D. L'acrosoma è una vescicola piena di enzimi idrolitici che si liberano con la reazione acrosomiale.

4. A. È un oocita secondario fermo in metafase II; completa la meiosi solo se viene fecondato.

5. B. Gli estrogeni alti e prolungati provocano per feedback positivo il picco di LH, che fa rompere il follicolo.

6. C. Nell'ampolla, il tratto più largo della tuba, entro circa 24 ore dall'ovulazione.

7. D. L'hCG, prodotto dal trofoblasto dopo l'impianto; mantiene in vita il corpo luteo.

8. A. Il tubo neurale si forma dall'ectoderma con la neurulazione.

9. B. I due sangui non si mescolano; le arterie ombelicali portano alla placenta sangue povero di ossigeno; alcol, nicotina, molti farmaci e alcuni virus attraversano la placenta.

10. V. La temperatura nello scroto è di 2–3 °C inferiore a quella del corpo.

11. V. Gli oogoni si moltiplicano solo prima della nascita; dopo, il numero di oociti può solo diminuire.

12. F. Si forma una sola cellula uovo; le altre cellule della meiosi sono i globuli polari, piccoli e destinati a degenerare.

13. V. Il corpo luteo produce molto progesterone e un po' di estrogeni, sotto l'azione dell'LH.

14. F. I gemelli monozigoti derivano da un solo zigote e hanno lo stesso genoma, quindi gli stessi cromosomi sessuali: sono sempre dello stesso sesso.

15. F. La pillola blocca l'ovulazione, ma non forma alcuna barriera: solo il preservativo riduce il rischio di trasmissione delle IST.

16. a) 46 cromosomi, 46 cromatidi, 2n. b) 46 cromosomi, 92 cromatidi, 2n. c) 23 cromosomi, 46 cromatidi, n. d) 23 cromosomi, 23 cromatidi, n. e) 46 cromosomi, 46 cromatidi, 2n.

17. $600 \times 4 = 2400$ spermatozoi. Dagli oociti: 600 cellule uovo e 600 secondi globuli polari (più i primi globuli polari, uno per oocita, che possono dividersi o degenerare).

18. Ovulazione: $25 - 14 = 11°$ giorno; $28 - 14 = 14°$ giorno; $35 - 14 = 21°$ giorno. Giorni fertili per il ciclo di 35 giorni: dal 16° (21 − 5) al 21° giorno circa.

19. a) 20 gennaio 2026 + 280 giorni = 27 ottobre 2026. b) La fecondazione avviene circa 2 settimane dopo l'inizio dell'ultima mestruazione: sono passate circa 10 settimane dalla fecondazione. Si parla di feto: lo stadio di embrione termina alla fine dell'8ª settimana dalla fecondazione (10ª dall'ultima mestruazione).

20. Ectoderma: epidermide, cristallino, midollo spinale. Mesoderma: muscoli scheletrici, cuore, reni, ossa. Endoderma: epitelio dell'intestino, fegato, epitelio degli alveoli.

21. a) $3{,}0\ \text{mL} \times 50 \times 10^6/\text{mL} = 1{,}5 \times 10^8$ spermatozoi. b) $200 / 1{,}5 \times 10^8 \approx 1{,}3 \times 10^{-6}$: circa uno ogni 750 000.

22. Lo steroide, simile al testosterone, aumenta molto gli androgeni nel sangue: per feedback negativo l'ipotalamo riduce il GnRH e l'ipofisi l'LH e l'FSH. Senza LH le cellule di Leydig producono meno testosterone proprio; senza FSH (e con poco testosterone dentro il testicolo) la spermatogenesi si riduce e i testicoli diminuiscono di volume. Nella pillola estrogeni e progestinico sintetici, sempre presenti, frenano allo stesso modo GnRH, FSH e LH: nessun follicolo matura e soprattutto manca il picco di LH, per cui non c'è ovulazione.

23. a) Nella fase follicolare, poco prima dell'ovulazione (giorni 12–13); li producono le cellule della granulosa del follicolo in crescita. b) L'ovulazione, poche ore dopo il picco (circa un giorno e mezzo dopo l'inizio della salita dell'LH). c) Il progesterone, prodotto dal corpo luteo. d) Il corpo luteo regredisce, progesterone ed estrogeni crollano, le arterie spirali si contraggono e lo strato funzionale, senza sangue, si sfalda.

24. a) I valori raddoppiano ogni 2 giorni (30 → 62 → 125 → 250). b) Circa 500 mUI/mL. c) Lo produce il trofoblasto dell'embrione impiantato; mantiene in vita il corpo luteo, che continua a produrre progesterone: l'endometrio non si sfalda e la mestruazione non arriva.

25. a) Zigote (giorno 1), 4 cellule (giorno 2), morula (giorni 3–4), blastocisti (giorni 4–5). b) Le cellule si dividono senza crescere fra una divisione e l'altra, e l'embrione resta chiuso nella zona pellucida: le cellule diventano più numerose e più piccole. c) Lungo la tuba, quasi sempre nell'ampolla o nell'istmo, se l'embrione si ferma e si impianta lì.

26. a) Diametro dell'oocita circa 104 µm (circa 0,1 mm); spermatozoo lungo circa 55 µm. b) $V_{oocita} = 4/3\ \pi\ (52\ \mu m)^3 \approx 5{,}9 \times 10^5\ \mu m^3$; $V_{testa} = 4/3\ \pi \times 2{,}5 \times 1{,}5 \times 1{,}0\ \mu m^3 \approx 16\ \mu m^3$; il rapporto è circa 4×10^4. c) L'oocita porta all'embrione il citoplasma, gli organuli e le riserve per i primi giorni; lo spermatozoo porta solo il nucleo (e il centriolo), ed è ridotto all'essenziale per muoversi.

27. *Traccia di risposta.* Le braghe verificavano se per lo sviluppo delle uova fosse necessario il contatto con il liquido del maschio: variabile indipendente, il contatto con il liquido; dipendente, lo sviluppo delle uova. Le uova deposte da femmine con maschi senza braghe (o bagnate con il liquido) sono il confronto. La filtrazione verificava se la capacità di fecondare stesse nella parte liquida o nelle particelle trattenute dal filtro: il filtrato, quasi privo di spermatozoi, non feconda, mentre il residuo, che li contiene, sì. Oggi concludiamo che la fecondazione richiede il contatto fra le uova e gli spermatozoi, non un «vapore» o una sostanza disciolta. Spallanzani, che come molti contemporanei pensava che l'embrione fosse già preformato nell'uovo, non attribuì però agli spermatozoi il ruolo decisivo: un buon esperimento non basta, se l'interpretazione è guidata da un'idea sbagliata.

28. *Traccia di risposta.* Variabile indipendente: temperatura dell'acqua di mare (per esempio 10, 15, 20, 25 °C, con bagni termostatati). Variabile dipendente: percentuale di uova con membrana di fecondazione dopo 10 minuti, contando almeno 100 uova per campione. Da controllare: volume di acqua, salinità, numero di uova, quantità e diluizione degli spermatozoi, tempo di contatto, provenienza dei gameti. Controllo: uova senza spermatozoi a ogni temperatura, per escludere membrane formate senza fecondazione. Ripetere almeno tre volte per ogni temperatura e fare la media. Sicurezza: i gameti sono preparati dal docente; guanti, attenzione ai vetrini e alle pipette, lavarsi le mani; gli animali sono trattati secondo le regole per il benessere animale.

29. *Traccia di risposta.* Il tubo neurale si chiude entro la quarta settimana dopo la fecondazione, cioè intorno alla sesta settimana dall'ultima mestruazione: spesso la donna scopre la gravidanza solo dopo il ritardo della mestruazione, quando la chiusura è già in corso o conclusa. Perché l'acido folico serva, deve essere già disponibile nei tessuti in quel momento; per questo lo si raccomanda, su consiglio del medico, da prima del concepimento.

30. *Traccia di risposta.* La pillola impedisce l'ovulazione ma non ostacola il contatto fra mucose e liquidi: non protegge da HIV, clamidia, gonorrea, sifilide, HPV, epatite B. Solo il preservativo, usato bene in ogni rapporto, riduce il rischio delle IST; i due metodi possono essere usati insieme. Quanto all'HPV: il virus infetta anche i maschi e causa in loro tumori dell'ano, della gola e del pene e i condilomi; vaccinare i ragazzi li protegge e riduce la circolazione del virus, proteggendo anche le ragazze. Il vaccino funziona meglio prima dell'inizio della vita sessuale, per questo è offerto a ragazze e ragazzi nel dodicesimo anno di vita.

31. *Traccia di risposta.* Stimolazione delle ovaie con gonadotropine (FSH), che fa maturare più follicoli nello stesso ciclo, così da avere più oociti e più pos-

sibilità di ottenere embrioni; controllo con ecografie ed esami del sangue; prelievo degli oociti dalle ovaie con un ago; fecondazione in laboratorio, mettendo gli oociti a contatto con gli spermatozoi preparati; coltura degli embrioni per alcuni giorni; trasferimento di uno o più embrioni nell'utero. Nella ICSI un singolo spermatozoo viene iniettato direttamente nel citoplasma dell'oocita: serve soprattutto quando gli spermatozoi sono pochi o poco mobili.