

# نرمادگی

غلامرضا مقدسی

فوق لیسانس فیزیولوژی جانوری

دبير زیست شناسی

ghr.moghaddasi@gmail.com

## اشاره

با توجه به تغییرات حاصل جسمی در دانش آموزان دبیرستانی نیاز به دسترسی به منابع علمی سالم برای آشنایی و گذر موفقیت آمیز از بحران جنسی دوران بلوغ بیش از پیش احساس می شود. از طرف دیگر، با توجه به سازو کار منحصر به فرد رشد و نمو و تمایز دستگاه تناسلی در دوران جنینی، لزوم تعمیق در این موضوع ضروری می نماید. شاید یکی از سوالات دائمی دانش آموزان از دبیران زیست شناسی، مربوط به افراد دوجنسی باشد. این مقاله به این موضوع می پردازد.

**کلیدواژه ها:** نرمادگی، ناهنجاری های جنسی، هرمافروختی، دوجنسی.

## مقدمه

نرمادگی از انواع غیرطبیعی تکامل جنسی است. برای فهم بهتر این ناهنجاری نیاز به آگاهی کامل از تمایز جنسی طبیعی است. دستگاه تناسلی خارجی در مرحله بی تفاوت از یک سینوس اوروزنیتال؛ دو برجستگی لابیوسکروتال و یک تکمه ژنیتال تشکیل شده است. بنابراین دستگاه تناسلی خارجی جنین ابتدا قادر به رشد و تکامل به سمت ساختارهای مذکور یا مؤنث- برحسب نوع هورمون استروئیدی مترشحه از گناد است. به طور طبیعی این تمایز تحت تأثیر فعل آندروژن سلول های لیدیگ بیضه جنین است. تستوسترون (آندروژن اصلی بیضه) مترشحه از بیضه ها در بافت های هدف دستگاه تناسلی خارجی جنین توسط آنزیم ۵- آلفاراکتاز به دی هیدرو تستوسترون (DHT) تبدیل می شود و باعث نرینگی ژنیتالیای خارجی می شود. در نبود اثر آندروژن (فقدان کروموزوم Y، وجود یک تخدمان؛ ناهنجاری گیرنده های آندروژن، یا اختلال در فعالیت آنزیم ۵ آلفا- راکتاز) دستگاه تناسلی خارجی بی تفاوت به سمت ماده هدایت می شود (۱).

تماس با آندروژن ها در یک مرحله زمانی حساس و بحرانی منجر به بروز درجات متفاوتی از نرینگی می شود. اگر غلظت آندروژن موضعی کافی نباشد، یا فعالیت آن به طور کلی وجود نداشته باشد، نرینگی دستگاه تناسلی خارجی ناقص خواهد بود. به علت مشترک بودن بافت منشأ، اختلالات ساختاری دستگاه تناسلی خارجی زن و مرد بازتابی از اثر آندروژن های غیرطبیعی است (۱). بنابراین، به هم خوردن توازن هورمون های استروئیدی گنادی در جنین های نر و ماده باعث هرمافروختیسم یا وضعیت جنسی

بینایینی<sup>۱</sup> می‌شود (۲). به چنین افرادی که ویرگی‌های هر دو جنس را دارند نور-ماده گفته می‌شود. در دوجنسی حقیقی<sup>۲</sup> که حالت نادری است، معمولاً فرد هر دو بافت بیضه و تخدمان را دارد، ولی ممکن است تخدمان در یک طرف و بیضه در طرف دیگر باشد. حالت دیگر این است که تخدمان یا بیضه در یکطرف و مجموع تخدمان-بیضه در طرف دیگر قرار گرفته باشد (۳). در ۷۰-۴۶ دارند و معمولاً رحم دارند. دستگاه‌های تناسلی خارجی آنها مبهم است یا بیشتر حالت زنانه دارد. بیشتر این افراد به عنوان زن شناخته می‌شوند (۴).

در هرمافروdit کاذب<sup>۵</sup>، جنسیت ژنتیپی به سیله ظاهر فنتوتیپی که بسیار شبیه جنس مخالف است، پوشیده می‌ماند (۴). در هرمافروزیت کاذب مذکور، فرد فقط دارای بیضه است، ولی مجازی تناسلی یا زنیتالیای خارجی یا هر دو فنوتیپ ماده یا نری را که به طور ناقص متمایز شده است، دارد. افرادی که منحصاراً دارای تخدمان هستند ولی زنیتالیای خارجی آنها شبیه جنس نر است. هرمافروزیت کاذب مؤنث نامیده می‌شوند. علت هرمافروزیت کاذب، در افرادی که دارای ابهام زنیتالیای خارجی هستند، افزایش آنдрوروژن‌ها در گردش خون مادرند. درجه ویربیلیزاسیون به مقدار و زمان اثر آندروروژن‌ها بستگی دارد (۵). اغلب این ناهنجاری‌ها ناشی از هیپرپلازی مادرزادی آدرنال است (۴۰-۴۵٪). علل نادرتر هرمافروزیت کاذب مؤنث، بالا بودن بیش از حد آندروروژن مادر است که با خوردن دارو یا ترشح تومور ایجاد می‌شود (۱).

افزایش آندروروژن‌های جریان خون مادر در هفته ۱۱ و ۱۲ حاملگی باعث هیپرتوروفی کلیتوریس می‌شود (۵). در سندرم آندرنوژنیتال<sup>۶</sup> یا هیپرپلازی مادرزادی غده فوق کلیوی، اختلالات بیوشیمیابی در غده فوق کلیوی، سبب کاهش تولید هورمون‌های استروئیدی و افزایش هورمون آدنوکورتیکوتربوپیک (ACTH) می‌شود. نیز سبب هیپرپلازی آدرنال و تولید بیش از حد آندروروژن‌ها می‌شود (۴). انواع زیادی از هیپرپلازی‌های مادرزادی آدرنال، معمولاً به علت

اختلال در بیوسنتر کورتیزول‌اند. در صورت اختلال در بیوسنتر کورتیزول، اثر بازدارندگی آن بر هیپوتالاموس برداشته می‌شود، درنتیجه ترشح ACTH افزایش می‌یابد و درنهایت باعث افزایش تحریک بیوسنتر استروئیدهای بخش قشری غدد فوق کلیوی می‌شود. در این صورت متابولیت‌هایی که درنتیجه نقص آنزیمی برای تبدیل به کورتیزول یا آلدوسترون جمع می‌شوند به مسیرهای بیوسنتر آندروروژن‌ها هدایت می‌شوند. آندروروژن‌هایی که به این ترتیب به مقدار زیاد ترشح می‌شوند، باعث نرینه‌شدن زنیتالیای خارجی و ایجاد صفات ثانویه جنسی مذکور در بیمار می‌شوند (۵). این بیماران دارای ترکیب کروموزونی XX، ۴۶، ۴۶ اجسام کروموماتینی در هسته سلول‌ها و تخدمان هستند، ولی تولید بیش از حد آندروروژن‌ها سبب بزرگی کلیتوریس، اتصال نسبی لب‌های بزرگ (که به آنها ظاهر اسکرتووم می‌دهد) و یک سینوس اوروزنیتال باقی‌مانده کوچک می‌شود (۴).

هرمافروزیت کاذب مؤنث سندرم آندرنوژنیتال همراه با صفات مذکور نادر است. استفاده از ترکیبات آندروروژنیک در جریان حاملگی می‌تواند اختلالات مشابهی در دستگاه تناسلی خارجی جنین به وجود آورد. در موارد بسیار نادری، وجود توموری در مادر که هورمون مردانه ترشح کند، نظیر آزوپلاستیما باعث ایجاد این حالت می‌شود (۲). دو جنسیت‌هایی کاذب مذکور از نظر وضعیت کروموزومی XY، ۴۶ و ۴۶ فاقد جسم بار هستند. علل این سندرم عبارت‌اند از:

الف- اشکال پاسخ‌دهی در بافت‌های حساس به آندروروژن یا عدم حساسیت به آندروروژن.

ب- سنتر غیرطبیعی آندروروژن.

ج- کمبود یا فقدان فاکتور مهارکننده مولرین.

تسوسترون توسط یاخته‌های بینایینی بیضه در پاسخ به LH مترشحه از هیپوفیز سنتر می‌شود. شواهدی وجود دارد که دو جنسیتی کاذب مذکور در بعضی افراد ممکن است ناشی از نقص در گیرنده‌های LH سلول‌های بینایینی جنین باشد (۵).

ماده مهارکننده مجرای مولر (MIS) ترشح می‌کنند، بنابراین مجرای مولر یا پارامزوفنریک آن‌ها تحلیل رفته است و رحم و لوله‌های رحمی تشکیل نمی‌شوند. واژن نیز طول کوتاهی دارد و انتهای آن مسدود است. بنابراین با وجود این که رشد طبیعی دارند، ولی زنان عقیمی هستند (۳۶). این سندرم نادر است و از هر ۲۰۰۰ تولد زنده در یک مورد مشاهده می‌شود (۴).

با توجه به این که هورمون تسوسترون در نرینه شدن پیشایه نر، پنیس و

مترشحه از غده فوق کلیوی پاسخ می‌دهند، لذا ظاهرشان دقیقاً شبیه زنان است.

با این حال، برخلاف ظاهر زنانه، این افراد بیضه هم دارند. ولی به تسوسترون حساس نیستند. بیضه‌ها اغلب در ناحیه مغبنی یا لب‌های فرج یافت می‌شوند، ولی اسپرماتوژن انجام نمی‌دهند. علاوه بر این، این بیضه‌ها با خطر زیادی از جهت تشکیل تومور مواجه هستند، بهنحوی که ۳۳٪ این افراد قبل از ۵۰ سالگی دچار بد خیمی می‌شوند.

چون این افراد بیضه دارند و

سندرم زن‌نمای بیضه‌دار یا عدم حساسیت به آندروروژن‌ها

این افراد ترکیب کروموزومی XY، ۴۶ دارند، ولی نمای ظاهری طبیعی زنانه دارند (۴). این افراد دارای زن TDF و بیضه‌هایی هستند که تسوسترون و آنتی‌مولرین هورمون (AMH) ترشح می‌کنند. ولی در آنها گیرنده‌های پروتئینی تسوسترون وجود ندارد، لذا نمی‌توانند به تسوسترون مترشحه از بیضه پاسخ دهند (Meyer, 1975).

اسکروتوم مستقیماً دخالت ندارد. بلکه در این بافت‌ها به هورمون دیگری به نام ۵ آلفا- دی‌هیدروستوسترون تبدیل می‌شود. این هورمون تمایز ژنتیالیای خارجی نر را کنترل می‌کند.

### آندرودژن‌های غیرطبیعی است

ثابت کردند که تستوسترون در برجستگی‌ها و سینوس ادراری

تناسلی (ولی نه در مجرای ولف) توسط آنزیم ۵ آلفا-کتواستروئید رادکاتاز<sup>۲</sup> به DHT-۵ تبدیل می‌شود. در بعضی افراد زن این آنزیم وجود ندارد. چنین افرادی با وجود این که دارای کروموزوم‌های XY هستند و بیضه‌های فعال دارند، دارای مجرای واژن بنیست و کلیتوریس بزرگی‌اند. آنان از لحاظ ظاهری زن هستند، ولی آنatomی داخلی شان نر است: بیضه و مجرای ول夫 رشد می‌کند و مجرای مولر تحلیل می‌رود. بنابراین به نظر می‌رسد که تشکیل ژنتیالیای خارجی تحت کنترل DHT است. در حالی که تمایز مجرای ول夫 توسط تستوسترون کنترل می‌شود<sup>(۶)</sup>.

### نر-مادگی در جانوران

در بعضی از مهره‌داران (به جز پستانداران) با این که سلول‌های زایا به طور طبیعی به اسپرم‌اتوسیت یا اووسیت تبدیل می‌شوند، تحت تأثیر استروئیدها در دوران جنینی به‌راحتی تغییر جنسیت می‌دهند. مثلاً جنین‌های ماهی طلائی با ترکیب کروموزومی XY تحت تأثیر استروژن‌ها، فوتیپ ماده را به دست می‌آورند. این ماهی‌ها بعداً می‌توانند با نرهای طبیعی XY جفت‌گیری کنند و فرزندان نر زیستا با ترکیب کروموزومی YY

سنتر غیرطبیعی آندرودژن نقص در تکامل ژنتیالیای مذکور ممکن است ناشی از نارسایی ترشحی بیضه‌ها در دوره بحرانی تمایز جنسی باشد<sup>(۱)</sup>. به‌این ترتیب هرگونه اختلال مادرزادی در تولید تستوسترون ممکن است باعث هرمافرودیت کاذب مذکر شود. سه آنزیم به نام‌های مجموعه دسمولاز کلسترول،<sup>۳</sup> بتا-هیدروکسی استروئید دهیدروژنаз و ۱۷ آلفا-هیدروکسی‌سیداز علاوه بر بیضه، در غده فوق‌کلیوی هم وجود

دارند. اختلال در عمل هریک از این آنزیم‌ها باعث مختل شدن تولید گلیکوکورتیکوئیدها، مینeralوکورتیکوئیدها و آندرودژن‌ها می‌شود. این اختلالات آنزیمی

به وجود آورند. در مذاکا<sup>۴</sup> ماهی ماده فرضی (XX) که توسط ترکیبات آندرودژنی فنوتیپ نر را به دست آورده است، بعداً با یک ماده طبیعی (XX) جفت‌گیری می‌کند به علت مشترک بودن بافت منشأ، اختلالات ساختاری و همه فرزندان ماده (XX) خواهد دستگاه تناسلی خارجی زن و مرد بازتابی از اثر بود.<sup>(۵)</sup>

**نر-مادگی در نماتدها**  
در یک گونه نماتد<sup>۵</sup> معمولاً نوع جنس وجود دارد: جنس نر-ماده و جنس نر. اکثر افراد این گونه نر-ماده هستند و بیضه و تخدمان دارند. هر مافرودیت‌ها اسپرم‌هایی را می‌سازد که در دستگاه تولیدی‌تری ذخیره می‌شوند. تخدمان رسیده، تخمک‌ها را تولید می‌کنند که این تخمک‌ها ضمن مهاجرت به داخل رحم بارور می‌شوند.  
با این ترتیب خود لقاخی باعث ایجاد هرمافرودیت‌های بیشتری می‌شود و فقط ۲۰٪ درصد از جنین‌های نر خواهد بود. این نرها می‌توانند با هرمافرودیت‌ها جفت‌گیری کنند، ولی چون اسپرم نرها باید با اسپرم خود هرمافرودیت رقابت کند، نسبت جنسی که از این جفت‌گیری حاصل می‌شود، ۵۰٪ درصد نر و ۵۰٪ درصد هرمافرودیت است.<sup>(۶)</sup>

در C. elegans ترکیب کروموزم‌های XX و نر XO است. در گونه‌هایی از نماتدها ماده‌های XX نیز یافت می‌شوند. بنابراین ماده‌ها و هرمافرودیت‌ها یکسان‌اند. تنها تفاوتی که وجود دارد، این است که هرمافرودیت‌ها قادر به تولید اسپرم C. elegans نیز هستند. تعیین جنسیت در X:A (نسبت کروموزم‌های X به Y) پاسخ می‌دهند.<sup>(۶)</sup>

**نر-مادگی در ماهی‌ها**  
در حالی که نر-مادگی در کرم‌ها فوتیپی که بسیار شبیه جنس مخالف است، پوشیده و حشرات پدیده‌ای غیرمعمول نیست، در مهره‌داران بهندرت دیده می‌شود. در پرنده‌گان و پستانداران

<p>(Bull and chymiy, 1988). تلاقي می کنند (Bull and chymiy, 1988). به طور کلي، تخم هاي که در دماهای تستوسترون به استروژن) نقش مهمی در اين زمينه دارد. فعالیت آروماتاز در <math>Emys</math> در دمای <math>25^{\circ}\text{C}</math> که جنين ها نرینه می شوند، بسيار پايان است. در دمای <math>30^{\circ}\text{C}</math> که جنين ها ماده می شوند، فعالیت آروماتاز طی دوره تعیین جنسیت به طور قابل ملاحظه ای افزایش می یابد (Desvage, 1993; Pieau, 1994). احتمالاً هورمون آنتی مولرین تنظیم کننده فعالیت آروماتاز است و به نظر می رسد این هورمون فعالیت آروماتاز را در گناده ای <math>Emys</math> کاهش می دهد (Desvage and Desvage, 1992).</p>	<p>به طور کلي، تخم هاي که در دماهای تستوسترون به استروژن) نقش مهمی در اين زمينه دارد. فعالیت آروماتاز در <math>Emys</math> در دمای <math>25^{\circ}\text{C}</math> که جنين ها نرینه می شوند، بسيار پايان است. در دمای <math>30^{\circ}\text{C}</math> که جنين ها ماده می شوند، فعالیت آروماتاز طی دوره تعیین جنسیت به طور قابل ملاحظه ای افزایش می یابد (Desvage, 1993; Pieau, 1994). احتمالاً هورمون آنتی مولرین تنظیم کننده فعالیت آروماتاز است و به نظر می رسد این هورمون فعالیت آروماتاز را در گناده ای <math>Emys</math> کاهش می دهد (Desvage and Desvage, 1992).</p>	<p>● <b>شود.</b> بعضی از ماهی ها گونوکریستیک هستند، که از لحاظ کروموزومی جنسیت نر یا ماده دارند. گونه های هرمافرودیت ماهی ها به سه گروه تقسیم می شوند (۶). ● <b>هرمافرودیت های همزمان</b><sup>۱۱</sup>: بیضه و تخمدان راه همزمان دارند و توأی تولید اسپرم و تخمک را دارند. یکی از این گونه ها <i>Servans scriba</i> است. ● <b>در هرمافرودیت های پروژنوس</b><sup>۱۲</sup>: (ابتدا ماده) یک جانور در ابتدا ماده است، ولی بعدها نر خواهد شد. در این ماهی ها گنادها دوشکل هستند و هر دو بافت تخمدان و بیضه را دارند، ولی از لحاظ ژنتیک ماده اند.</p>
<p>● <b>پی نوشت</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1. intersex</li> <li>2. ovotestis</li> <li>3. pseudohermaphrodite</li> <li>4. Adrenogenital syndrome</li> <li>5. Wilson</li> <li>6. Sieteri</li> <li>7. 5-a ketosteroid reductase</li> <li>8. medaka</li> <li>9. Caenorhabditis elegans</li> <li>10. gonochristic</li> <li>11. synchronous</li> <li>12. protogynous</li> <li>13. Protandrous</li> </ul>	<p>● <b>تخم هایی که در دماهای بالاتر از <math>30^{\circ}\text{C}</math> درجه انکوبه می شوند یک جنس (مثلاً نر) را به وجود می آورند. در حالی که در حالی که جنسیت بیشتر مارها و سوسمارها توسط کروموزوم های جنسی در زمان لقادیر تعیین می شود، جنسیت بیشتر به وسیله محیط و بعد از لقادیر تعیین می شود</b></p>	<p>● <b>نوع سوم هرمافرودیت (که به عکس نوع دوم است)، گونه هایی هستند که پروتандروس<sup>۱۳</sup> (ابتدا نر) نامیده می شوند. از این نوع این ماهی ها می توان <i>Sparis aruatus</i> را نام برد. در این ماهی ها، ابتدا بافت بیضه غالب است، ولی بعد از یک دوره انتقالی که در طی آن هر دو بافت تخمدان و بیضه دیده می شوند، سلول های تخمدانی غالب خواهند شد (۶).</b></p>

#### منابع

۱. گلادس کالس، اسپیرروف. اندوکرینولوژی و نازایی، ترجمه منیزه سیاح ملی. تبریز. نشر آذربایجان. ۱۳۸۸.
۲. مو، کیت. ال. تکامل جنینی انسان. ترجمه علیرضا فاضل. منتهد. نشر اسفند. ۱۳۸۷.
۳. رجحان، محمدصادق. اطلس رنگی بافت شناسی و بافت شناسی عملی. تهران. انتشارات سروش. ۱۳۸۹.
۴. جنین شناسی لانگمن ترجمه فرهاد همت خواه. تهران. نشر شهراب. ۱۳۸۵.

تخم هایی که در دماهای بالاتر از  $30^{\circ}\text{C}$  درجه انکوبه می شوند یک جنس (مثلاً نر) را به وجود می آورند. در حالی که از تخم های انکوبه شده، نوزادان نر کوچک از تخم های انکوبه شده، نوزادان نر ماده به وجود می آیند. در لاکپشتان، اگر تخم ها در دمای زیر  $28^{\circ}\text{C}$  درجه سانتی گراد انکوبه شوند، همه جنین ها نر خواهند شد و در دمای بالاتر از  $32^{\circ}\text{C}$  درجه سانتی گراد جنین های ماده به وجود خواهند آمد. در محدوده دمایی بین این دو دما، جنین های نر-ماده از تخم خارج می شوند. مثلاً در گونه *Emys obicularis* بالاتر از  $30^{\circ}\text{C}$  قرار داده می شوند، نوزادان ماده به وجود می آورند و تخم هایی که در دماهای پایین تر از  $25^{\circ}\text{C}$  نگهداری شوند، نوزادان نر به وجود خواهند آورد. دمای آستانه  $28/5^{\circ}\text{C}$  است (۶).

استروژن تمایز تخمدان در دماهای نرینه کننده را القا می کند و زمان حساس اثرهای استروژن ها با زمان تعیین جنسیت

اثر دما بر تعیین جنسیت در پرندگان در حالی که جنسیت بیشتر مارها و سوسمارها توسط کروموزوم های جنسی در زمان لقادیر تعیین می شود، جنسیت بیشتر لاکپشت ها و همه گونه های کروکودیل ها به وسیله محیط و بعد از لقادیر تعیین می شود. در این خزندگان، دمای تخم ها در دوره معینی از رشد و نمو، عامل تعیین کننده جنسیت است (Bull, 1980) و تغییرات اندک دما می تواند باعث تغییرات قابل توجهی در نسبت جنسیت