

نرمادگی

غلامرضا مقدسی

فوق لیسانس فیزیولوژی جانوری

دبیر زیست‌شناسی

ghr.moghaddasi@gmail.com

اشاره

با توجه به تغییرات حاصل جسمی در دانش‌آموزان دبیرستانی نیاز به دسترسی به منابع علمی سالم برای آشنایی و گذر موفقیت‌آمیز از بحران جنسی دوران بلوغ بیش از پیش احساس می‌شود. از طرف دیگر، با توجه به سازوکار منحصر به فرد رشد و نمو و تمایز دستگاه تناسلی در دوران جنینی، لزوم تعمیق در این موضوع ضروری می‌نماید. شاید یکی از سؤالات دائمی دانش‌آموزان از دبیران زیست‌شناسی، مربوط به افراد دوجنسی باشد. این مقاله به این موضوع می‌پردازد.

کلیدواژه‌ها: نرمادگی، ناهنجاری‌های جنسی، هرمافرودیت، 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 تفاوتی از یک سینیوس اوروژنیتال؛ دو برجستگی لایبوساکروتال و یک تکمه ژنیتال تشکیل شده است. بنابراین دستگاه تناسلی خارجی جنین ابتدا قادر به رشد و تکامل به سمت ساختارهای مذکر یا مؤنث- برحسب نوع هورمون استروئیدی مترشحه از گناد- است. به‌طور طبیعی این تمایز تحت تأثیر فعال آندروژن سلول‌های لیدیک بیضه جنین است. تستوسترون (آندروژن اصلی بیضه) مترشحه از بیضه‌ها در بافت‌های هدف دستگاه تناسلی خارجی جنین توسط آنزیم 5- α آلفا رداکتاز به دی‌هیدروتستوسترون (DHT) تبدیل می‌شود و باعث نرینگی ژنیتالیای خارجی می‌شود. در نبود اثر آندروژن (فقدان کروموزوم Y، وجود یک تخمدان؛ ناهنجاری گیرنده‌های آندروژن، یا اختلال در فعالیت آنزیم 5- α آلفا رداکتاز) دستگاه تناسلی خارجی بی تفاوت به سمت ماده هدایت می‌شود (۱).

تماس با آندروژن‌ها در یک مرحله زمانی حساس و بحرانی منجر به بروز درجات متفاوتی از نرینگی می‌شود. اگر غلظت آندروژن موضعی کافی نباشد، یا فعالیت آن به‌طور 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 آندروژن‌های غیرطبیعی است (۱). بنابراین، به هم خوردن توازن هورمون‌های استروئیدی گنادی در جنین‌های نر و ماده باعث **هرمافرودیسیم یا وضعیت جنسی**

بینابینی^۱ می‌شود (۲). به چنین افرادی که ویژگی‌های هر دو جنس را دارند **نر- ماده** گفته می‌شود. در **دوجنسی حقیقی**^۲ که حالت نادری است، معمولاً فرد هر دو بافت بیضه و تخمدان را دارد، ولی ممکن است تخمدان در یک طرف و بیضه در طرف دیگر باشد. حالت دیگر این است که تخمدان یا بیضه در یک طرف و مجموع تخمدان- بیضه در طرف دیگر قرار گرفته باشد (۳). در ۷۰ درصد موارد، این افراد کاریوتیپ XX، ۴۶ دارند و معمولاً رحم دارند. دستگاه‌های تناسلی خارجی آنها مبهم است یا بیشتر حالت زنانه دارد. بیشتر این افراد به‌عنوان زن شناخته می‌شوند (۴).

در **هر مافرو دیت کاذب**^۳، جنسیت ژنوتیپی به‌وسیله ظاهر فنوتیپی که بسیار شبیه جنس مخالف است، پوشیده می‌ماند (۴). در **هر مافرو دیت کاذب مذکر**، فرد فقط دارای بیضه است، ولی مجاری تناسلی یا ژنیتالیای خارجی یا هر دو فنوتیپ ماده یا نری را که به طور ناقص متمایز شده است، دارند. افرادی که منحصرأ دارای تخمدان هستند ولی ژنیتالیای خارجی آنها شبیه جنس نر است، **هر مافرو دیت کاذب مؤنث** نامیده می‌شوند. علت هر مافرو دیت کاذب، در افرادی که دارای ابهام ژنیتالیای خارجی هستند، افزایش آندروژن‌ها در گردش خون مادرند. درجه ویریلیزاسیون به مقدار و زمان اثر آندروژن‌ها بستگی دارد (۵). اغلب این ناهنجاری‌ها ناشی از هیپرپلازی مادرزادی آدرنال است (۴۵-۴۰٪). علل نادرتر هر مافرو دیت کاذب مؤنث، بالا بودن بیش از حد آندروژن مادر است که با خوردن دارو یا ترشح تومور ایجاد می‌شود (۱).

افزایش آندروژن‌های جریان خون مادر در هفته ۱۱ و ۱۲ حاملگی باعث هیپرتروفی کلیتوریس می‌شود (۵). در **سندرم آدرنوژنیتال**^۴ یا هیپرپلازی مادرزادی غده فوق کلیوی، اختلالات بیوشیمیایی در غده فوق کلیوی، سبب کاهش تولید هورمون‌های استروئیدی و افزایش هورمون آدرنوگورتیکوتروپیک (ACTH) می‌شود. ACTH نیز سبب هیپرپلازی آدرنال و تولید بیش از حد آندروژن‌ها می‌شود (۴). انواع زیادی از هیپرپلازی‌های مادرزادی آدرنال، معمولاً به علت

اختلال در بیوسنتز کورتیزول‌اند.

در صورت اختلال در بیوسنتز کورتیزول، اثر بازدارندگی آن بر هیپوتالاموس برداشته می‌شود، در نتیجه ترشح ACTH افزایش می‌یابد و در نهایت باعث افزایش تحریک بیوسنتز استروئیدهای بخش قشری غده فوق کلیوی می‌شود. در این صورت متابولیت‌هایی که در نتیجه نقص آنزیمی برای تبدیل به کورتیزول یا آلدوسترون جمع می‌شوند به مسیرهای بیوسنتز آندروژن‌ها هدایت می‌شوند. آندروژن‌هایی که به این ترتیب به مقدار زیاد ترشح می‌شوند، باعث نرینه‌شدن ژنیتالیای خارجی و ایجاد صفات ثانویه جنسی مذکر در بیمار می‌شوند (۵). این بیماران دارای ترکیب کروموزومی XX، ۴۶، اجسام کروماتینی در هسته سلول‌ها و تخمدان هستند، ولی تولید بیش از حد آندروژن‌ها سبب بزرگی کلیتوریس، اتصال نسبی لب‌های بزرگ (که به آنها ظاهر اسکروتوم می‌دهد) و یک سینوس اوروژنیتال باقی‌مانده کوچک می‌شود (۴).

هر مافرو دیت کاذب مؤنث سندرم آدرنوژنیتال همراه با صفات مذکر نادر است. استفاده از ترکیبات آندروژنیک در جریان حاملگی می‌تواند اختلالات مشابهی در دستگاه تناسلی خارجی جنین به‌وجود آورد. در موارد بسیار نادری، وجود توموری در مادر که هورمون مردانه ترشح کند، نظیر **آرنوبلاستما** باعث ایجاد این حالت می‌شود (۲). دوجنسی‌های کاذب مذکر از نظر وضعیت کروموزومی XY، ۴۶ و فاقد جسم بار هستند. علل این سندرم عبارت‌اند از:

- الف- اشکال پاسخ‌دهی در بافت‌های حساس به آندروژن یا عدم حساسیت به آندروژن.
- ب- سنتز غیرطبیعی آندروژن.
- ج- کمبود یا فقدان فاکتور مهارکننده مولرین.
- تستوسترون توسط یاخته‌های بینابینی بیضه در پاسخ به LH مترشحه از هیپوفیز سنتز می‌شود. شواهدی وجود دارد که دوجنسی کاذب مذکر در بعضی افراد ممکن است ناشی از نقص در گیرنده‌های LH سلول‌های بینابینی جنین باشد (۵).

سندرم زن‌نمای بیضه‌دار یا عدم حساسیت به آندروژن‌ها

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

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 تستوسترون حساس نیستند. بیضه‌ها اغلب در ناحیه مغبنی یا لب‌های فرج یافت می‌شوند، ولی اسپرماتوزون انجام نمی‌دهند. علاوه بر این، این بیضه‌ها با خطر زیادی از جهت تشکیل تومور مواجه هستند، به‌ نحوی که ۳۳٪ این افراد قبل از ۵۰ سالگی دچار بدخیمی می‌شوند. چون این افراد بیضه دارند و

ماده مهارکننده مجرای مولر (MIS) ترشح می‌کنند، بنابراین مجرای مولر یا پارامزوفریک 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 ۲۰۰۰۰ تولد زنده در یک مورد مشاهده می‌شود (۴).

با توجه به این که هورمون تستوسترون در نرینه شدن پیشابراه نر، پنیس و

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

ویلسون^۵ و سایتری^۶ (۱۹۷۴)

ثابت کرده‌اند که تستوسترون در برجستگی‌ها و سینوس ادراری

تناسلی (ولی نه در مجرای ولف) توسط آنزیم ۵-آلفا-کتواستروئید رداکتاز^۷ به a DHT-۵ تبدیل می‌شود. در بعضی افراد ژن این آنزیم وجود ندارد.

چنین افرادی با وجود این که دارای کروموزوم‌های XY هستند و بیضه‌های فعال دارند، دارای مجرای واژن بن‌بست و کلیتوریس بزرگی‌اند. آنان از لحاظ ظاهری زن هستند، ولی آناتومی داخلی‌شان نر است: بیضه و مجاری ولف رشد می‌کند و مجرای مولر تحلیل می‌رود. بنابراین به نظر می‌رسد که تشکیل ژنیتالیای خارجی تحت کنترل DHT است. در حالی که تمایز مجاری ولف توسط تستوسترون کنترل می‌شود (۶).

سننژ غیر طبیعی آندروژن

نقص در تکامل ژنیتالیای مذکر ممکن است ناشی از نارسایی ترشحی بیضه‌ها در دورهٔ بحرانی تمایز جنسی باشد (۱). به‌این ترتیب هرگونه اختلال مادرزادی در تولید تستوسترون ممکن است باعث هرmafrodit کاذب مذکر شود. سه آنزیم به نام‌های مجموعهٔ دسمولاز کلسترول، ۳ بتا-هیدروکسی استروئید دهیدروژناز و ۱۷ آلفاز-هیدروکسیداز علاوه بر بیضه،

در غدهٔ فوق کلیوی هم وجود

دارند. اختلال در عمل هریک از این آنزیم‌ها باعث مختل شدن تولید گلیکو کورتیکوئیدها، مینرالوکورتیکوئیدها و آندروژن‌ها می‌شود. این اختلالات آنزیمی

ممکن است کلی یا جزئی باشند و توسط موتاسیون‌های نهفتهٔ اتوزومی یا وابسته به

به‌وجود آورند. در ماکا^۸ ماهی ماده فرضی (XX) که توسط ترکیبات آندروژنی فنوتیپ نر را به‌دست آورده است، بعداً با یک مادهٔ

طبیعی (XX) جفت‌گیری می‌کند

و همهٔ فرزندان ماده (XX) خواهند بود (۵).

به علت مشترک بودن بافت منشأ، اختلالات ساختاری دستگاه تناسلی خارجی زن و مرد بازتابی از اثر

آندروژن‌های غیر طبیعی است

کروموزوم X ایجاد شوند.

داروهای اتیسترون و نوراتیسترون که برای جلوگیری از سقط در طی حاملگی مصرف می‌شوند، اثرهای آندروژنیک قابل توجهی دارند. به همین علت مصرف این داروها در دوران حاملگی باعث ایجاد دستگاه تناسلی مذکر در جنین‌های مؤنث می‌شود. این ناهنجاری‌ها شامل بزرگی کلیتوریس همراه با درجات متفاوتی از جوش خوردن چین‌های لابیواسکروتال است (۴). تجویز تستوسترون اثرهای مشابهی را در مردانه کردن دستگاه تناسلی خارجی دخترها دارد (۲).

نر-مادگی در جانوران

در بعضی از مهره‌داران (به‌جز پستانداران) با این که سلول‌های زا یا به‌طور 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، فنوتیپ ماده را به‌دست می‌آورند. این ماهی‌ها بعداً می‌توانند با نرهای طبیعی XY جفت‌گیری کنند و فرزندان نر زیستا با ترکیب کروموزومی YY

نر-مادگی در نماتدها

در یک گونه نماتد^۹ معمولاً دو

نوع جنس وجود دارد: جنس نر-ماده و جنس نر. اکثر افراد این گونه نر-ماده هستند و بیضه و تخمدان دارند. هر مافروdit‌ها اسپرم‌هایی را می‌سازد که در دستگاه تولیدمثلی ذخیره می‌شوند. تخمدان رسیده، تخمک‌ها را تولید می‌کنند که این تخمک‌ها ضمن مهاجرت به داخل رحم بارور می‌شوند.

به‌این ترتیب خود لقاحی باعث ایجاد هرmafrodit‌های بیشتری می‌شود و فقط ۰/۲ درصد از جنین‌ها نر خواهند بود. این نرها می‌توانند با هرmafrodit‌ها جفت‌گیری کنند، ولی چون اسپرم نرها باید با اسپرم خود هرmafrodit رقابت کند، نسبت جنسی که از این جفت‌گیری حاصل می‌شود، ۵۰ درصد نر و ۵۰ درصد هرmafrodit است (۶).

در *C. elegans* ترکیب کروموزوم‌های جنسی هرmafrodit XX و نر XO است. در گونه‌هایی از نماتدها ماده‌های XX نیز یافت می‌شوند. بنابراین ماده‌ها و هرmafrodit‌ها یکسان‌اند. تنها تفاوتی که وجود دارد، این است که هرmafrodit‌ها قادر به تولید اسپرم نیز هستند. تعیین جنسیت در *C. elegans* وابسته به چندین ژن اتوزومی است که به نسبت X:A (نسبت کروموزوم‌های X به اتوزوم‌ها) پاسخ می‌دهند (۶).

نر-مادگی در ماهی‌ها

در حالی که نر-مادگی در کرم‌ها و حشرات پدیده‌ای غیرمعمول نیست، در مهره‌داران به‌ندرت دیده می‌شود. در پرندگان و پستانداران

در هر مافروdit کاذب، جنسیت ژنوتیپی به وسیلهٔ ظاهر فنوتیپی که بسیار شبیه جنس مخالف است، پوشیده می‌ماند

