

تمایز جنسی مغز

رضا مقدسی

دانشجوی دکتری دانشگاه شهید چمران اهواز

E_mail: ghr.moghaddasi@gmail.com

چکیده

به دلیل کمبود تحقیقات در زمینه تفاوت‌های جنسی مغز، هنوز از جنسیت به عنوان متغیر در طراحی آزمایش‌ها استفاده نمی‌شود. ولی کاربردهای تحقیقاتی وسیعی در این زمینه، برای درک بهتر فرایند رشد طبیعی مغز و بلوغ، آسیب‌شناسی رفتارهای اجتماعی، سوء مصرف مواد، یادگیری و حافظه، آسیب‌های مغزی و بیماری‌های نورو دژنراتیو مانند پارکینسون، آلزایمر، هانتینگتون و موارد بسیار دیگری که از نظر سلامتی جسمی و روانی فردی و اجتماعی انسان امروزی مهم تلقی می‌شود، وجود دارند. اندازه و وزن مغز انسان، تفاوت‌های ماکروسکوپی و میکروسکوپی مغز، تفاوت‌های عملکردی در مناطق مختلف مغز و رفتارهای جنسی (مثل هویت جنسی و میزان شیوع ناهنجاری‌های نورولوژیک و روانپزشکی) بین دو جنس نر و ماده مشاهده می‌شود. درک مکانیسم‌هایی که باعث بروز تفاوت‌های جنسی در رفتار جانوران می‌شوند، به فهم درست تفاوت‌های جنسی در انسان کمک می‌کند. در جانوران مهره‌دار، هورمون تستوسترون، مسئول ایجاد بیشتر و شاید همه تفاوت‌های جنسی شناخته شده در سیستم عصبی و رفتار جانوران است: مانند نرینه کردن تکوین و رشد عصبی، ایجاد رفتارهای نرینه و سرکوب رفتارهای جنس ماده. هورمون تستوسترون از طریق ممانعت یا تشدید مرگ سلولی و یا به وسیله تغییر شکل و حذف سیناپس‌ها، تکوین سیستم عصبی را شکل می‌دهد. تعامل تجربیات با تستوسترون باعث بهبود یا کاهش اثرات آن بر دستگاه عصبی مرکزی می‌شود. هورمون‌های گنادی علاوه بر اثرات دائمی بر تکوین دستگاه عصبی مرکزی که در دوران جنینی اعمال می‌شود، اثرات موقتی نیز بر مغز جانور بالغ دارند. این اثرات به ویژه در بروز رفتارهای جنسی در ابتدای بلوغ و در بزرگسالی بسیار اهمیت دارند. به نظر می‌رسد تفاوت‌های جنسی مغز، به اثرات چندین ژن مختلف بستگی دارند، که تاکنون شناسایی شده‌اند. بنابراین، با توجه به اهمیت و جایگاه ویژه‌ی علوم شناختی و مطالعه ساختار و عملکرد مغز در دنیای معاصر، لزوم توجه همه جانبه و کاربردی به آن در همه حوزه‌ها، به ویژه در امر آموزش، بیش از پیش احساس می‌شود.

واژگان کلیدی: تمایز جنسی مغز، هورمون تستوسترون، علوم شناختی

مقدمه

در برخی از گونه های پستانداران مغز به صورت ژنتیکی ماده (یا شاید خنثی) است. ویژگی های عملکردی و ساختاری مغز توسط هورمون های بیضه ای در دوره بحرانی نمو (اواخر حاملگی یا بعد از تولد) اعمال می شود. تمایز جنسی سیستم تولید مثلی یکی از ویژگی های مهم فرایند تکوین جنسی است. تکوین بیضه به فاکتور تعیین کننده بیضه ای یا TDF و تمایز ژینتالیای خارجی و داخلی به هورمون های بیضه ای بستگی دارند. مغز نیز تغییراتی را تحمل می کند که از نظر هورمونی به تمایز جنسی وابسته است. هورمون های گنادی اثرات دائمی بر تکوین دستگاه عصبی مرکزی (CNS) و اثرات موقتی بر مغز بالغ دارند. تیمار دستگاه عصبی مرکزی با هورمون های بیضه ای در دوران تکوین مغز باعث بروز تفاوت های جنسی می شود. تمایز جنسی مغز به تفاوت های مرفولوژیکی، آناتومیکی و عملکردی بین مغز اجناس نر و ماده که تا دو سالگی قابل تشخیص می باشند، اشاره می کند. رشد و نمو جنین علاوه بر هورمون های گنادی، توسط فاکتورهای مادرانه و محیطی نیز سازماندهی می شود. به علاوه چند ژن مختلف وابسته به جنس در مغز نر و ماده شناسایی شده اند. در این تحقیق سعی می شود به صورت مفصل به سوالات زیر پاسخ داده شود.

- ۱- آیا تفاوت جنسی در ساختار مغز انسان وجود دارد؟
- ۲- زمان ایجاد تفاوت های جنسی قبل یا بعد از تولد است؟
- ۳- اهمیت عملکردی تفاوت های جنسی مغز انسان و سایر جانداران چیست؟
- ۴- تاثیر یا رابطه تمایز جنسی در تکوین رفتار چیست؟
- ۵- رابطه تمایز جنسی و هم جنس گرایی یا هموسکشوالیتی چیست؟

اثرات هورمون های جنسی

هورمون های استروئیدی مانند هورمون های جنسی اثرات سازمان دهنده و فعال کنندگی بر مغز اعمال می کنند. اثرات سازمان دهنده استروئیدها بر مغز در دوران جنینی و در دوران بلوغ اعمال می شوند. هورمون های گنادی اثرات دائمی بر تکوین CNS و اثرات موقت بر مغز افراد بالغ دارند: C. phoenix (۱۹۵۹) با مطالعه اثرات تستوسترون در دوران جنینی بر رفتار جنسی افراد بالغ، با استفاده از گنادکتومی یا تیمار افراد بالغ با هورمون جنسی، نشان داد که در هر یک از اجناس نر و ماده علاوه بر هورمون های جنسی خود، هورمون های جنسی مخالف نیز وجود دارند. از طرفی تعادل خاصی بین هورمون های دو جنس برقرار است، ولی هورمون های خود جنس غالب می باشند. او نتیجه گرفت که، تفاوت های جنسی که توسط اثرات موقت استروئیدها ایجاد می شوند بعد از گنادکتومی یا توسط هورمون ها از بین می روند. تفاوت های جنسی که در ساختار و عملکرد مغز در دوران تمایز جنسی ایجاد می شوند بعد از گنادکتومی یا تیمار افراد بالغ با هورمون در افراد بالغ باقی می مانند. تفاوت های جنسی در عملکرد مغز تا حدودی از تفاوت های جنسی در ساختار دستگاه عصبی مرکزی ناشی می شود. مواجهه با هورمون های بیضه ای در طول تکوین باعث ایجاد تفاوت های جنسی در دستگاه عصبی مرکزی می شود. مثلا حجم

هسته دو شکلی جنسی ناحیه پراپتیک در رت‌های نر بالغ ۵ برابر رت ماده است. تعداد نورون‌های جسم پینه‌ای در رت‌های ماده نسبت به نرها بیشتر است. ضخامت کورتکس سمت چپ رت‌های نر نسبت به سمت راست بیشتر است (عدم تقارون در نرها).

۱- اثرات دائمی یا سازمان دهنده‌گی (permanent= organizational): تاثیر پایدار بر عملکرد مغز و آناتومی بدن دارد. در دوران حساس رشد جنینی اعمال می‌شود. مانند تعیین جنسیت مذکر یا مونث جنین و مغز در حال رشد جنین.

۲- اثرات موقتی یا فعال کننده‌گی (Activational=temporary=transient): به اثرات گذرا و موقت هورمون‌های جنسی بر مغز افراد بالغ که در هر زمانی اعمال می‌شوند، گفته می‌شوند. مانند ایجاد رفتار خاص (رفتارهای جنسی).

به نظر می‌رسد، اثرات سازمان دهنده‌گی هورمون‌های تستوسترون و استرادیول، قبل از تولد، برای بروز خصوصیات فیزیولوژیکی و رفتار جنسی تولید مثلی طبیعی ضروری است. اثرات فعال کننده‌گی هورمون‌های استروئیدی در دوران بلوغ نیازمند اثرات سازمان دهنده‌گی این هورمون‌ها در ابتدای تولد می‌باشند. در دوران بلوغ، فعال سازی مدارهای سازمان دهی شده‌ی دوران جنینی توسط استروئیدها اتفاق می‌افتد. تمایز جنسی مغز، تغییرات دائمی را در ساختار و عملکردهای مغز از طریق برهم کنش نرون‌های در حال رشد با محیط (هورمون‌های خون، مواد غذایی، دارویی، مواد شیمیایی خون مادر) انجام می‌دهد.

چندین ژن وابسته به جنس نیز در سلول‌های عصبی در ارتباط با تمایز جنسی مغز شناسایی شده‌اند. فقدان ژن‌هایی که باعث رشد ژنیتالیای نرینه می‌شوند، به تنهایی باعث مادینه شدن نمی‌شوند. بلکه نرینه شدن مغز نیاز به هورمون‌هایی مانند تستوسترون به منظور تمایز آن دارد. این هورمون‌ها در نتیجه بیان ژن در دوران تکوین جنینی آزاد می‌شوند.

دیمورفیسم جنسی در مغز انسان

وجود تفاوت‌های مرفولوژیک و عملکردی در هسته‌های مغزی انسان به اثبات رسیده است (cahil, 2006). مثلاً هسته‌ی اونوف (onuf)، (s nucleus) در انسان همولوگ هسته SNB¹ در رت است. هسته اونوف در مردان نسبت به زنان، نورون‌های بیشتری دارد و بزرگ‌تر است. هسته‌های INAH² در هیپوتالاموس قدامی معادل هسته‌ی دی-مورفیک جنسی POA³ (SND-POA) در رت می‌باشند. اندازه و حجم برخی از هسته‌های INAH در مردان نیز نسبت به زنان بزرگ‌تر است. موضوع بحث برانگیز، اندازه هسته‌ی INAH-3 در مردان همجنس‌گرا می‌باشد. اندازه این هسته در این گروه از مردان، حدواسط اندازه آن در مردان دگرجنس‌گرا یا هتروسکشوال و زنان طبیعی است. به طوری که مردان دگرجنس‌گرا بزرگ‌ترین و زنان طبیعی کوچک‌ترین اندازه را در این هسته دارا می‌باشند. در زنان و مردان بالغ اندازه و شکل جسم پینه‌ای و پاسخ‌های فیدیکی برخی هسته‌های هیپوتالاموس به استرادیول متفاوت می‌باشد.

تفاوت های جنسی در رفتار انسان نیز مشاهده می شود. به عنوان مثال مردها توانایی حرکتی و درک فضایی بهتری دارند. ولی زنان حافظه ممتاز و توانایی ارتباط اجتماعی بهتری دارند. مغز مرد به گونه ای است که ارتباط بین دریافت و هماهنگی عملکرد را بهتر تسهیل می کند. در حالی که مغز زنان برای تسهیل ارتباط بین روش های پردازش تحلیلی و شهودی طراحی شده است. رفتارهای والدینی و مادرانه، رفتارهای تهاجمی، رفتار تعیین قلمرو، تنظیم جذب غذا و وزن بدن، بازی، رفتارهای اجتماعی و رفتاریادگیری نیز در جانوران متفاوت است. هیپوکامپ، آمیگدال و نئوکورتکس در زنان و مردان از نظر اندازه و نوروشیمی^۴ با یکدیگر متفاوت اند. (cahil, 2006) این تفاوت ها ناشی از اثرات هورمون های استروئیدی می باشد. مردان کاسه سر بزرگ تری متناسب با اندازه بدن شان دارند. در صد ماده سفید (WM) در مغز مردان نسبت به ماده خاکستری (GM) بیشتر است. مردان مایع مغزی - نخاعی بیشتری نسبت به زنان دارند. مغز زنان ماده خاکستری بیشتری نسبت به مردان دارند.

سندرم های کلینیکی که بیان کننده تمایز جنسی دستگاه تولید مثلی و مغز می باشند: در این سندرمها آسیب شدیدی به جنس ژنتیکی و هویت های جنسی افراد وارد می شود. سندرم عدم حساسیت به آندروژن^۵؛ نقصان آنزیم ۵- آلفا رداکتاز^۶؛ هیپرپلازی مادرزادی آدرنال (سندرم آدرنوژنییتال)^۷

موارد مقایسه	Androgen insensitivity	5-a reductas deficiency	Congenital hyperplasia
جنس کروموزومی	XY	XY	xx یا xy (با بلوغ زود رس)
نمای کلی	فقدان عملکردی رسپتورهای آندروژن - جهش اتوزومال	فقدان آنزیم ۵-آلفا رداکتاز	فقدان آنزیمهای موردنیاز سنتز کورتیزول و گاهی آلدوسترون در غده آدرنال
گناد / عملکرد	بیضه / طبیعی	بیضه / طبیعی	تخمدان / طبیعی
ظاهر ژنیتالیا هنگام تولد	ماده	ماده	درجات متفاوت ویریلیزاسیون (فقدان کورتیزول، افزایش ACTH و افزایش تولید آندروژن و نرینه شدن ژنیتالیا)
بعد از بلوغ	ماده	حداقل ویریلیزاسیون	ویریلیزاسیون متغیر (ماده، جراحی صحیح و درمان با کورتیزول)
اندامهای جنسی داخلی	فقط مشتقات مجاری ولف (مجاری رحم، رحم و گردن رحم ندارند، واژن ناقص دارند)	فقط مشتقات مجاری ولف	فقط مشتقات مجاری مولر
هویت جنسیتی	ماده	نر یا ماده	ماده با برخی علائم نرینگی

سندرمها نشان می دهند که دستگاه تولید مثلی ذاتا ماده است، ولی تحت تاثیر هورمون های استروئیدی نرینه می شوند (استروئیدها برای تمایز نرینگی آن ضروری می باشند).

۱. مردان ژنتیکی (X Y) با سندرم عدم حساسیت به آندروژن، از نظر سایکوسکشوال یا هویت جنسی-روانی زن هستند. این زنان در دوران بلوغ فنوتیپ ماده را خواهند داشت (به خاطر فعالیت بیضه و آروتیزاسیون

تتوسترون). علت هویت سایکوسکشوال زنانه آنها این است که برنامه از پیش تعیین شده تمایز جنسی زنانه است. این فرایند در تضاد با فرضیه کلی نقش هورمون استروژن در نرینه کردن تمایز جنسی مرد است. شاید انسان‌ها همان مکانیسم حفاظتی مشابه آلفا - فیتوپروئتین را که مغز در حال رشد را از اثرات استروژن محافظت می‌کند، دارند و یا شاید استروژن هورمون نرینه کننده ی انسان‌ها نیست.

II. مردان X Y با نقص آنزیمی 5-*آلفا*-*رداکتاز* جالباند: بدون این آنزیم تستوسترون به دی-هیدروتستوسترون تبدیل نمی‌شود و ژنیتالیای خارجی نرینه نمی‌شود. در عوض *urethra* به واژنی که شبیه سینوس اوروژنیتال است، باز می‌شود. در بررسی اجمالی ژنیتالیای خارجی به عنوان زن معرفی می‌شوند. ولی در بررسی دقیق ژنیتالیا نشان می‌دهد که این افراد زنان طبیعی نیستند. خصوصیات مشترک آنها اخته بودن است و به عنوان زنان نابارور شناخته می‌شوند. وقتی این افراد به سن بلوغ می‌رسند، بیضه‌ها پایین می‌آیند و کلیتوریس بزرگ می‌شود و رفتار مردانه در آنها پیدا می‌شود. در یک گروه ۱۸ نفر در دومینیکن ۱۷ نفر هویت خود را از زن به مرد تغییر دادند. بنابراین در انسان اثر هورمون در طی مراحل اولیه رشد و شاید در بلوغ می‌تواند بر اثرات سایکوسکشوال غلبه کند. این تفسیر مطابق با این مفهوم است که تمایز جنسی مغز به هورمون‌ها بستگی دارد. در مورد هویت زنانه یا مردانه این افراد در مناطق مختلف جهان رویکردی متفاوت وجود دارد.

III. در هیپرپلازی مادرزادی آدرنال، چندین آنزیم مرتبط با تولید هورمون‌های بخش قشری آدرنال مثلا کورتیزول دچار نقصان می‌باشند. بنابراین این افراد در معرض افزایش آندروژن اضافی قرار می‌گیرند. افزایش جبرانی ترشح آدرنال باعث آزاد سازی استروئیدهای آدرنال با فعالیت آندروژنیک می‌شود که باعث نرینه شدن ژنیتالیا می‌شود. در این افراد هنگام تولد آندروژن اضافی وجود دارد. برای کاهش اثرات روانی آندروژن اضافی قبل از تولد بر رفتار، در سرتاسر عمر کورتیزول مصرف می‌کنند. این دختران اغلب *tomboy* (دختر بچه با رفتار پسر) هستند و ترجیه می‌دهند با پسرها بازی کنند تا با اسباب بازی‌ها. در بزرگسالی این زنان رفتارهای همجنس‌گرایانه مشاهده می‌شود.

مغز نیز نوعی تمایز جنسی هورمونی را متحمل می‌شود: اگر برنامه طبیعت برای دستگاه تولید مثل جنس ماده است آیا این حقیقت درباره مغز نیز وجود دارد؟ ثابت شده است که دستگاه تولید مثل وابسته به مغز است. بنابراین مناطقی از مغز که به طور مستقیم درگیر فعالیت‌های تولید مثلی (مانند رفتارهای تولید مثلی، فعالیت گنادها، تخمک گذاری) می‌باشند، بایستی تمایز جنسی وابسته به هورمون را تحمل کنند. **شواهد ارائه شده عبارتند از:**

۱- *carroll Pfeiffer* (1936): کاشت بیضه در نوزاد ماده رت باعث توقف تخمک گذاری می‌شود. بنابراین به اشتباه تصور می‌کرد که تفاوت جنسی وابسته به هورمون در هیپوفیز قدامی وجود دارد.

۲- *wagner - R. Gorskil - G. Harris*: با دستکاری هورمونی جنین‌های رت نقش ناحیه پراپتیک در تنظیم فعالیت گنادی را ثابت کردند.

۳- هورمون‌های گنادی در دوران تکوین جنینی مسئول دی‌مورفیسم سازوکارهای عصبی تنظیم کننده رفتار جنسی هستند. مشاهده رفتار لوردوزیس نرها و جفت گیری شبیه نرها در ماده، ثابت کرد که تفاوت عملکرد جنسی توسط آستانه‌ای از فعالیت هورمونی تعیین می شود؛ یعنی تفاوت‌های ساختاری مغز نیز وجود دارد.

استرادیول، هورمون نرینه‌کننده تعدادی از ویژگی‌های مغزی دو شکل جنسی است: استروژن عملکرد مغز را در دوزهای پایین تر از تستوسترون نرینه می کند. در حقیقت آروماتیزاسیون تستوسترون به استروژن پیش نیاز نرینه شدن مغز است.

نقش استروژن در تکوین مغز ماده چیست؟ در نوزادان رت (نر و ماده) سطح پلاسمایی استروژن بالاست. اگر استروژن هورمون نرینه کننده مغز است و سطح پلاسمایی آن در هر دو جنس نر و ماده در طی دوران بحرانی تمایز جنسی بالاست؛ چرا مغز ماده ها نرینه نمی شود؟

فرضیه حفاظتی^۸: نوعی پروتئین کبدی در رت‌ها به نام آلفا-فیتوپروتئین^۹ که فقط به استروژن متصل می شود، در چند هفته اول بعد از تولد به مقدار زیادی در جریان خون وجود دارد. که مغز ماده‌ها را از اثرات نرینه کننده هورمون استروژن محافظت می کند. در نرها، تستوسترون به آلفا-فیتوپروتئین متصل نمی شود، بنابراین وارد نوروها می شود و در نتیجه آروماتیزاسیون به استروژن تبدیل و اثرات نرینه‌کننده‌اش را اعمال می کند. شواهد عبارتند از:

۱- فرایند حذف تخمدان^{۱۰} ovariectomy در رت‌های ماده هیچ اثر آشکاری بر تنظیم ترشح LHRH و رفتار جنسی ماده ها ندارد.

۲- تیمار نوزادان ماده رت با مواد ضد استروژن^{۱۱} antistrogen مانع تخمک گذاری طبیعی و رفتار لوردوزیس ماده‌ها بدون افزایش رفتار جنسی نرینه (یعنی رت ماده نه نر است و نه ماده) می شود.

۳- تیمار نوزادان نر با مواد ضد استروژن تفاوت جنسی در حجم هسته دو شکلی جنسی ناحیه پراپتیک را کاهش می دهد. بنابراین مغز رت به طور ژنتیکی ماده نیست، بلکه خنثی است. در گونه‌هایی که تمایز جنسی مغز بعد از تولد رخ می دهد، آلفا-فیتوپروتئین به عنوان منبع استروژن بعد از تولد به کار می رود، به گونه ایی که مغز ماده می تواند رشد طبیعی داشته باشد. براساس فرضیه Delivery مقدار مناسبی از استروژن برای رشد طبیعی مغز ماده مورد نیاز است. استروژن که برای تمایز نرینه مغز لازم است، از آروماتیزاسیون تستوسترون بدست می آید و به استروژن پلاسمایی اضافه می شود. در دوران جنینی مغز انسان در نوزادان پسر مستقیماً از طریق فقدان این هورمون نمو پیدا می کند. در این دوران هویت جنسی (احساس زن یا مرد بودن)، جهت گیری جنسی و سایر رفتارها تعیین می شوند.

تمایز جنسی ژینتالیا و مغز مستقل از هم به وقوع می پیوندند، ولی بر هم تاثیر می گذارند. نتیجه آن در افراد ترانس‌سکشوال مشاهده می شود. مثلاً در افرادی که هنگام تولد از نظر جنسی نامشخص هستند، درجه نرینه

شدن ژنینالیا، منعکس کننده درجه نرینه شدن مغز نمی باشد. تفاوت‌های ساختاری و عملکردی مغز به جهت گیری و جنسیت بستگی دارد.

اثرات هورمون‌های گنادی بر تکوین دستگاه عصبی مرکزی:

۱- استرادیول مانع آپوپتوز در هسته دو شکلی جنسی ناحیه پراپتیک می شود: حجم این هسته در رت‌های نر ۵ برابر بزرگ‌تر از رت‌های ماده است. علت آن، تعداد زیاد نورون‌ها در نرها می باشد. چون استروئیدها مانع آپوپتوز (مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده) می شوند. شواهد نشان می دهد که: تجویز تستوسترون اگزوژن، بعد از تولد به نرهای اخته شده، آپوپتوز را به طور قابل ملاحظه‌ای سرکوب می کند. در رت‌های ماده تعداد نورون‌ها در بخش پسین هسته بین روزهای ۴ و ۱۰ بعد از تولد کاهش معنی داری نشان می دهد. این کاهش در نرهای سالم یا ماده‌هایی که رژیم معکوس کننده جنسیت تستوسترونی را دریافت کرده اند اتفاق نمی افتد. همچنین در رت‌های ماده آپوپتوز در نواحی زیر هسته بزرگ‌تر طولانی مرت است.

۲- القای آپوپتوز در هسته دور بطنی قدامی شکمی^{۱۲} توسط هورمون‌های گنادی: حجم هسته دور بطنی قدامی شکمی (APN) در رت‌های ماده نسبت به نرها، بعد از بلوغ بزرگ‌تر است. اخته کردن نوزادان رت این تفاوت جنسی را از بین می برد. در ماده‌ها، تجویز تستوسترون باعث حذف این تفاوت می شود. به نظر می رسد علت آن آپوپتوز هورمونی در دوران جنینی و تغییرات زیاد در دوران بلوغ می باشد.

۳- تستوسترون با اثر بر عضلات محیطی مانع مرگ نورونی در هسته SBN¹³ می شود: تعدادی از نورون‌های هسته SBN عضلات پنیس را عصب دهی می کنند. این هسته تقریباً در طناب نخاعی ماده‌ها وجود ندارد. در هر دو جنس نر و ماده، عضلات phallic و نورون‌های هسته SBN هنگام تولد وجود دارند، ولی بعد از اولین هفته تولد در رت‌های ماده ناپدید می شوند. هورمون تستوسترون عامل نگهداری عضلات پنیس و بقای نورون‌های حرکتی هسته SBN است.

۴- تغییرات هورمونی القا شده‌ی ساختار مغز، فقط محدود به دوران تکوین جنینی نیست: در دوران بلوغ هم، هورمون‌های گنادی باعث بروز تغییرات ساختاری در مغز می شوند. مثل تغییر فصلی در رفتار آواز خوانی در پرنده‌های نر جوان. در فصل جفت‌گیری، شروع فعالیت بیضه‌ایی، باعث افزایش طول دندریت‌ها و تشکیل سیناپس‌های جدید می شود. در رت‌های ماده، بعد از چهارمین روز دوره فلهلی (استروس) تغییرات وسیعی در تعداد سیناپس‌های هیپوکامپ مشاهده می شود. در انسان‌ها تغییرات بدنی، شخصیت و آگاهی جنسی در دوران بلوغ مشاهده می شود که نشان دهنده‌ی تغییرات ساختاری در دستگاه عصبی مرکزی است.

اهمیت عملکردی تفاوت‌های جنسی مغز چیست ؟

الف - آواز خوانی پرندگان: مراکز عصبی نقش کنترل‌کنندگی آواز دارند. پرندگان ماده در صورتی که در دوران تکوینی تحت تاثیر هورمون‌های گنادی قرار گیرند، قادر به آواز خوانی هستند. به نظر می‌رسد، علت آن نرینه شدن هسته‌های ویژه مغزی می‌باشد.

ب- در *xenopus levis* نیز رفتار آواز خوانی در ارتباط با مغز است.

ج- در *gerbil* احتمالاً ناحیه دو شکلی جنسی بخش پراپتیک هیپوتالاموس در فرایند تعیین قلمرو نقش دارد.

د- در *rat* هسته دور بطنی قدامی شکمی در تنظیم سیکل ترشح LHRH نقش دارد و آسیب آن باعث اختلال در تخمک‌گذاری می‌شود.

ه- اهمیت عملکردی تفاوت‌های جنسی در انسان نسبت به جوندگان کم‌تر ثابت شده است:

a- هسته دو شکلی جنسی پراپتیک در مردان نسبت به زنان بزرگ‌تر است و نورون‌های بیشتری دارند.

این تفاوت‌ها بعد از پنج سالگی توسعه پیدا می‌کنند.

b- هسته INAH-3 در مردان نسبت به زنان بزرگ‌تر است.

c- تفاوت‌های جنسی در عملکرد شناختی که از نظر آماری معنی‌دار هستند عبارتند از:

i. مردان عملکرد بهتری در اعمال درک فضایی (visospatial) نسبت به زنان دارند.

ii. زنان عملکرد بهتری در فعالیت‌های کلامی (verbal) نسبت به زنان دارند.

iii. پسران به نسبت ۱:۱۳ توانایی در حل مسائل پیشرفته ریاضی نسبت به دختران موفق‌ترند.

iv. عملکرد مغز مردان نسبت به زنان بیشتر جانبی شده^{۱۴} است. مثلاً بعد از سکته مغزی زنان نسبت به

مردان بیشتر قادر به درک گفتار هستند یعنی نواحی تکلم کورتکس کمتر آسیب می‌بیند.

فعال سازی و سازمان‌بندی جنسی مغز انسان

نمو بیضه‌ها و تخمدان‌ها در هفته ششم بارداری شروع می‌شود. این فرایند تحت تاثیر فعالیت آبخاری گروهی از ژن‌ها، که ژن SRY شروع‌کننده آن است، شروع می‌شوند. تولید تستوسترون توسط بیضه جنین پسر برای تمایز اندام‌های جنسی بین هفته ۶-۱۲ حاملگی ضروری است. در عرض نمو اندام‌های جنسی ماده در رحم مادر براساس فقدان آندروژن‌ها شروع می‌شود. بعد از تمایز اندام‌های جنسی به نر یا ماده مرحله بعد تمایز مغز تحت تاثیر هورمون‌های جنسی می‌باشد. تغییرات دائمی در این مرحله اثرات سازمان‌دهندگی دارند که بعدها در دوران بلوغ مدارهای مغزی شکل گرفته در دوران جنینی توسط هورمون‌های جنینی فعال می‌شوند.

مغز جنین توسط آلفا-فیتو پروتئین از اثرات استروژن مادری حفاظت می‌شود با وجود این که استروژن جریان خون مادر به مغز جنین نمی‌رسد ولی استروژن در مغز تولید می‌شود. در انسان تستوسترون نه تنها اثر مستقیم بر نرینه کردن مغز دارد بلکه از طریق تبدیل شدن به استروژن توسط اروماتاز بر نمو نرون‌ها تاثیر گذار است. بعلاوه تفاوت‌های جنسی در پراکندگی گیرنده‌ها استروئیدی مغز علاوه بر دوران جنینی در بزرگسالی نیز وجود دارد.

در رت‌ها تشکیل استرادیول در مغز توسط آروماتیزاسیون جریان خون مکانیسم عمده نرینه‌کننده مغز است نه هویت جنسی. البته ممکن است اثرات ژنتیکی مستقیم بدون گیرنده‌های هورمونی جنسی بر تمایز جنسی مغز بگذارند. ژن‌های ZRY و SRY حتی در سنین بالا بیان می‌شوند. عده‌ای اعتقاد دارند ژن‌ها به تنهایی تمایز جنسی مغز را بدون اثر هورمون‌ها باعث می‌شوند. گفته می‌شود ژن‌هایی در موش‌های نر و ماده در مراحل مختلف تمایز جنسی فعال می‌شوند قبل از اینکه حتی هورمون‌ها فعال شوند مانند ژن PCDH11X. بنابراین تمایز جنسی مغز توسط هورمون‌ها به تنهایی انجام نمی‌شود بلکه ژن‌ها برای هویت جنسی اهمیت دارند.

هورمون‌های جنسی و تکوین مغز انسان

هورمون‌های تستوسترون، استروژن و استرادیول در مراحل مختلف دوران جنینی بر رشد و نمو مغز تاثیر می‌گذارند. تعدادی از نوروها در دوران جنینی در سرتاسر مغز دارای گیرنده‌های هورمون‌ها هستند. در پسر‌ها دو بار افزایش شدید تستوسترون جنینی رخ می‌دهد:

۱- بین هفته ۱۲ الی ۱۸ بارداری

۲- بین هفته ۳۴ الی ۴۱ بارداری: میزان آن ده برابر دختران است.

۳- سه ماهه اول بعد از تولد (به اندازه بزرگسالی)

در اواخر حاملگی میزان آلفا-فیتو پروتئین کاهش می‌یابد و استروژن بیشتری از جفت عبور می‌کند و بر جنین اثر می‌گذارد. لذا محور هیپوتالاس-هیپوفیز-گنادی را مهار می‌کند. در نتیجه سطح تستوسترون در جنین پسر و استروژن در دختران افزایش پیدا می‌کند. ولی سطح تستوسترون دختران در این دوره به اندازه پسران نمی‌رسد. اثرات برنامه‌ریزی و سازمان‌دهی تستوسترون و فعالیت رسپتورهای استروئیدی باعث شکل‌گیری مدارهای مغزی در مغز پسران می‌شود. در دوران بلوغ افزایش سطح هورمون‌ها باعث فعال شدن مدارهای عصبی و الگوهای رفتاری می‌شوند. که در دوران نمو جنینی شکل گرفته‌اند. تفاوت‌های ساختاری مغز ناشی از برهم‌کنش هورمون‌ها و سلول‌های مغزی نمو یافته است، که اساس تفاوت‌های جنسی در رفتار می‌باشند. تفاوت‌های جنسی در رفتار شامل هویت جنسی^{۱۵}، نقش جنسی^{۱۶}، تفاوت‌های جنسی مربوط به شناخت^{۱۷}، رفتار تهاجمی^{۱۸} و سازمان‌دهی زبان^{۱۹}. فاکتورهایی که در برهم‌کنش بین هورمون‌ها و سیستم مغزی در حال نمو تاثیر می‌گذارند ممکن است به صورت دائمی رفتارهای آتی فرد را تغییر دهند.

سازو کار تمایز جنسی مغز: فاکتورهای نروبیولوژیکی

در رت‌های نر تستوسترون توسط آروماتیزه شدن در مغز به استروژن تبدیل می‌شود و استروژن باعث نرینه شدن بخش‌هایی از مغز می‌شود. تائید این مطلب توسط مشاهده عدم تغییر جنسی در ناحیه پراپتیک، هسته bed از stria terminalis در رت‌هایی با عدم حساسیت به استروژن^{۲۰} این رت‌ها از نظر آناتومی نر باقی می‌مانند. ولی سه هسته در رت‌های نر tfm ماده می‌شوند. آمیگدال عقبی میانی، هیپوتالاموس شکمی میانه و لوکوس سرولوئوس. در انسان، مکانیسم اصلی با اثر مستقیم تستوسترون بر مغز در حال نمو است. سندروم عدم حساسیت به

آندروژن به وسیله موتاسیون در ژن رسپتور آندروژن است. این افراد بر خلاف ژنتیک مردانه فتوتیپ زنانه دارند بدون هیچ شکل جنسی.

نقص آنزیم ۵-آلفا رداکتاز یا ۱۷- هیدروکسی استروئید دهیدروژناز همراه با عدم تبدیل تستوسترون به DHT در بافت های محیطی است. لذا افراد مبتلا دخترانی با کلیتوریس بزرگ متولد می شوند. بنابراین به نظر می رسد اثر مستقیم تستوسترون بر مغز جنین پسر در حال رشد و فقدان آن در مغز دختران در حال نمو عامل کلیدی و حیاتی در رشد هویت جنسی نر یا ماده می باشد. از طرف دیگر پیک تستوسترونی بعد از تولد، برای نمو هویت جنسی حیاتی نیست. چون این بچه ها (سندروم ها) عموماً و برای مدت کوتاهی بعد از تولد این فرایند را تحمل می کنند.

تفاوت های جنسی در مغز انسان

اندازه و وزن مغز انسان، تفاوت های ماکروسکوپی و میکروسکوپی در مغز، تفاوت های عملکردی در مناطق مختلف مغز و تفاوت های جنسی رفتاری (مثل هویت جنسی، سطح فیزیولوژیکی مغز، شیوع ناهنجاریهای نورولوژیک و روانپزشکی) بین دو جنس مشاهده می شود.

تفاوت های جنسی در هیپوتالاس و مناطق مجاور

۱- تفاوت های ساختاری در هسته متوسط هیپوتالاس/انسانی²¹ که در ابتدا هسته دو شکلی جنسی ناحیه پراپتیک (SDN-POA) نامیده می شود، مشاهده می شود. این هسته در مردان 2/8 برابر بزرگ تر از زنان است و 2/2 برابر آن سلول دارد. مطالعات آلن (Allen) نشان داد که چهار هسته میانی در بخش قدامی هیپوتالاموس وجود دارد (INAH 1-4). حجم هسته شماره ۳ (INAH3) و ۲ (INAH 2) مردان به ترتیب 2/8 و 4/2 برابر از زنان بزرگ تر است. تفاوت جنسی در هسته ۱-INAH (همان SDN-POA) مشاهده نشده است. در حقیقت تفاوت جنسی این هسته فقط بعد از ۵ سالگی گسترش می یابد و به طور موقت بعد از ۵۰ سالگی ناپدید می شود. بعلاوه هسته SDN-POA ساختار نعل اسبی شکل دارد و در برش به صورت دو هسته جداگانه (INAH 1-2) توصیف شده است. در حالی که در حقیقت یک هسته است. مطالعات بیشتر هسته 1 INAH و 2 در افراد transsexualism در جریان است و تایید می کند که این هسته وجود تفاوت های جنسی را تا ۵۰ سالگی کنترل می کند.

۲- هسته un²²: جایگاه و ساختار هسته un با استفاده از سه روش رنگ آمیزی متفاوت یعنی synaptophysin، thionin،neuropeptide-y مشخص شده است. تفاوت های جنسی در حجم و تعداد نورون های INAH3 مشاهده می شود ولی هیچ تفاوتی در INAH4 مشاهده نشده است. براساس شواهد به دست آمده با روش های رنگ آمیزی نروپپتید Y و سیناپتوفیسین و اطلاعات مقالات متعدد به نظر می رسد که دو زیر مجموعه INAH3، 4 ساختار واحدی هستند و هسته UN نامیده می شوند. به نظر koutcherov و همکارانش un همولوگ زیر مجموعه مرکزی هسته پراپتیک میاتی رت (medial preopetic nucleus =MPOc) می باشد. این هسته در این جانوران در ارتباط با شبکه مغزی ورودی ها و خروجی های رفتار جنسی نر می باشد. بعلاوه هسته INAH3 در

زنان XY ترانسکسوال کوچک تر است (از نظر اندازه و تعداد سلولی نسبت به زنان طبیعی). در حالی که هسته INAH4 هیچ تفاوت وابسته به جنسیت را از نظر مرفولوژیکی و سایر خصوصیات در بین زنان و مردان ندارد. در حقیقت تفاوت های جنسی مشاهده شده در اندازه هسته INAH3 بوسیله نروپپتید Y مشخص شده است در حالی که در INAH4 چنین تفاوتی وجود ندارد.

۳- تفاوت های جنسی دیگر بین رابط قدامی انسان (anterior commissure)، رابط بین تالاموسی (interthalamic adhesion) و جسم پستانی (corpora mamillaria) مشاهده شده است.

گیرنده های هورمون جنسی و نورواستروئیدها (neurosteroids)

گیرنده های هورمون جنسی نیز با نوعی شکلی جنسی در هیپوتالاموس انسانی و مناطق مجاور آن بیان می شوند: 1- در بیشتر مناطق هیپوتالاموس که رنگ پذیری آندروژن (AR) را نشان می دهند تفاوت های جنسی اساسی در هسته پستانی میانی و جانبی (medial mamillary nucleus=MMN) مشاهده شده است. مجموعه جسم پستانی در برخی از اجزای رفتار جنسی مانند برانگیختگی میل جنسی و نعوذ پینس نقش دارند.

۲- در هسته هایی زیر تفاوت جنسی در رنگ آمیزی رسپتور آندروژنی مشاهده شده است:

Horizontal band of Broca، SDN-POA، medial preoptic areal (MPO)، dorsal and ventral Zone of periventricular nucleus (pvn)، supraoptic nucleus (SON)، ventromedial hypo thalamic nucleus، and infundibular nucleus (INF)

۳- هیچ تفاوت جنسی در رنگ آمیزی AR در مناطق زیر مشاهده نشده است:

Adult bed nucleus of the stria terminalis (BST)، the nucleus basalis of Meynert، and island of Calleja

۴- براساس مشاهده الگوی شبه زنانه در مردان ۵۳ تا ۲۶ ساله اخته شده و سالم، میزان رنگ آمیزی گیرنده هسته ایی در مجموعه پستانی افراد بالغ بیشتر از هویت جنسی به میزان آندروژن های جریان خون بستگی دارد. این ایده بوسیله مشاهده الگو های شبه مردانه AR در زنان ۳۶ ساله اخته نشده با عارضه ترانس سکسوالیسم (T6) و یک زن ۴۶ ساله هتروسکسوال حمایت می شود. در حالی که الگوی زنانه برای اندازه و تعداد سلول و هسته INAH3 بیماران T6 مشاهده می شود.

۵- تفاوت های جنسی متعدد در رنگ آمیزی استروژنی آلفا (er-ALPHA) در هیپوتالاموس و مناطق مجاور افراد جوان مشاهده شده است: فعالیت شدید ایمنوراکتیویته ER-alpha هسته ایی در مردان جوان در مقایسه با زنان جوان مشاهده می شود. مثلا در هسته SDN-POA و PVN، SON. در زنان فعالیت شدید ایمنوراکتیویته ER-alpha هسته ایی در هسته (suprachiasmatic nucleus) SCN و MMN مشاهده می شود. هیچ تفاوت جنسی در رنگ آمیزی ER-alpha هسته ایی در بخش مرکزی هسته bed striaterminalis (B STC) و Island of Calleja یا در INF مشاهده نشده است. رنگ پذیری شدید ER-alpha هسته ایی در مردان مشاهده شد. مثلا در نرون های BSTC و در جزایر calleja SDN-POA. رنگ پذیری ER-alpha بیشتر در مناطق

SCN، PVN، SON، INF، MMN زنان مشاهده می شود. تفاوت های جنسی هسته BSTC در گیرنده های هورمون های جنسی مانند ER-alpha، ER-beta، AR، PR (گیرنده پروژسترون) از دوران جنینی مشاهده می شود. گیرنده های استروژن هسته ایی در زنان نسبت به مردان بیشتر است (در طول زندگی جنینی و نوزادی). در حالی که هیچ تفاوتی سه نوع در گیرنده های هورمون جنسی تشخیص داده نشده است. در مردان بالغ ایموراکیتویتی AR و PR در BSTC مردان نسبت به زنان مشخص تر می باشد. بنابراین حساسیت BSTC برای هورمون های جنسی مختلف بیشتر وابسته به جنس می باشد تا سن.

نتیجه گیری:

- ۱- نمو مغز جنین نر از طریق اثر مستقیم تستوسترون و مغز ماده از طریق فقدان این هورمون انجام می شود
- ۲- در دوران جنینی هویت جنینی، شناخت، رفتارهای تهاجمی و سایر رفتارها از طریق نوعی روش تمایز یافته جنسی در مغز برنامه ریزی می شود.
- ۳- تمایز جنسی ژنیتالیا در ابتدای دومین ماه حاملگی رخ می دهد. در حالی که تمایز جنسی مغز در نیمه دوم حاملگی رخ می دهد. در صورت وجود ابهام جنسی در هنگام تولد درجه نرینه شدن ژنیتالیا منعکس کننده درجه نرینه شدن مغز نمی باشد.
- ۴- مطالعه سندرم هاری-بنیامین (HBS) نشان می دهد که HBS براساس تمایز جنسی مخالف است: اندام های جنسی در ماه های اول بارداری و -مغز در نیمه دوم بارداری. سندرم های بنیامین (معکوس شدن تفاوت های جنسی مغز) نوعی بیماری ترانس سکسوالیسم است.
- ۵- هیچ دلیل مبنی بر تاثیر محیط اجتماعی بعد از تولد بر رشد هویت جنسی وجود ندارد.
- ۶- هسته های مرتبط با هویت جنسی عبارتند از: IHAH3 INAH2 (SDN-POA هسته میانی)
- ۷- اثرات احتمالی ناهنجاری هایی اندوکراین محیط و تجویز داروها به مادر بر تمایز جنسی مغز بایستی تحقیق شود.
- ۸- سندرم عدم حساسیت به آندروژن نمونه بسیار مناسبی برای تحقیق درباره اثر تستوسترون بر نمو می باشد.

- 1- Spinal Bulbocavernosus nucleus= SB N
- 2- intersial nucleus of he anerior hipothalamuS=INAH
- 3- Sexually dimorphic nucleus of the preoptic area=SDN-POA
- 4- Neurochemistry
- 5- Androgen insensitivity (feminizing testis)
- 6- 5-a reductas deficiency
- 7- Congenital hyperplasia
- 8- protection hypothesis
- 9- a-fetoprotein
- 10- ovariectomy
- 11- antistrogen
- 12- antroventral periventricular nucleus= APN
- 13- Spinal Bulbocavernosus nucleus
- 14- Lateralized

- 15- *gender identity : conviction of belonging to the male or female gender*
- 16- *gender role :behaving as a man or a woman in society*
- 17- *sex difference regarding cognition*
- 18- *aggressive behavior*
- 19- *language organization*
- 20- *testosterone feminized =tfm*
- 21- *Intermediate nucleus of the human hypothalamus=Inm*
- 22- *uncinate nucleus*

منابع:

- 1- Squire L, et al. FUNDAMENTAL NEUROSCIENCE, Academic press, London, uk,
 - 2- Gorskey R. et al. DEVELOPMENT OF NERVOUS SYSTEM(SEXUAL DIFFERENTIATION OF THE NERVOUS SYSTEM),
 - 3- Swaab D F& Garcia A; SEXUAL DIFFERENTIATION OF THE HUMAN BRAIN IN RELATED TO GENDER IDENTITY; FUNDAMENTAL NEUROBIOLOGY.
 - 4- Margaret M et al; SEX DIFFERENCES IN THE BRAIN ; NEUROSCIENCE.
 - 5- John A Morris, et al. SEXUAL DIFFERENTIATION OF THE VERTEBRATE NERVOUS SYSTEM; NATURE NEUROSCIENCE.
 - 6- Swaab D F, SEXUAL DIFFERENTIATION OF THE BRAIN AND BEHAVIOR; BEST PRACTICE.
 - 7- MADHURA I, et al. SEX DIFFERENCES IN THE STRUCTURAL CONNECTOME OF HUMAN BRAIN.
-