



رضا مقدسی
دبیرزیست‌شناسی
دکتری نوروفیزیولوژی

تمایز جنسی مغز

چکیده

به علت کمبود پژوهش در زمینه تفاوت‌های جنسیتی مغز، هنوز از جنسیت به‌عنوان متغیر در طراحی آزمایش‌ها استفاده نمی‌شود؛ ولی تحقیقات وسیعی در این زمینه برای درک بهتر فرایند رشد طبیعی مغز و بلوغ، آسیب‌شناسی رفتارهای اجتماعی، سوءمصرف مواد، یادگیری و حافظه، آسیب‌های مغزی و بیماری‌های تخریب‌کننده اعصاب، مانند پارکینسون، آلزایمر، هانتینگتون و موارد بسیار دیگری که از نظر سلامت جسمی و روانی فردی و اجتماعی انسان امروزی مهم تلقی می‌شوند، انجام می‌شود. علاوه بر تفاوت‌هایی که بین اندازه و وزن مغز مرد و زن وجود دارد، تفاوت‌هایی ماکروسکوپی، میکروسکوپی و عملکردی نیز در مناطق مختلف مغز وجود دارد و همچنین تفاوت در رفتارهای جنسی (مانند هویت جنسی و میزان شیوع ناهنجاری‌های عصب‌شناختی و روانپزشکی) بین دو جنس نر و ماده مشاهده می‌شود. از سوی دیگر، درک سازوکارهایی که باعث بروز تفاوت‌های جنسی در رفتار جانوران می‌شوند، به فهم درست تفاوت‌های جنسی انسان کمک می‌کنند. در جانوران مهره‌دار، هورمون تستوسترون، مسئول ایجاد بیشتر و شاید همه تفاوت‌های جنسی شناخته شده در دستگاه عصبی و رفتار جانوران، مانند نرینه‌کردن، تکوین و رشد عصبی، ایجاد رفتارهای نرینگی و سرکوب رفتارهای جنس ماده است. هورمون تستوسترون از طریق ممانعت یا تشدید مرگ سلولی یا با تغییر شکل و حذف سیناپس‌ها، تکوین دستگاه عصبی را شکل می‌دهد. تعامل تجربیات با تستوسترون باعث بهبود یا کاهش اثرهای آن بر دستگاه عصبی مرکزی می‌شود. هورمون‌های گنادی علاوه بر اثرهای دائمی بر تکوین دستگاه عصبی مرکزی که در دوران جنینی اعمال می‌شود، اثرهایی موقتی نیز بر مغز جانور بالغ دارند. این اثرها به‌ویژه در بروز رفتارهای جنسی در ابتدای بلوغ و در بزرگسالی بسیار اهمیت دارند. به نظر می‌رسد تفاوت‌های جنسی مغز، به اثرهای چندین ژن مختلف بستگی دارند که شناسایی شده‌اند. بنابراین، با توجه به اهمیت و جایگاه ویژه علوم شناختی و مطالعه ساختار و عملکرد مغز در دنیای معاصر، لزوم توجه همه‌جانبه و کاربردی به آن در همه زمینه‌ها، به‌ویژه در امر آموزش، بیش از پیش احساس می‌شود.

کلیدواژه‌ها: تمایز جنسی مغز، هورمون تستوسترون، علوم شناختی

در برخی گونه‌های پستانداران مغز از لحاظ ژنتیکی ماده یا خنثی است

مقدمه

در برخی گونه‌های پستانداران مغز از لحاظ ژنتیکی ماده یا خنثی است. ویژگی‌های عملکردی و ساختاری مغز توسط هورمون‌های بیضه در دوره بحرانی نمو (اواخر حاملگی یا بعد از تولد) اعمال می‌شود. تمایز جنسی دستگاه تولید مثلی یکی از ویژگی‌های مهم فرایند تکوین جنسی است. تکوین بیضه‌ها به عامل تعیین‌کننده بیضه‌ای و تمایز اندام‌های خارجی و داخلی جنسی به هورمون‌های بیضه‌ای بستگی دارد. مغز نیز متحمل تغییراتی می‌شود که از نظر هورمونی به تمایز جنسی وابسته‌اند. هورمون‌های گنادی اثرهای دائمی بر تکوین دستگاه عصبی مرکزی و اثرهای موقتی بر مغز بالغ دارند. تیمار دستگاه عصبی مرکزی با هورمون‌های بیضه‌ای در دوران تکوین مغز باعث بروز تفاوت‌های جنسی می‌شود. تمایز جنسی مغز به تفاوت‌های ریخت‌شناختی، کالبدشناختی و عملکردی بین مغز جنس نر و ماده که تا دو سالگی قابل تشخیص‌اند، اشاره می‌کند. رشد و نمو جنین علاوه بر هورمون‌های گنادی، توسط فاکتورهای مادرانه و محیطی نیز سازماندهی می‌شود. به‌علاوه، چندین ژن مختلف وابسته به جنس در مغز نر و ماده شناسایی شده‌اند.

اثرهای هورمون‌های جنسی

هورمون‌های استروئیدی از قبیل هورمون‌های جنسی اثرهای سازمان‌دهندگی و فعال‌کنندگی بر مغز اعمال می‌کنند. اثرهای سازمان‌دهندگی استروئیدها بر مغز در دوران جنینی و نیز در دوران بلوغ اعمال می‌شود. هورمون‌های گنادی اثرهای دائمی بر تکوین دستگاه عصبی مرکزی و اثرهای موقت بر مغز افراد بالغ دارند. فونیکس^۱ در سال ۱۹۵۹ با بررسی اثرهای 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 افراد جنس نر و ماده، علاوه بر هورمون‌های جنس خود، هورمون‌های جنس مخالف نیز وجود دارند. از طرفی تعادل خاصی بین هورمون‌های دو جنس برقرار است، ولی هورمون‌های جنس خودی غالب‌اند. او نتیجه گرفت که تفاوت‌های جنسی که با اثرهای موقت استروئیدها

ایجاد می‌شوند، بعد از گنادکتومی یا توسط هورمون‌ها از بین می‌روند. تفاوت‌های جنسی که در ساختار و عملکرد مغز در دوران تمایز جنسی ایجاد می‌شوند، بعد از گنادکتومی یا تیمار افراد بالغ با هورمون باقی می‌مانند. تفاوت‌های جنسی در عملکرد مغز تا حدودی از تفاوت‌های جنسی در ساختار دستگاه عصبی مرکزی ناشی می‌شود. هورمون‌های بیضه طی تکوین باعث ایجاد تفاوت‌های جنسی در دستگاه عصبی مرکزی می‌شوند؛ مثلاً حجم هسته دو شکلی جنسی ناحیه پراپتیک^۲ در موش صحرایی نر بالغ پنج برابر موش صحرایی ماده است. تعداد نورون‌های جسم پینه‌ای نیز در موش صحرایی ماده نسبت به نرها بیشتر است. همچنین، ضخامت قشر سمت چپ مغز موش صحرایی نر نسبت به سمت راست بیشتر است. اثرهای هورمون‌های جنسی دو گونه است:

۱. اثرهای دائمی یا سازمان‌دهندگی: تأثیر پایدار بر عملکرد مغز و آناتومی بدن دارند. در دوران حساس رشد جنینی اعمال می‌شود؛ مانند تعیین جنسیت مذکر یا مؤنث جنین و مغز در حال رشد جنین.

۲. اثرهای موقتی یا فعال‌کنندگی: اثرهای گذرا و موقت هورمون‌های جنسی بر مغز افراد بالغ که در هر زمانی اعمال می‌شوند؛ مانند ایجاد رفتارهای جنسی.

به‌نظر می‌رسد، اثرهای سازمان‌دهندگی هورمون‌های تستوسترون و استرادیول قبل از تولد، برای بروز خصوصیات فیزیولوژیک و رفتار طبیعی جنسی ضروری است. اثرهای فعال‌کنندگی هورمون‌های استروئیدی در دوران بلوغ نیازمند اثرهای سازمان‌دهندگی این هورمون‌ها در ابتدای تولدند. در دوران بلوغ مدارهای سازمان‌دهی شده دوران جنینی توسط استروئیدها فعال می‌شوند. تمایز جنسی مغز، تغییرات دائمی را در ساختار و عملکردهای مغز از طریق برهم‌کنش نورون‌های 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 اندام‌های جنسی نر می‌شوند، به‌تنهایی باعث ماده‌شدن نمی‌شوند.



وجود تفاوت‌های ریخت‌شناختی و عملکردی در هسته‌های مغز مرد و زن به اثبات رسیده است

زنان دارند. مغز زنان مادهٔ خاکستری بیشتری نسبت به مردان دارد. برخی نشانگان‌ها بالینی تمایز جنسی دستگاه تولید مثلی و مغز را بهتر نشان می‌دهند. در این نشانگان‌ها آسیب شدیدی به جنس ژنتیک و هویت جنسی افراد وارد می‌شود؛ نشانگان عدم حساسیت به آندروژن^۸؛ نقصان آنزیم ۵-آلفا ردوکتاز^۹؛ هیپرپلازی مادرزادی آدرنال (نشانگان آدرنوژنیئال)^{۱۰}. این نشانگان‌ها نشان می‌دهند که دستگاه تولید مثلی ذاتا ماده است، ولی تحت تأثیر هورمون‌های استروئیدی نر می‌شود.

مغز نیز متحمل نوعی تمایز جنسی هورمونی می‌شود

اگر برنامهٔ طبیعت برای دستگاه تولید مثل، تبدیل جنین به جنس ماده است، آیا این واقعیت دربارهٔ مغز نیز وجود دارد؟ معلوم شده است که دستگاه تولید مثل وابسته به مغز است. بنابراین، مناطقی از مغز که به‌طور مستقیم درگیر فعالیت‌های تولید مثلی (مانند رفتارهای تولید مثلی، فعالیت گنادهای تخمک‌گذاری) هستند، بایستی تمایز جنسی وابسته به هورمون را تحمل کنند. شواهد ارائه شده عبارت‌اند از:

۱. کاشت بیضه در نوزاد مادهٔ موش صحرایی، باعث توقف تخمک‌گذاری می‌شود. بنابراین، به اشتباه تصور می‌کردند که تفاوت جنسی وابسته به هورمون در هیپوفیز قدامی وجود دارد؛
۲. با دستکاری هورمونی جنین‌های موش صحرایی، نقش ناحیهٔ پراپتیک در تنظیم فعالیت گنادی مشخص شد؛

بنابراین، نرسدن مغز نیاز به هورمون‌هایی مانند تستوسترون به‌منظور تمایز آن دارد. این هورمون‌ها در نتیجهٔ بیان ژن در دوران تکوین جنینی آزاد می‌شوند.

دوشکلی جنسی مغز انسان

وجود تفاوت‌های ریخت‌شناختی و عملکردی در هسته‌های مغز مرد و زن به اثبات رسیده است؛ مانند هستهٔ اونوف^۳ در انسان که هومولوگ هستهٔ BNS^۴ در موش صحرایی است. هستهٔ اونوف در مردان نسبت به زنان نورون‌های بیشتری دارد و بزرگ‌تر است. هسته‌های INAH^۵ در هیپوتالاموس قدامی معادل هستهٔ دوشکلی جنسی POA (SND-POA)^۶ در موش صحرایی‌اند. اندازه و حجم برخی از هسته‌های INAH در مردان نیز نسبت به زنان بزرگ‌تر است. اندازه و شکل جسم پینه‌ای و پاسخ‌های فیدبکی برخی هسته‌های هیپوتالاموس به استرادیول در زنان و مردان بالغ متفاوت است.

چندین ژن مختلف وابسته به جنس در مغز نر و ماده شناسایی شده‌اند

تفاوت‌های جنسی در رفتارهای انسان نیز مشاهده می‌شوند. رفتارهای مادرانه، رفتارهای تهاجمی، رفتار تعیین قلمرو، تنظیم جذب غذا و وزن بدن، بازی، رفتارهای اجتماعی و رفتار یادگیری نیز در جانوران نر و ماده متفاوت است.

هیپوکامپ، آمیگدال و نئوکورتکس در زنان و مردان از نظر اندازه و عصب‌شیمیایی^۷ با یکدیگر متفاوت‌اند. این تفاوت‌ها ناشی از اثرهای هورمون‌های استروئیدی است. کاسهٔ سر مردان بزرگ‌تر و متناسب با اندازهٔ بدن است. درصد مادهٔ سفید در مغز مردان نسبت به مادهٔ خاکستری بیشتر است. مردان مایع مغزی‌نخاعی بیشتری نسبت به

۳. هورمون‌های گنادی در دوران تکوین جنینی مسئول دوشکلی جنسی سازوکارهای عصبی تنظیم‌کننده رفتار جنسی‌اند. مشاهده رفتار جفت‌گیری نرها و رفتارهای مشابه آن‌ها در ماده‌ها معلوم کرد که تفاوت عملکرد جنسی توسط آستانه‌ای از فعالیت هورمونی و تأثیر آن بر مغز تعیین می‌شود.

نقش استروژن در تکوین مغز ماده چیست؟

در نوزادان موش صحرایی (نر و ماده) سطح پلاسمایی استروژن بالاست. اگر استروژن هورمون نرینه‌کننده مغز است و سطح پلاسمایی آن در هر دو جنس نر و ماده طی دوران بحرانی تمایز جنسی بالاست؛ چرا مغز ماده‌ها نرینه نمی‌شود؟

فرضیه حفاظتی^{۱۱}

نوعی پروتئین کبیدی در موش صحرایی به نام آلفا-فیتوپروتئین^{۱۲} که فقط به استروژن متصل می‌شود، در چند هفته اول بعد از تولد به مقدار زیادی در جریان خون وجود دارد که مغز ماده‌ها را از اثرهای نرینه‌کننده هورمون استروژن محافظت می‌کند. در نرها، تستوسترون به آلفا-فیتوپروتئین متصل نمی‌شود. بنابراین، وارد نوروها می‌شود و در نتیجه آروماتیزاسیون به استروژن تبدیل و اثرهای نرینه‌کننده‌اش را اعمال می‌کند. شواهد عبارت‌اند از: حذف تخمدان^{۱۳} در موش صحرایی ماده هیچ اثر آشکاری بر تنظیم ترشح LHRH و رفتار جنسی ماده‌ها ندارد. همچنین، تیمار نوزادان ماده موش صحرایی با مواد ضد استروژن^{۱۴} مانع تخمک‌گذاری طبیعی و رفتار جفت‌گیری ماده‌ها بدون افزایش رفتار جنسی نرینه (یعنی موش صحرایی ماده نه نر است، نه ماده) می‌شود. به علاوه، تیمار نوزادان نر با مواد ضد استروژن تفاوت جنسی در حجم هسته دو شکلی جنسی ناحیه پراپتیک را کاهش می‌دهد.

بنابراین، مغز موش صحرایی به‌طور ژنتیک ماده نیست، بلکه خنثی است. در گونه‌هایی که تمایز جنسی مغز بعد از تولد رخ می‌دهد، آلفا فیتوپروتئین به‌عنوان منبع استروژن بعد از تولد به کار می‌رود، به نحوی که مغز ماده می‌تواند رشد طبیعی داشته باشد. براساس فرضیه تحویل^{۱۵}، مقدار مناسبی استروژن برای رشد طبیعی مغز ماده مورد نیاز است. استروژن که برای تمایز نرینه مغز لازم است، از آروماتیزاسیون تستوسترون به دست می‌آید و به استروژن پلاسمایی اضافه می‌شود. در دوران جنینی مغز انسان در نوزادان پسر مستقیماً از طریق فقدان این هورمون نمو پیدا می‌کند. در این دوران هویت جنسی (احساس زن یا مرد بودن)، جهت‌گیری جنسی و سایر رفتارها تعیین می‌شوند.

اثرهای هورمون‌های گنادی بر تکوین دستگاه

عصبی مرکزی

● استرادیول مانع آپوپتوز در هسته دو شکلی جنسی ناحیه پراپتیک می‌شود: حجم این هسته در موش صحرایی نر پنج برابر

بزرگ‌تر از موش صحرایی ماده است. علت آن، تعداد زیاد نورون‌ها در نرهاست؛ چون استروئیدها مانع آپوپتوز می‌شوند. شواهد نشان می‌دهند که تجویز تستوسترون آگزوژن بعد از تولد به نرها اخته آپوپتوز را به‌طور قابل‌ملاحظه‌ای مهار می‌کند. در موش صحرایی ماده تعداد نورون‌ها در بخش پسین هسته بین روزهای ۴ و ۱۰ بعد از تولد کاهش معنی‌داری نشان می‌دهد. این کاهش در نرها سالم یا ماده‌هایی که رژیم معکوس‌کننده جنسیت تستوسترونی را دریافت کرده‌اند اتفاق نمی‌افتد.

● القای آپوپتوز در هسته دور بطنی قدامی شکمی^{۱۶} توسط هورمون‌های گنادی: حجم هسته دور بطنی قدامی شکمی (APN) در موش صحرایی ماده نسبت به نرها، بعد از بلوغ بزرگ‌تر است. اخته‌کردن نوزادان موش صحرایی این تفاوت جنسی را از بین می‌برد. در ماده‌ها، تجویز تستوسترون باعث حذف این تفاوت می‌شود.

تستوسترون با اثر بر عضلات محیطی مانع مرگ نورونی در هسته APN می‌شود: تعدادی از نورون‌های هسته SBN عضلات آلت

رفتارهای مادرانه، رفتارهای
تهاجمی، رفتار تعیین قلمرو، تنظیم
جذب غذا و وزن بدن، بازی،
رفتارهای اجتماعی و رفتار یادگیری
نیز در جانوران نر و ماده متفاوت
است



تناسلی را عصب‌دهی می‌کنند. این هسته تقریباً در طناب نخاعی ماده‌ها وجود ندارد. در هر دو جنس نر و ماده، عضلات نعوزی^{۱۸} و نورون‌های هسته SBN هنگام تولد وجود دارند، ولی بعد از اولین هفته تولد در موش صحرایی ماده ناپدید می‌شوند. هورمون تستوسترون عامل نگهداری عضلات آلت تناسلی و بقای نورون‌های حرکتی هسته SBN است.

● تغییرات هورمونی القا شده ساختار مغز، فقط محدود به دوران

فاکتورهایی که در برهم کنش بین هورمون‌ها و سیستم مغزی در حال نمو تأثیر می‌گذارند، ممکن است به صورت دائمی رفتارهای آینده فرد را تغییر دهند

۳۴ تا ۴۱ بارداری که میزان آن ده برابر دختران است و نیز در سه ماهه اول بعد از تولد که به اندازه بزرگسالی است.

در اواخر حاملگی میزان آلفا - فیتوپروتئین کاهش می‌یابد، 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 پسران و استروژن در جنین دختران افزایش پیدا می‌کند. ولی سطح تستوسترون دختران در این دوره به اندازه پسران نمی‌رسد. اثرهای 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 برهم کنش هورمون‌ها و سلول‌های مغزی نمو یافته است که اساس تفاوت‌های جنسی در رفتار است. تفاوت‌های جنسی در رفتار شامل هویت جنسی^{۲۰}، نقش جنسی^{۲۱}، تفاوت‌های جنسی مربوط به شناخت^{۲۲}، رفتار تهاجمی^{۲۳} و سازمان‌دهی زبان^{۲۴} هستند. فاکتورهایی که در برهم کنش بین هورمون‌ها و سیستم مغزی در حال نمو تأثیر می‌گذارند، ممکن است به صورت دائمی رفتارهای آینده فرد را تغییر دهند.

تکوین جنینی نیست: در دوران بلوغ، هورمون‌های گنادی باعث بروز تغییرات ساختاری در مغز می‌شوند. مثل تغییرات فصلی در رفتار آوازخوانی در پرندگانی نر جوان. در فصل جفت‌گیری، شروع فعالیت بیضه باعث افزایش طول دندریت‌ها و تشکیل سیناپس‌های جدید می‌شود. در موش صحرایی ماده، بعد از چهارمین روز دوره فعلی، تغییرات وسیعی در تعداد سیناپس‌های هیپوکامپ مشاهده می‌شود. در انسان تغییرات بدنی، شخصیت و آگاهی جنسی در دوران بلوغ مشاهده می‌شود که نشان‌دهنده تغییرات ساختاری در دستگاه عصبی مرکزی است.

اهمیت عملکردی تفاوت‌های جنسی مغز چیست؟

در جانوران رفتارهایی از قبیل آوازخوانی پرندگان، تعیین قلمرو در موش صحرایی و تخمک‌گذاری در موش آزمایشگاهی به عملکرد متفاوت مغز مربوط می‌شود؛ ولی اهمیت عملکردی تفاوت‌های جنسی در انسان نسبت به جوندگان کمتر معلوم شده است: هسته دو شکلی جنسی پراپتیک در مردان نسبت به زنان بزرگ‌تر است و نوروپتیک‌ها بیشتری دارد. این تفاوت‌ها بعد از پنج سالگی توسعه پیدا می‌کنند. هسته ۳- INAH در مردان نسبت به زنان بزرگ‌تر است. تفاوت‌های جنسی در عملکرد شناختی که از نظر آماری معنی‌دار هستند، عبارت‌اند از:

- مردان عملکرد بهتری در اعمال درک فضایی نسبت به زنان دارند.
- زنان عملکرد بهتری در فعالیت‌های کلامی نسبت به مردان دارند.
- عملکرد مغز مردان نسبت به زنان بیشتر جانبی شده^{۱۹} است؛ مثلاً، بعد از سکته مغزی زنان نسبت به مردان بیشتر قادر به درک گفتار هستند؛ یعنی نواحی تکلم کورتکس کمتر آسیب می‌بینند.

هورمون‌های جنسی و تکوین مغز انسان

هورمون‌های تستوسترون، استروژن و استرادیول در مراحل مختلف دوران جنینی بر رشد و نمو مغز تأثیر می‌گذارند. تعدادی از نوروپتیک‌های سرتاسر مغز در دوران جنینی دارای گیرنده‌های هورمونی هستند. در جنین پسران، دوبار افزایش شدید تستوسترون جنینی رخ می‌دهد: در دوران جنینی بین هفته ۱۲ تا ۱۸ و هفته

پی‌نوشت‌ها

1. Phoenix
2. preoptic
3. Onuf's nucleus
4. Spinal Bulbocavernosus Nucleus (SBN)
5. Interstitial Nucleus of the Anterior Hypothalamus (INAH)
6. Sexually Dimorphic Nucleus of the Preoptic area (SDN-POA)
7. Neurochemistry
8. Androgen Insensitivity (Feminizing Testis)
9. 5-Alpha-Reductase Deficiency
10. Congenital Hyperplasia
11. Protection Hypothesis
12. a-fetoprotein
13. Ovariectomy
14. Antistrogen
15. Delivery
16. SBN
17. Antroventral Periventricular Nucleus (APN)
18. phallic
19. Lateralized
20. Gender
21. Gender Role
22. Sex Difference Regarding Cognition
23. Aggressive Behavior
24. Language Organization

منابع

- 1- Squire L et al. (2014), Fundamental Neuroscience, Academic press, London, uk.
- 2- Gorsky R et al. (2015), Development of Nervous System, Academic press, London, uk.
- 3- Swaab DF & Garcia A, Sexual Differentiation of the Human Brain in Related to Gender Identity; Progress Brain Research. 2010;186:41-62
- 4- Margaret M et al; Sex Differentiation in the Brain; Neuroscience. 2012; 32(7): 2241-2247.