



سرشناسه	حاجی‌زاده، نازنین، ۱۳۶۶-
عنوان و نام پدیدآور	فیزیولوژی تولیدمثل: خلاصه درس به همراه مجموعه سوالات آزمون ارتقاء و بوردا با پاسخ تشریحی زنان تا سال ۱۴۰۲ / Speroff's clinical gynecologic endocrinology and infertility/ 2020
مشخصات نشر	ترجمه و تلخیص نازنین حاجی‌زاده.
مشخصات ظاهری	تهران: کاردیا، ۱۴۰۲.
شابک	۳۰۸ ص.
وضعیت فهرست نویسی	۴۴۵۰۰۰۰ ریال 9-00-8243-622-978
یادداشت	فیبا
موضوع	کتاب حاضر ترجمه و تلخیصی از کتاب " Speroff's clinical gynecologic endocrinology and infertility, 9th ed, 2020 " and infertility, 9th ed, 2020. تیلاور، لبنی پال، امرا سلی است.
شناسه افزوده	تولیدمثل -- اندام‌های مادینه -- فیزیولوژی
شناسه افزوده	Generative organs, Female -- Physiology
شناسه افزوده	تولیدمثل -- اندام‌های مادینه -- فیزیولوژی -- آزمون‌ها و تمرین‌ها
شناسه افزوده	Generative organs, Female -- Physiology -- Examinations, questions, etc.
شناسه افزوده	بازبینی و ویرایش جدید به همراه سوالات و پاسخ تشریحی سال ۱۴۰۲ ارتقا و بوردا تخصصی
شناسه افزوده	تیلاور، هیو اس.
شناسه افزوده	Taylor, Hugh S.
شناسه افزوده	پال، لبنی Pal, Lubna
شناسه افزوده	سلی، امرا Seli, Emre
شناسه افزوده	اسپرراف، لیون، ۱۹۳۵ - م. Speroff, Leon
رده بندی کنگره	QP۲۵۹
رده بندی دیویی	۲/۶۱۸
شماره کتابشناسی ملی	۹۱۶۳۴۱۱
اطلاعات رکورد کتابشناسی	فیبا

فیزیولوژی تولیدمثل - خلاصه درس به همراه مجموعه سوالات آزمون ارتقاء و بوردا زنان
Speroff's Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility/2020
 ترجمه و تلخیص: دکتر نازنین حاجی‌زاده،
 ناشر: انتشارات کاردیا
 صفحه‌آرا: **رزیدنت یار - منیرالسادات حسینی**
 طراح و گرافیک: **رزیدنت یار - مهرداد فیضی**
 چاپ و لیتوگرافی: **رزیدنت یار**
 نوبت چاپ: اول ۱۴۰۲
 تیراژ: ۱۰۰ نسخه
 شابک: ۹۷۸-۶۲۲-۸۲۴۳-۰۰۰-۹
 بهاء: ۴۴۵,۰۰۰ تومان

آدرس: تهران میدان انقلاب - کارگرنجوبی - خیابان روانمهر - بن بست دولتشاهی پلاک ۱ واحد ۱۸
 شماره تماس: ۰۲۱-۶۶۴۱۹۵۲۰، ۰۲۱-۸۸۹۴۵۲۰۸، ۰۲۱-۸۸۹۴۵۲۱۶ / www.residenttyar.com

هر گونه کپی برداری از این اثر پیگرد قانونی دارد.

فیزیولوژی تولیدمثل

خلاصه درس به همراه

مجموعه سؤالات آزمون ارتقاء و بورد با پاسخ تشریحی زنان تا سال ۱۴۰۲
Speroff's Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility/2020

ترجمه و تلخیص

دکتر نازنین حاجی زاده

جراح و متخصص زنان و زایمان

بورده تخصصی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

رتبه برتر آزمون فلوشیپ نازایی کشور سال ۱۴۰۰



فصل ۱ - بیوسنتز، متابولیسم و مکانیسم عمل هورمون	۱۳
سوالات و پاسخنامه فصل ۱	۷۳
فصل ۲ - جنین‌شناسی تخمدان و نمو تخمدان	۷۵
سوالات و پاسخنامه فصل ۲	۹۱
فصل ۳ - رحم	۹۳
سوالات و پاسخنامه فصل ۳	۱۳۱
فصل ۴ - نورواندوکینولوژی	۱۳۵
سوالات و پاسخنامه فصل ۴	۱۶۵
فصل ۵ - سیکل قاعدگی	۱۶۷
سوالات و پاسخنامه فصل ۵	۱۹۷
فصل ۶ - بارداری، انتقال تخمک و اسپرم، لقاح و لانه‌گنی و امبریونز	۲۰۱
سوالات و پاسخنامه فصل ۶	۲۱۵
فصل ۷ - اندوکرینولوژی بارداری	۲۱۹
سوالات و پاسخنامه فصل ۷	۲۵۷
فصل ۸ - رشد جنسی طبیعی و غیرطبیعی	۲۵۹
سوالات و پاسخنامه فصل ۸	۳۰۳

هورمون:

در تعریف کلاسیک، هورمون ماده‌ای است که در بافت‌های خاص تولید می‌شود و وارد جریان خون شده و به سلول‌های هدف در بخش‌های دور منتقل می‌شود تا اثرات مشخص خود را ایجاد کند. هورمون‌های اندوکرین (درون‌ریز) کلاسیک، از طریق جریان خون به نواحی دوردست منتقل می‌شود، اما ارتباط سلولی در مناطق موضعی لازم است.

پاراکرین، اتوکرین و اینتراکرین در مقایسه با عملکرد دوردست پیام‌های اندوکرین برای ارتباط مستقیم و بی‌واسطه هورمون‌ها به کار می‌رود.

- **پاراکرین:** به ارتباط بین سلولی اطلاق می‌شود که انتشار موضعی مواد تنظیم کننده از یک سلول به سلول مجاور را باعث می‌شود.

- **اتوکرین:** نوعی ارتباط داخل سلولی که مواد ترشح شده بر روی گیرنده‌های سطح سلول‌های مشابه عمل می‌کنند.

- **اینتراکرین:** نوعی ارتباط داخل سلولی که مواد غیرترشحی بوده و در داخل همان سلول به گیرنده‌ها وصل می‌شوند.

مرور بر نحوه ساخت، عملکرد و چگونگی متابولیسم استرادیول

در زنان بالغ، منابع اصلی استرادیول از سلول‌های گرانولوزا، فولیکول‌های در حال رشد و جسم زرد می‌باشند و در پاسخ به عوامل محرک شامل: گنادوتروپین‌ها، FSH و LH این سلول‌ها توانایی استروئیدوژنز را پیدا می‌کنند.

قدم اولیه در این فرآیند انتقال پیام از عوامل محرک به مکانیسم‌های تولید استروئید درون سلول‌ها است و این پیام‌های محرک استروئیدوژنز باید بتوانند از غشای سلول منتقل شوند و این امر ضروری است به این علت که گنادوتروپین‌ها گلیکوپروتئیدهای بزرگی هستند و معمولاً نمی‌توانند وارد سلول شوند، اما باید با اتصال به گیرنده‌های روی غشای سلولی با سلول ارتباط برقرار کنند.



گنادوتروپین اولین پیام‌رسان در غشای سلولی به نام آدنیلات سیکلاز را فعال می‌کند و این آنزیم با کاتالیز کردن نوعی پیامبر ثانویه داخل سلولی به نام AMP حلقوی پیام را منتقل می‌کند. AMP حلقوی فرآیند استروئیدوژنز را آغاز کرده و منجر به تولید و ترشح هورمون استرادیول می‌شود. ترشح استرادیول در جریان خون مستقیماً به دنبال تولید آن در جریان خون صورت می‌گیرد و به دو شکل متصل و آزاد وجود دارد. قسمت اعظم هورمون به حامل‌های پروتئینی مثل آلبومین و گلوبولین متصل شونده به هورمون‌های استروئیدی جنسی متصل می‌شود. فعالیت بیولوژیکی هورمون با اتصال در جریان خود محدود می‌شود و از این طریق از فعالیت شدید یا ناگهانی هورمون جلوگیری می‌شود و به علاوه فرم اتصال از متابولیزه شدن سریع و ناخواسته هورمون جلوگیری کرده و حالت پایداری را برای عمل هورمون فراهم می‌کند.

اثرات بیولوژیکی و متابولیکی هورمون توسط توانایی سلول جهت دریافت و نگهداری هورمون تعیین می‌شود. استرادیول آزاد، توسط انتشار سریع وارد سلول‌ها می‌شود و به گیرنده‌های درون سلول متصل می‌شود.

وظیفه گیرنده انتقال پیام هورمون‌ها برای رونویسی ژن‌های هسته می‌باشد و نتیجه آن تولید mRNA است که باعث سنتز پروتئین و پاسخ سلولی مشخص هورمون می‌شود.

استرادیول پس از انجام عملکرد خود، در نهایت به جریان خون ترشح می‌شود و این رخداد باعث می‌شود که استرادیول قبل از اینکه با استفاده از متابولیسم بدن از گردش خون پاک شود، بتواند وظیفه‌ی خود را چندین بار انجام دهد و از طرف دیگر بسیاری از مولکول‌ها بدون اینکه فرصتی برای ایجاد اثر داشته باشند، متابولیزه می‌شوند.

برخلاف استرادیول سایر هورمون‌ها مانند تسترون می‌توانند مستقیماً اعمال اثر کرده یا متابولیزه شده و در داخل سلول به مواد مؤثر تغییر یابند.

سلول‌هایی که قادر به پاکسازی استرادیول از گردش خون هستند، این کار را با تبدیل استرادیول به استرون و استریول (که به ترتیب استروژن‌هایی با اثر متوسط و ضعیف می‌باشند) و اتصال به محصولات محلول در آب بوده و در داخل ادرار و صفرا قابل دفع می‌باشند (به صورت کونژوگه‌های «سولفو» و «گلوکورو») انجام می‌دهند.



نام‌گذاری هورمون‌های استروئیدی

تمامی هورمون‌های استروئیدی اساساً از نظر ساختاری مشابهند و ساختار پایه‌ی آن‌ها مولکول پرهیدروسیکلوپنتان فنانترن است.

استروئیدهای جنسی بر اساس تعداد اتم‌های کربن در سه گروه اصلی تقسیم می‌شوند:

(۱) گروه ۲۱ کربنه: شامل کورتیکواستروئیدها و پروژستین‌ها بوده و ساختار اصلی و پایه آن‌ها هسته پراگنان می‌باشد.

(۲) گروه ۱۹ کربنه: شامل همه آندروژن‌ها می‌باشد و ساختار اصلی هسته آندروستان است.

(۳) گروه ۱۸ کربنه: شامل استروژن‌ها می‌باشد که ساختار اصلی هسته استران است (شکل ۱-۱).

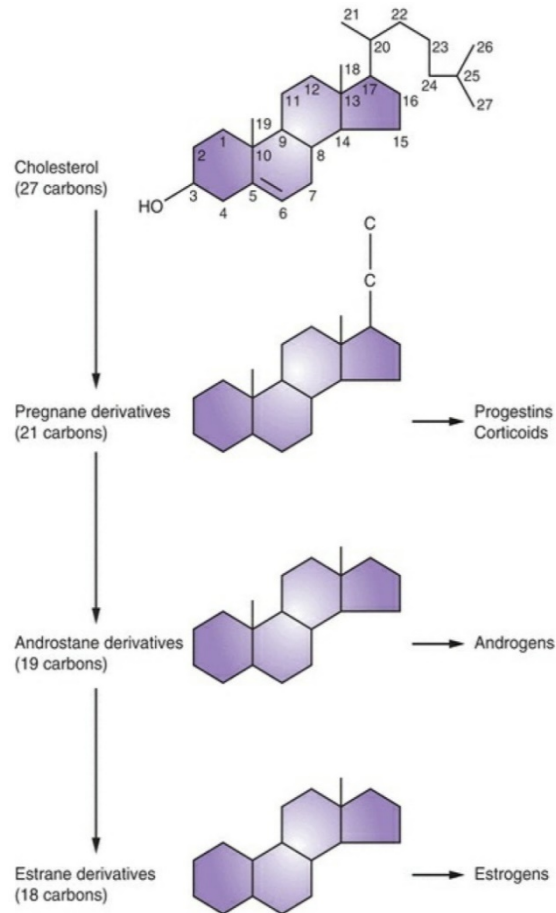


FIGURE 1.1

کارکرد فیزیولوژیک تخمدان آزادسازی گامت‌ها به صورت دوره‌ای و تولید هورمون‌های استروئیدی است.

تخمدان از سه بخش اصلی تشکیل شده است: کورتکس بیرونی، مدولای مرکزی و شبکه تخمدانی.

- ناف محل اتصال تخمدان به مزوی تخمدان است و حاوی اعصاب، عروق خونی و سلول‌های نافی می‌باشد. سلول‌های نافی قابلیت تشکیل تومور داشته و در استروئیدوژنز می‌تواند شرکت کند. این سلول‌ها به سلول‌های لایدیگ تولیدکننده تستسترون در بیضه‌ها بسیار شباهت دارند.
- خارجی‌ترین بخش کورتکس تونیکا آلبوژینه نام دارد. سطح آن توسط یک لایه اپی‌تلیوم مکعبی که اپی‌تلیوم سطحی تخمدان یا مزوتلیوم خوانده می‌شود، پوشیده شده است (کارسینوم اپی‌تلیال تخمدان ۹۰٪ سرطان‌های تخمدان را شامل می‌شود و از این قسمت منشأ می‌گیرد).
- اووسیت‌ها در بخش داخلی کورتکس قرار داشته و توسط سلول‌های فولیکولی احاطه شده‌اند و در بافت استرومایی که متشکل از بافت همبند و سلول‌های بینابینی می‌باشد، استقرار یافته‌اند (سلول‌های بینابینی از سلول‌های مزانشیم مشتق شده‌اند). بافت استرومایی با تولید آندروژن به هورمون‌های LH یا HCG پاسخ می‌دهند. در دمای مرکزی تخمدان، تخمدان عمدتاً از سلول‌های مزونفریک مشتق شده است.

تخمدان جنین

در طول حیات جنین، می‌توان نمو تخمدان را به چهار مرحله تقسیم کرد:

- (۱) مرحله گنادهای تمایز نیافته
- (۲) مرحله تمایز
- (۳) دوره تکثیر اووگونی و تشکیل اووسیت‌ها
- (۴) مرحله تشکیل فولیکول



مرحله گنادهای تمایز نیافته

تقریباً در هفته ۵ بعد از لقاح، گنادها به برجستگی سلومی روی مزونفریک متصل و ستیغ گنادی را تشکیل می‌دهند و در این مرحله افتراق گنادها به صورت بیضه یا تخمدان اولیه امکان‌پذیر نیست. گنادها از سلول‌های زایای اولیه تشکیل شده‌اند که با سلول‌های اپی‌تلیال سطحی و هسته داخلی بافت مزانشیمی مدولا آمیخته شده‌اند و مرحله عدم تمایز حدود ۷ تا ۱۰ روز طول می‌کشد. مزونفروس و ستیغ تناسلی روی هم رفته، ستیغ ادراری تناسلی نامیده می‌شود.

گنادهای اولیه قابل تشخیص به جز سلول‌های زایا، حاوی سلول‌های سوماتیکی است که حداقل از سه بافت مختلف تشکیل شده است. اپی‌تلیوم سلومی، مزانشیم، بافت مزونفریک.

در مطالعات فراساختاری نشان می‌دهد که اپی‌تلیوم سلومیک و سلول‌های مزونفریک زیرین، سلول‌های زیرین را به وجود می‌آورند که نهایتاً به سلول‌های فولیکولی تبدیل می‌شوند و حضور سلول‌های مزونفریک در این فرآیند، مستلزم مهاجرت به درون گناد است و در مردان این حرکت توسط فاکتور رشد فیروبیلاستی ۹ تنظیم شده و توسط ژن رمزگردان پروتئینی به نام SPRY2 سرکوب می‌گردد. بنابراین کروموزوم Y با اثر بر بیان ژنی، از طریق پروتئین‌های اختصاصی تنظیم و پیام دهنده، تکامل جنسی را هدایت می‌کند.

سلول‌های زایای بدوی در اکتودرم اولیه شکل می‌گیرند اما اینکه به طور خاص از کدام سلول منشأ گرفته است، مشخص نیست. سلول‌های زایا اولین بار در انتهای هفته سوم بعد از لقاح، انتهای دمی کیسه زرده مجاور شناسایی شده و در ادامه در مزودرم ظاهر می‌شود.

ستیغ گنادی تنها مکانی است که سلول‌های زایا می‌توانند زنده بمانند. سلول‌های زایا با حرکت آمینوئید در طول مزانتر خلفی روده پشتی به سمت ستیغ تناسلی به محل گنادها بین هفته ۴ تا ۶ بارداری، مهاجرت می‌کنند.

پپتیدهای کموتاکتیک و چسبنده مثل فیبرونکتین و لامینین در شروع و هدایت مهاجرت ژرم سل‌ها مطرح هستند. در گنادهای افراد مبتلا به اختلالات بین جنسی (Intersex) بیان پروتئین KIT در مراحل انتهای سن بارداری در مقایسه با موارد طبیعی، شناسایی می‌شود و این قضیه با مهاجرت تأخیری سلول‌های زایا و تغییر بیان انکوژن فوق، سازگار می‌باشد. ژن KIT بر روی کروموزوم ۴ قرار دارد و جهش C-KIT (گیرنده عرضی غشایی تیروزین کیناز) در نارسایی زودرس تخمدان شناسایی نشده است.



سلول‌های زایا تکثیر خود را در طی مهاجرت شروع می‌کنند. ژرم سل‌ها پیش‌ساز مستقیم اسپرم و تخمک هستند و تا هفته ۶ بارداری و کامل شدن مرحله عدم تمایز، تعداد این سلول‌های زایای بدوی در پی انجام میتوزهای متعدد به ۱۰۰۰۰ سلول می‌رسد و تا هفته ششم بارداری، گنادهای تمایز نیافته شامل سلول‌های زایا و سلول‌های پشتیبان مشتق از اپی تلیوم سلولی و مزانشیم ستیغ گنادی است. تمایز مذکر با مؤنث، بیرون گناد تحت هدایت کروموزوم‌های جنسی می‌باشد و اساساً وابسته به وجود یا عدم وجود کروموزوم Y است.

مرحله تمایز

تبدیل شدن گناد تمایز نیافته به بیضه، در هفته‌های ۶ تا ۹ بارداری رخ می‌دهد و عدم رشد بیضه، دال بر وجود تخمدان اولیه است. نکته مهم: برخلاف جنس مذکر، تمایز دستگاه تناسلی خارجی و داخلی جنس مؤنث پیش از بلوغ گناد رخ می‌دهد.

بیضه

عامل تعیین کننده، تبدیل گناد تمایز نیافته به بیضه TDF (عامل تعیین کننده بیضه) نام دارد که محصول ژن منفردی است که در ناحیه SRY بر روی کروموزوم Y قرار دارد. پروتئین تولید شده از ژن SRY، دارای ناحیه اتصال به DNA است که با فعال کردن رونویسی ژن‌ها باعث تغییر مسیر تکامل سلول‌های سوماتیکی شده و سلول‌های سوماتیک غده جنسی به جای تبدیل به سلول‌های فولیکولی به سلول‌های سرتولی تبدیل می‌شوند. نمو طبیعی بیضه‌ها نه تنها به وجود ژن SRY بستگی دارد، بلکه تعامل این ژن با ژن‌های اتوزوم نیز ضروری است. ژن‌های مشابه SRY، ژن‌های SOX نامیده می‌شود و بیان SRY مقدم بر همان SOX است و SRY با کمک SF-1 و FGF9 باعث تنظیم افزایش ژن SOX شده و در گناد XY باعث القای تکامل بیضه شده و در گناد XX سایر ژن‌ها (به طور عمده WNT4 و RSP01) از طریق سرکوب SOX9 باعث تکامل تخمدان می‌شوند. نکته: فنوتیپ مذکر به محصولات بیضه‌های جنین یعنی AMH و تسترون وابسته است؛ در حالی که فنوتیپ زنانه در اثر فقدان این محصولات گنادی جنین است.

مجاری ولف (مزونفریک) و مولرین (پارامزونفریک) در ارگان بدوی مجزا هستند، در تمام رویان‌ها تا هفته ۸ (طی دوره ambisexual) با هم هستند. بعد از آن، یک نوع از این سیستم مجرای به طور طبیعی باقی می‌ماند و غدد و مجاری خاص خود را به وجود می‌آورد و سیستم مجرای دیگر در ماه سوم جنینی ناپدید می‌شود. عوامل اصلی تعیین کننده سرنوشت مجاری شامل: AMH و تسترون است.

مهم: در نبود کروموزوم Y و بیضه‌های دارای عملکرد، عدم وجود AMH، امکان حفظ سیستم مولرین و تکامل لوله‌های فالوپ، رحم و بخش فوقانی واژن را فراهم می‌کند. در غیاب تسترون سیستم ولف دچار تحلیل می‌شود. در حضور تخمدان طبیعی یا عدم وجود هر نوع گناد، مجرای مولرین تکامل می‌یابد.

مهم: AMH عضوی از خانواده TGF بتا می‌باشد. این خانواده شامل فاکتورهای گلیکوپروتئینی دخیل در تمایز می‌باشد و اکتیوین و اینهیبین هم جزء این خانواده می‌باشند. در طی نمو جنینی، AMH تنها با بیضه‌های جنین و نه تخمدان بیان می‌شود. بلافاصله بعد از تمایز بیضه‌ها AMH، توسط سلول‌های سرتولی تولید می‌شود و بر گیرنده نوع دو مربوطه خود بر روی سطح مجاری مولرین عمل می‌کند و باعث پسرقت یک طرفه مجاری در همان سمت تا هفته ۸ بارداری می‌شود.

موتاسیون در ژن AMH (روی کروموزوم 19 p13.3) منجر به سندرم مجاری مولرین پایدار (PMDS) می‌شود که به صورت وجود رحم، لوله‌های فالوپ و بخش فوقانی واژن در فنوتیپ مردانه ظاهر می‌شود. در غیاب AMH، رحم، لوله‌های فالوپ و بخش فوقانی واژن جنین از مجاری پارامزونفریک رشد خواهد کرد و این نمو، نیاز به حضور اولیه مجاری مزونفریک دارد و به همین دلیل ناهنجاری‌های تکامل رحم، لوله‌های فالوپ و بخش فوقانی واژن با ناهنجاری‌های سیستم کلیوی همراه هستند.

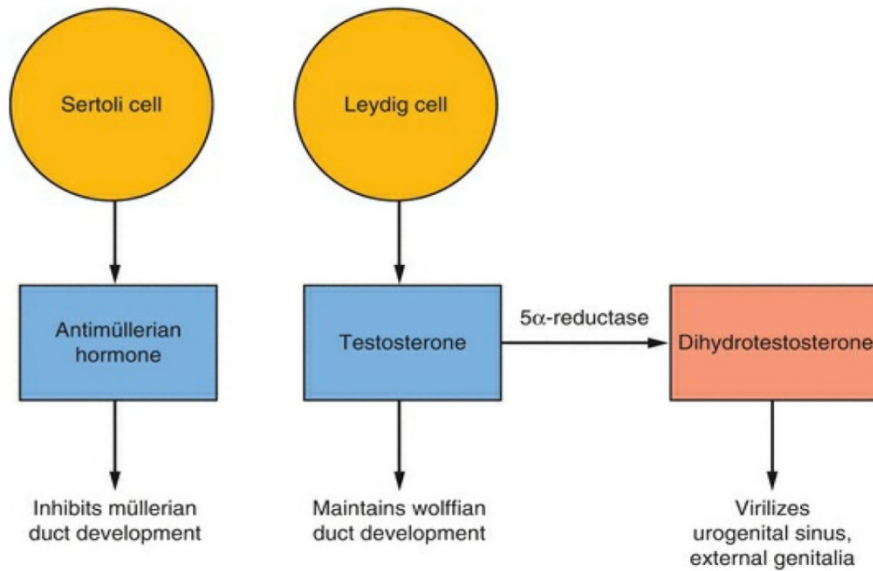


FIGURE 3.1

در اواخر زندگی جنینی انسان، AMH توسط سلول‌های گرانولوزای تخمدان تولید می‌شود. AMH علاوه بر عملکرد تمایز جنسی رحم در جنین، نقش مهمی در بیولوژی تخمدان بعد از تولد دارد. **سؤال:** مجاری پارامزوفریک در خط وسط بهم نزدیک می‌شوند تا ساختار Y شکل را به وجود آورند. این ساختار پیش‌ساز رحم، لوله‌های فالوپ و یک سوم فوقانی واژن است و بهم پیوستن مجاری مولرین در حدود هفته ۱۰ بارداری انجام می‌شود. کانالیزه شدن این ساختار برای ایجاد حفره رحم، کانال سرویکس و واژن در حدود هفته ۲۲ بارداری تکمیل می‌شود. در زیر اپی‌تلیوم، بافت مزانشیم قرار دارد که استروما و سلول‌های عضله صاف رحم از آن نشأت می‌گیرند. در هفته ۲۰ بارداری مخاط رحم کاملاً به اندومتر تمایز یافته است. اندومتر از لایه مخاطی مجاری مولرین ادغام یافته مشتق می‌شود و برای تولیدمثل ضروری است و همواره در حال تغییر بوده و طی چرخه قاعدگی تخمدان به الگوی استروژن و پروژسترون و عوامل اتوکراین و پاراکراین پاسخ می‌دهد.

تغییرات بافت‌شناسی اندومتر در طی چرخه تخمدانی

فیزیولوژی قاعدگی مبتنی بر تغییرات عملکردی و آناتومیک غدد، عروق و استرومای اندومتر است و این تغییرات در پنج فاز بررسی می‌شوند:



۱) اندومتر در زمان قاعدگی (۲ فاز تکثیری (۳ فاز ترشحي (۴ آماده شدن برای لانه‌گزینی و در نهایت (۵ فاز تخریب اندومتر.
این فرآیند یک چرخه یکپارچه از رشد و پسرفت اندومتر است و حدود ۴۰۰ بار در طول حیات یک زن تکرار می‌شود.
از لحاظ مورفولوژی اندومتر به دو بخش تقسیم می‌شود: (۱) دو سوم فوقانی (لایه عملکردی) و (۲) یک سوم تحتانی (لایه قاعده‌ای).
نقش لایه عملکردی، آماده‌سازی رحم برای لانه‌گزینی بلاستوسیت است و محل تکثیر، ترشح و دژنراسیون است.
نقش لایه قاعده‌ای، بازسازی اندومتر بعد از ریزش لایه عملکردی در طی قاعدگی است.

عروق رحمی

شریان‌های رحمی که خونرسانی رحم را تأمین می‌کند، از شاخه شریان‌های ایلیاک داخلی هستند. در بخش تحتانی رحم، شریان رحمی به دو شاخه تقسیم می‌شود: شریان واژینال و شاخه صعودی که به شریان‌های قوسی (Arcuate) تبدیل می‌شود.
شریان‌های قوسی به موازات حفره رحمی حرکت کرده و با هم آناستوموز می‌یابند و یک حلقه عروقی در اطراف حفره رحم تشکیل می‌دهند.
شریان‌های شعاعی (radial) از عروق قوسی جدا شده و عمود بر حفره اندومتر هستند و به میومتر خونرسانی می‌کنند. وقتی این شریان‌ها وارد اندومتر می‌شوند، شاخه‌های کوچکی که شریان قاعده‌ای (basal) نام دارند با حرکت به سمت تخمدان، به لایه قاعده‌ای خونرسانی می‌کنند.
نکته مهم و امتحانی: شریان‌های قاعده‌ای به تغییرات هورمونی پاسخ نمی‌دهند. شریان‌های رادیال در مسیر سطحی اندومتر ادامه می‌یابند و در انتهای مسیر نمایی شبیه به corkscrew به خود می‌گیرند که امروزه شریان‌های spiral نامیده می‌شوند و وظیفه آن‌ها، خونرسانی به لایه عملکردی اندومتر می‌باشد و به تغییرات هورمونی، بسیار حساس هستند. یکی از دلایلی که لایه عملکردی نسبت به ایسکمی عروق آسیب‌پذیرتر است، عدم وجود آناستوموز بین شریان‌های اسپیرال است. غدد اندومتر و بافت استروما توسط مویرگ‌های جدا شده از شریان‌های اسپیرال خونرسانی می‌شود. مویرگ‌ها به یک شبکه وریدی تخلیه شده و در نهایت به وریدهای قوسی میومتر و وریدهای رحمی درناژ می‌شود.

غده هیپوتالاموس و هیپوفیز دو منطقه اصلی در مغز هستند که در تنظیم عملکرد باروری نقش مهمی دارد. هیپوتالاموس در قاعده مغز در بالای محل تقاطع اعصاب بینایی قرار دارد. بین مغز و هیپوفیز قدامی، اتصالات مستقیم عصبی وجود ندارد. شریان هیپوفیز قدامی شبکه متراکم از مویرگ‌ها در داخل برجستگی میانی ایجاد می‌کند که به عروق پورت در امتداد ساقه عصبی به هیپوفیز قدامی نزول می‌کند. قطع ساقه عصبی که گردش خون پورتال و سیگنال‌های مغز به هیپوفیز قدامی را قطع می‌کند، باعث قطع عملکرد نرمال تعدادی از بخش‌های اندوکراین پایین‌تر از هیپوتالاموس شامل: گنادها، غدد فوق کلیه و غدد تیروئید می‌شود و بعد از برداشت ساقه عصبی، آتروفی گنادها همراه با کاهش فعالیت تیروئید و آدرنال به سطح پایه رخ می‌دهد. بنابراین غده هیپوفیز قدامی تحت تأثیر مستقیم هیپوتالاموس به وسیله‌ی نوروهورمون‌هایی است که در گردش خون آزاد می‌شوند و از طریق خون پورت وارد هیپوفیز قدامی می‌شود و هورمون‌های آن را کنترل می‌کند. یک مسیر معکوس که در آن هورمون‌های هیپوفیز قدامی مستقیماً به هیپوتالاموس حمل می‌شوند نیز فرصت اعمال فیدبک هورمون‌های هیپوفیز روی هیپوتالاموس ایجاد می‌کند. منبع دیگر خون‌رسانی هیپوفیز، توسط عروق کوتاهی است که از هیپوفیز خلفی منشأ می‌گیرند و خون شریانی را از شریان‌های هیپوفیز تحتانی می‌گیرد، می‌باشد.

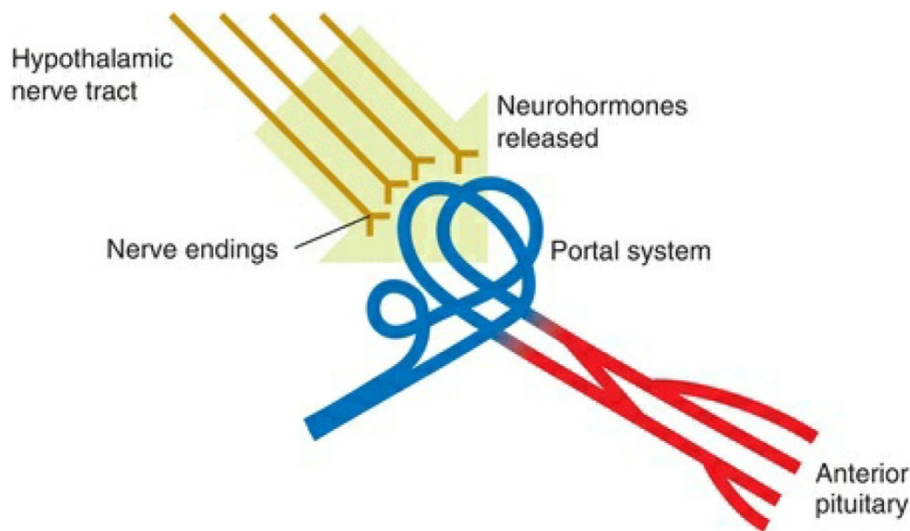


FIGURE 4.1

مفهوم نوروهورمون

اثر هیپوتالاموس روی هیپوفیز از طریق موادی که از سلول‌های هیپوتالاموس به جریان خون پورت ترشح می‌شوند، برقرار می‌گردد و یک استثنا تأثیر مثبت پیام‌های هیپوتالاموس بر روی عملکرد هیپوفیز قدامی، کنترل ترشح پرولاکتین توسط سلول‌های هیپوفیز قدامی است و فعالیت این سلول‌ها به طور طبیعی تحت کنترل قوی سیگنال‌های مهاری هیپوتالاموس است.

عوامل نورواندوکرین با منشأ هیپوتالاموس اثر تحریکی مثبت بر روی هورمون رشد، TSH، ACTH و گنادوتروپین‌ها در هیپوفیز قدامی دارد.

نوروهورمون‌های هیپوتالاموس که ترشح پرولاکتین را از لاکتوتروپ‌های هیپوفیز کنترل می‌کند، هورمون مهارکننده پرولاکتین است و به عنوان دوپامین شناخته می‌شود. نوروهورمون‌های هیپوتالاموسی به جز سلول هدف ممکن است بر روی سایر بخش‌ها هم اثر داشته باشد. به عنوان مثال: CRH که تنظیم کننده اصلی ترشح ACTH است، می‌تواند سیستم عصبی سمپاتیک را فعال کند و همچنین ترشح گنادوتروپین را مهار کند که بخشی از این عمل به وسیله مهار GnRH توسط اندروفین صورت می‌گیرد.

برخی از هورمون‌های آزاد کننده، اثر رفتاری روی مغز دارند، به عنوان مثال: TRH اثر ضدافسردگی مستقیمی در انسان‌ها داشته و فعالیت سداتیو بعضی از داروها را آنتاگونیسه می‌کند.



یک نورهورمون منفرد به نام GnRH برای LH و FSH وجود دارد. GnRH پپتید کوچکی شامل ۱۰ آمینواسید است و به سه شکل تکاملی وجود دارد: نوع I: لوکالیزه در هیپوتالاموس / نوع II: موجود در هسته‌های مغز میانی و خارج از مغز و نوع III: موجود در برخی گونه‌های ماهی.

* الگوهای مختلف رها شدن LH و FSH از هیپوفیز قدامی در پاسخ به GnRH حاصل اثرات فیدبکی استروئیدها بر روی غده هیپوفیز قدامی و نیز شدت و دامنه رها شدن GnRH است.

GAP: یک مهارکننده ترشح پرولاکتین و محرک گنادوتروپین‌هاست که نقش اولیه آن فراهم کردن ترکیب صحیح حفاظتی برای GnRH است.

- GnRH در کل بدن عملکردهای اتوکراین - پاراکراین دارد و در بافت‌های عصبی و غیرعصبی وجود دارد و گیرنده‌های آن در بسیاری از نواحی خارج هیپوفیز مثل تخمدان و جفت دیده می‌شود.

ترشح پرولاکتین

بیان ژن پرولاکتین در سلول‌های لاکتوتروف هیپوفیز قدامی و همچنین اندومتر دسیدوایی شده رحم و میومتر رخ می‌دهد. هورمون پرولاکتین ترشح شده در این نواحی یکسان است ولی به علت تفاوت در تنظیم ژن، تفاوت‌هایی در mRNA آن‌ها وجود دارد.

رونویسی ژن پرولاکتین توسط پروتئین pit-1 تنظیم می‌شود که برای ترشح GH و TSH هم ضروری است.

ژن pit-1 در تمایز و رشد سلول‌های هیپوفیز قدامی نقش دارد و جهش در این ژن باعث عدم ترشح پرولاکتین، GH و TSH در نتیجه فقدان سلول‌های پاسخ دهنده در هیپوفیز که منجر به کم کاری شدید هیپوفیز می‌شود، می‌گردد.

تحریک جنسی و ارگاسم در مردان و زنان باعث افزایش قابل توجه سطح خونی پرولاکتین می‌شود که حداقل یک ساعت باقی می‌ماند و احتمالاً در سرکوب میل جنسی بلافاصله بعد از ارگاسم نقش دارد.

- استروژن، رونویسی ژن پرولاکتین را به واسطه اتصال گیرنده استروژنی به عناصر حساس به استروژن تحریک می‌کند و این فعالیت استروژنی نیاز به فعل و انفعال با pit-1 دارد.

پرولاکتین به طور عمده از هیپوفیز ترشح و تحت کنترل مهاری دوپامین هیپوتالاموس که به جریان خون ترشح می‌شود، قرار دارد. پنج فرم گیرنده دوپامین وجود دارد، که از نظر عملکرد در دو گروه D₁ و D₂ تقسیم می‌شوند. این گیرنده‌ها توسط یک ژن، روی کروموزوم ۵ در نزدیک ژن گیرنده GH رمزگذاری می‌شود. نوع D₂، نوع غالب در بخش قدامی هیپوفیز است. اتصال دوپامین به گیرنده‌های

فاز فولیکولار: فولیکول‌های پریموردیال

در تخمدان انسان، انتخاب یک فولیکول غالب و آمادگی برای تخمک‌گذاری از بین گروه فولیکول نابالغ در طی ۱۴-۱۰ روز رخ می‌دهد.

ژرم سل‌های بدوی، از اندودرم کیسه زرده، الانتوتیسیس و پسین روده منشأ می‌گیرند و در هفته ۶-۵ بارداری به ستیغ تناسلی مهاجرت می‌کنند. فولیکول پریموردیال حاوی یک اووسیت متوقف شده در مرحله دیپلوتن پروفاز میتوز که توسط سلول‌های گرانولوزای دوکی شکل احاطه شده و در طی هفته ۲۰-۱۶ بارداری تعداد آن‌ها به حداکثر (۶-۷ میلیون اووسیت در هر دو تخمدان) می‌رسد.

رشد و آترزی فولیکول‌ها در تمام سنین صرف نظر از بارداری یا دوره‌های عدم تخمک‌گذاری رخ می‌دهد. سریع‌ترین میزان کاهش مربوط به زمان قبل از تولد است که منجر به کاهش از ۶-۷ میلیون به ۲ میلیون در هنگام تولد و ۳۰۰۰۰۰ در هنگام بلوغ می‌رسد. تعداد فولیکول‌های شروع کننده رشد در هر سیکل به اندازه ذخیره باقیمانده فولیکول‌های پریموردیال غیرفعال وابسته است.

نجات از آترزی

مدت زمان لازم برای رسیدن فولیکول به مرحله قبل از اوولاسیون، ۸۵ روز است و قسمت اعظم این زمان مستقل از تنظیم هورمونی هستند.

فولیکول تخمک‌گذاری کننده، در فاصله زمانی گذر از مرحله لوتئال به فولیکولار در سیکل قبلی انتخاب می‌شود. پس از اینکه فولیکول‌ها به مرحله وابسته به FSH و اندازه ۵-۲ میلی‌متری رسیدند، در صورت عدم انتخاب دچار آترزی و آپوپتوز می‌شوند. تداوم افزایش FSH برای مدت زمان خاصی، جهت ظهور فولیکول غالب لازم و ضروری است.

تکامل بسیار اولیه فولیکول به صورت مداوم و مستقل از تأثیر گنادوتروپین‌هاست و اکثر این فولیکول‌ها دچار آپوپتوز می‌شوند و فقط آن‌هایی که در معرض تحریک افزایشنده‌ی FSH هستند و در گذر از لوتئال



به فولیکولار افزایش FSH در آن‌ها رخ می‌دهد شانس خوبی جهت رقابت برای انتخاب شدن به عنوان فولیکول غالب دارند.

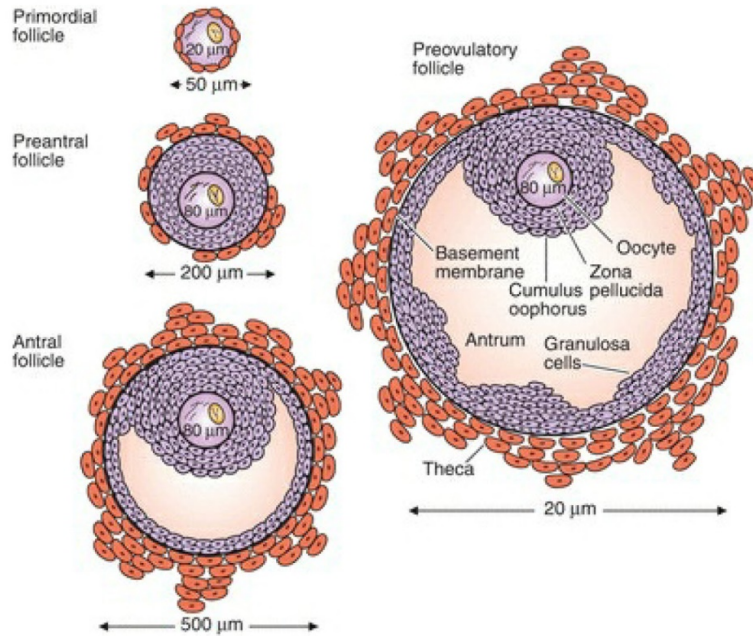


FIGURE 5.1

اولین نشانه فیزیکی تکامل فولیکولی افزایش سایز اووسیت و تبدیل سلول‌های گرانولوزای سنگفرشی به مکعبی می‌باشد و در این بازه زمانی gap junction بین سلول‌های گرانولوزا و اووسیت ایجاد می‌شود که کانال‌هایی جهت تبادل یون‌ها و مولکول‌های تنظیم کننده می‌دهد. در یک مسیر، مهار بلوغ نهایی اووسیت توسط فاکتورهای مشتق از سلول‌های گرانولوزا ایجاد می‌شود و در مسیر دیگر، پروسه رشد فولیکول توسط فاکتورهای تنظیمی که از اووسیت ترشح می‌شوند، تحت تأثیر قرار می‌گیرند. فاکتورهای تنظیم کننده رشد فولیکول‌های پریموردیال به صورت موضعی تولید شده و تنظیم می‌شوند که شامل اعضای خانواده $TGF-\beta$ و خانواده نوروتروفین‌ها می‌باشد. اکتیوین، اینهیبین، AMH و پروتئین سازنده استخوان (BMP) به عنوان اعضای خانواده پروتئینی $TGF-\beta$ هستند. اکتیوین باعث القا و اینهیبین باعث مهار رشد فولیکول‌های پریموردیال می‌شوند و غلظت موضعی نسبی آن‌ها در تخمدان جنین در زمان تشکیل فولیکول ممکن است تعیین کننده اندازه ذخیره فولیکولی باشد.



همچنین AMH به عنوان یک مهارکننده مهم رشد فولیکول‌های ابتدایی می‌باشد و BMPS اثر معکوس آن را دارد. نوروتروفین‌ها و گیرنده‌های آن‌ها نقش اساسی در تمایز نورونی مختلف در دستگاه سیستم عصبی مرکزی و محیطی دارند؛ اما وجود آن‌ها در تکامل تخمدان نشان‌دهنده‌ی نقش آن‌ها در تکامل تخمدانی نیز می‌باشد.

اووسیت‌ها برای برآورده کردن نیاز خود، گلیکولیز، انتقال اسیدآمینه و ساخت کلاسترول را در سلول‌های گرانولوزا تحریک می‌کند (از طریق پیام‌های پاراکرین و ژوکستاکرین). در پیام‌رسان و GDF و BMP1 به شدت در اووسیت‌ها بارز می‌شوند و برای تکامل طبیعی فولیکول اهمیت اساسی دارند و بعد از تبدیل فولیکول ابتدایی به پره انترال تولید می‌شود.

جهش ژن FOXL2 باعث بروز سندرم بلفاروفیموز - پتوز - اپی کانتوس اینورسوس می‌شود که با POF و نقص در تبدیل سلول‌های گرانولوزا دوکی به مکعبی همراه است. فاکتور FOXL برای تمایز سلول‌های گرانولوزا ضروری است.

Gap junction از کانال‌هایی تشکیل شده که حاوی connexin هستند و GJAS نامیده می‌شوند که برای رشد سلول‌های گرانولوزا و تغذیه اووسیت لازم است. FSH بیان آن‌ها را افزایش و LH کاهش می‌دهد. بعد از تخمک‌گذاری، اکسی توسین در عملکرد آن اهمیت دارد.

فولیکول اولیه (primary follicle)

بعد از افزایش و گسترش سلول‌های گرانولوزای مکعبی، فولیکول پریموردیال تبدیل به فولیکول اولیه می‌شود.

گرانولوزا توسط غشای پایه (لامینا بازال) از استروما جدا شده و سلول‌های استرومایی اطراف لایه‌های متحدالمرکزی را می‌سازند که به صورت تکای داخلی و خارجی متمایز می‌شود و هنگامی که تعداد لایه‌های گرانولوزا به ۳-۶ لایه رسید، تکا ظاهر می‌شود.

شروع رشد فولیکولار از مرحله پریموردیال به صورت غیروابسته به تحریک گنادوتروپین است. بعد از ۷۰ روز از روند تکامل، فولیکول‌ها توانایی پاسخ‌دهی به گنادوتروپین‌ها پیدا می‌کنند.

در صورت جهش در ژن غیرفعال کننده زیرواحد بتا FSH، فعالیت فولیکول انترال وجود دارد ولی رشد و تخمک‌گذاری ناممکن است و درمان با FSH خارجی باعث رشد فولیکول و تخمک‌گذاری و حاملگی می‌شود.

نیاز به capacitation (توانمندسازی) ممکن است نتیجه تکاملی نمو سیستم ذخیره برای اسپرم غیرفعال در اپیدیدیم باشد. اپیدیدیم در مردان بیش از ۶ متر طول دارد و به جز ذخیره و بلوغ اسپرم، عملکردهای جزئی دیگری نیز دارد. در انسان نقش اپیدیدیم صرفاً ذخیره اسپرم است. اپیدیدیم به سه بخش تقسیم می‌شود:

- (۱) ناحیه سر (caput)، جایی که اسپرم روند بالغ شدن را شروع می‌کند.
- (۲) تنه (corpus)، جایی که بلوغ ادامه می‌یابد.
- (۳) دم (cauda)، محلی که بلوغ نهایی و ذخیره اسپرم انجام می‌شود. اسپرم ۷۲ روز بعد از شروع اسپرماتوژنز اولیه به انتهای اپیدیدیم می‌رسد.

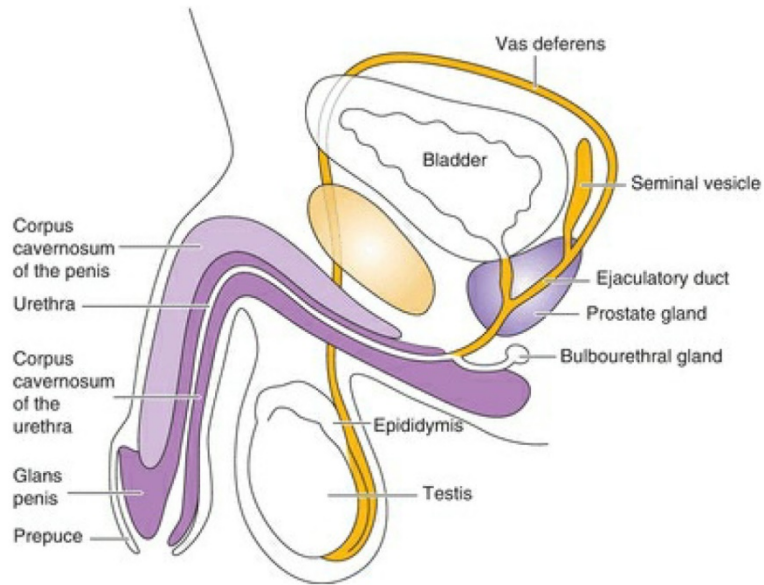


FIGURE 6.1

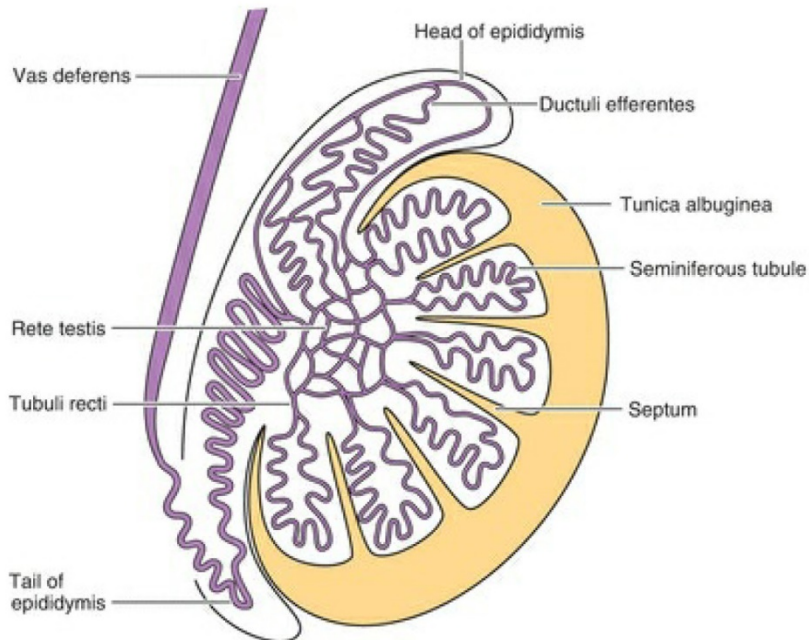


FIGURE 6.2



عملکرد بهینه اسپرم در طی دوره ذخیره‌سازی، نیازمند سطح کافی تسترون در گردش و حفظ دمای طبیعی کیسه بیضه است. کاهش تعداد اسپرم همراه با دوره‌های تب نشان‌دهنده‌ی اهمیت دما برای ذخیره اسپرم است. برای ذخیره اسپرم دمای کمتری در کیسه بیضه لازم است. اسپرم‌های حاصل شده از مردان مبتلا به حذف کوچک کروموزوم Y که شامل ناحیه AZFC بر روی Yq11 می‌باشد، می‌تواند ناباروری را به فرزندانشان انتقال دهند و ممکن است در خطر تومورهای ژرم سل بیضه باشند.

انتقال اسپرم

۳۰-۲۰ دقیقه پس از انزال، مایع semen در اثر آنزیم‌های مشتق از پروستات به حالت مایع درمی‌آید. pH قلیایی semen در برابر محیط اسیدی واژن از اسپرم محافظت می‌کند. این حفاظت موقتی بوده و در مدت ۲ ساعت اکثر اسپرم‌ها در واژن بی‌حرکت می‌مانند. انقباضات رحم و تحرک اسپرم سبب جلو راندن اسپرم می‌شود و ارگاسم در زنان برای انتقال اسپرم ضروری نیست و در انسان، اسپرم ۵ دقیقه بعد از لقاح در لوله دیده می‌شود.

تعداد اسپرم‌های موجود در موکوس سرویکس، تا ۲۴ ساعت پس از مقاربت ثابت است و بعد از ۴۸ ساعت تعداد کمی از آن‌ها باقی می‌ماند. ناحیه ایسم در لوله انسان (برخلاف بسیاری از گونه‌ها)، نقشی در ذخیره اسپرم ندارد. بیشترین کاهش تعداد اسپرم‌ها در واژن رخ می‌دهد و فقط چند درصد اسپرم به اووسیت می‌رسند.

ساختار مخاط سرویکس

در پاسخ به افزایش سطوح استروژن در میانه چرخه، تولید مخاط سرویکس، محتوای آب و فضای بین گلیکوپروتئین‌های بزرگ درست پیش از تخمک‌گذاری به حداکثر می‌رسد. روند capacitation شروع می‌شود ولی در طی عبور اسپرم از سرویکس کامل نمی‌شود. سرویکس به عنوان مخزنی است که می‌تواند اسپرم لازم را تا ۷۲ ساعت تأمین کند. اسپرم‌ها پس از ظرفیت‌پذیری در لوله فالوپ، تحرک هایپراکتیو پیدا می‌کنند که باعث سرعت بیشتر و پیشگیری از اتصال و به دام افتادن می‌شود.

مکانیسم‌هایی وجود دارد که جنین در حال رشد از طریق آن می‌تواند فرآیند تبادل را تحت تأثیر قرار داده یا کنترل کند. پیام‌رسان‌های هورمونی جنین می‌توانند فرآیندهای متابولیک، جریان خون رحمی جفتی و تمایز سلولی را تحت تأثیر قرار دهند.

هورمون‌های استروئیدی بارداری

مجموعه تولید کننده استروئید در بارداری مربوط به جفت (به ویژه سن سیشیوتروفوبلاست) و مادری و واحد جنینی است. بخش جنینی و جفتی برای ساخت هورمون‌های استروئیدی مکمل یکدیگر هستند.

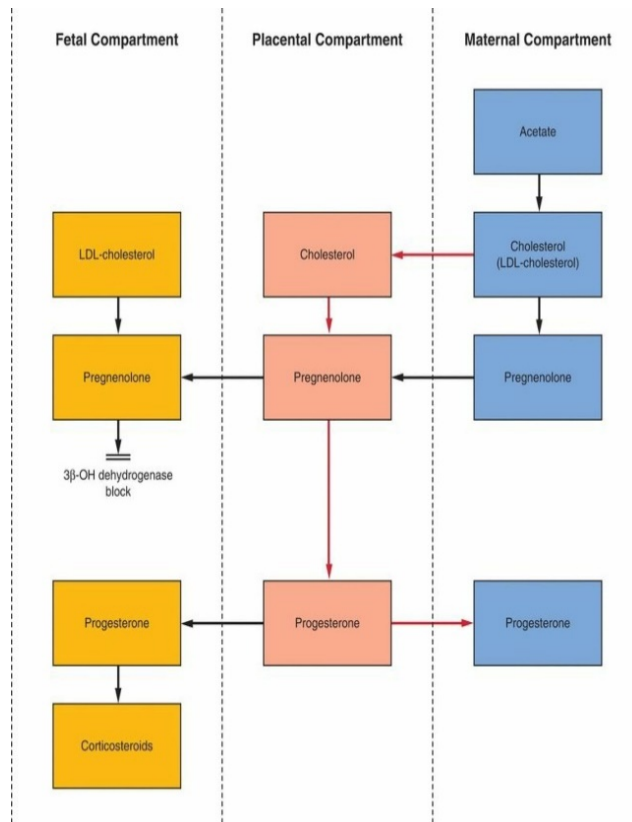


FIGURE 7.1

پروژسترون

کلسترول و پרגنولون از جریان خون مادری، برای سنتز پروژسترون تأمین می‌شوند و سطح پروژسترون به علت سهم ناچیز جنینی، بعد از مرگ جنین همچنان بالا باقی می‌ماند. به نظر برخی صاحب‌نظران کبد جنین منبع مهم تولید کلسترول است.

تولید پروژسترون از جسم زرد تا هفته ۱۰ بارداری ادامه دارد و ترشح ضربانی LH از هیپوفیز و hCG از جنین لانه‌گزینی شده، محرک تولید پروژسترون توسط جسم زرد می‌باشد و برای حفظ بارداری تا ۷ هفته، تا زمانی که تولید پروژسترون از جفت کاهش می‌یابد، ضروری است.

حمایت اگزوزن در اوایل بارداری تا ۱۰ هفته، در سیکل‌های IVF با روزانه ۱۰۰ میلی‌گرم پروژسترون مورد نیاز است.



در فاز لوتئال چرخه حاملگی، غلظت پروژسترون از حدود ۱-۲ ng/ml، در روز پیک LH به حدود ۱۰-۳۵ ng/ml در طی هفت روز بعدی افزایش می‌یابد و تا زمان پیدا کردن کارآیی جفت، غلظت‌ها در این رنج مرحله لوتئال باقی می‌ماند. پس از یک دوره انتقال از عملکرد مشترک بین هفته ۷-۱۰ که به نام مرحله تغییر لوتئال جفت نامیده می‌شود، جفت به عنوان منبع اصلی سنتز پروژسترون ظاهر می‌شود و سطح در گردش مادری به طور پیشرونده‌ای افزایش می‌یابد. بخش اعظم پروژسترون تولید شده در جفت، وارد گردش خون مادر می‌شود. برخلاف استروژن، تولید پروژسترون جفتی مستقل از مقدار پیش‌ساز موجود پرفیوژن رحمی جفتی، سلامت جنین و حتی وجود جنین زنده است. مقدار عمده پروژسترون جفتی، از کلسترول مادری ایجاد می‌شود. کلسترول مورد استفاده برای سنتز پروژسترون به صورت LDL از گردش خون مادر با روش اندوسیتوز با استفاده از رسپتورهای غشای سلولی وارد تروفوبلاست می‌شود و در بارداری این روند توسط استرادیول جفتی افزایش می‌یابد. نقش‌های استرادیول جفتی برای افزایش تولید پروژسترون:

(۱) افزایش برداشت LDL

(۲) افزایش تولید کلسترول در کبد جنین

(۳) افزایش فعالیت آنزیمی P450scc جفت (تبدیل کننده کلسترول به پرگنولون)

تولید استروژن در جفت وابسته به آدرنال جنین است و کنترل اندوکرینولوژی بارداری توسط جنین صورت می‌گیرد.

دسیدوای انسان و غشاهای جنینی پروژسترون را سنتز و متابولیزه می‌کنند و نه کلسترول و نه LDL پیش‌ساز نیستند و پرگنولون سولفات مهم‌ترین پیش‌ساز می‌باشد و این استروئیدوزن موضعی، در تنظیم زایمان نقش مهمی دارد.

حداکثر غلظت پروژسترون مایع آمنیوتیک بین هفته ۲۰-۱۰ بارداری می‌باشد و در ادامه به تدریج کم می‌شود.

غلظت پروژسترون میومتر در اوایل بارداری، ۳ برابر پلاسمای مادری است و در زمان ترم با غلظت پلاسمایی مادر برابر است.

در اوایل بارداری، به دلیل فعالیت جسم زرد، غلظت ۱۷ آلفا هیدروکسی پروژسترون افزایش می‌یابد و تا هفته دهم بارداری به سطح پایه بازگشته و مجدداً در حوالی هفته ۳۲ بارداری به دلیل استفاده جفت از پیش‌سازهای جنینی افزایش می‌یابد و تا زمان ترم حدود ۷ نانوگرم در میلی‌لیتر باقی می‌ماند.

تمایز طبیعی جنسی

هویت جنسی هر فرد توسط جنسیت ژنتیکی، گنادی و فنوتیپی وی تعیین می‌شود و محیط نیز بر آن اثر می‌گذارد. جنسیت ژنتیکی یا کروموزومی توسط کروموزوم‌های جنسی XX و XY تعیین می‌شود. جنسیت گنادی به واسطه تمایز گنادها به تخمدان‌ها یا بیضه مشخص می‌گردد. جنسیت فنوتیپی عمدتاً به واسطه پدید آمدن اندام‌های تناسلی خارجی و صفات ثانویه جنسی تعیین می‌شود و این سه فرآیند به طور متوالی رخ می‌دهد.

ژنتیک تمایز جنسی

تمایز جنسی عمدتاً به وجود یا عدم وجود کروموزوم Y وابسته است. در زنان، جفت‌های همسان کروموزوم X هم تراز هم هستند و در طول میوز مثل کروموزوم‌های اتوزوم با هم ترکیب می‌شوند. در مردها کروموزوم‌های X و Y فقط در دو ناحیه کوچک واقع در انتهای دیستال بازوهای کوتاه و بلند Y همسانی دارند. ناحیه اتوزوم کاذب نزدیک به ۵ درصد کل کروموزوم‌های Y را شامل می‌شود و تنها ناحیه‌ای است که به صورت طبیعی در حین میوز جفت می‌شود و ۹۵ درصد باقیمانده مختص مردان است.

ژن SR Y ناحیه تعیین کننده جنسیت روی کروموزوم Y است و در بخش دیستال بازوی کوتاه کروموزوم Y، نزدیک به ناحیه اتوزوم قرار دارد. معکوس شدن جنسیت مردانه 46XX، ناشی از گسترش جفت شدن کروموزوم‌های X و Y به نواحی غیرهومولوگ مجاور در زمان میوز است و انتقال DNA اختصاصی کروموزوم Y به کروموزوم X رخ می‌دهد که سبب ایجاد مزوی XX با فنوتیپ مردانه می‌شود. در تمایز جنسی، ژن‌های دیگری به جز SR Y دخالت دارد.



گیرنده هسته‌ای SF1 (فاکتور یک استروئیدوژنیک) یک فعال‌کننده پروموتور SRY است که در صورت جهش هتروزیگوت این ژن، معکوس شدن جنسیتی زنانه (XY با فنوتیپ زن) و در صورت پلی مورفیسم SF1 که ترانس اکتیواسیون را تقریباً ۲۰ درصد کاهش می‌دهد، کریپتورکیدیسم و میکروپنیس رخ می‌دهد.

واریان‌های اتصال Wt1 (تومور ویلمز ۱) و GATAH هم با زوائد اتصال حاوی روی به هم وصل شده و به صورت سینرژستیک ژن SRY را فعال می‌کند. جهش در Wt1 در مردان سبب دیس ژنزی گنادی و ابهام تناسلی می‌شود.

ژن محصول SRY که SOX9 نام دارد، نقش حیاتی در وقایع منجر به تمایز بیضه‌ها دارد. در صورت جهش هتروزیگوت در ژن SOX9 یک سندرم مالفورماسیون اسکلتی (به نام دیسپلازی کامپوملیک) رخ می‌دهد که در این سندرم اکثر بیماران XY دچار معکوس شدن جنسی زنانه می‌شوند و برعکس مضاعف شدن SOX9 تنها علت اتوزومی شناخته شده معکوس شدن جنسی مردانه در افراد XX است.

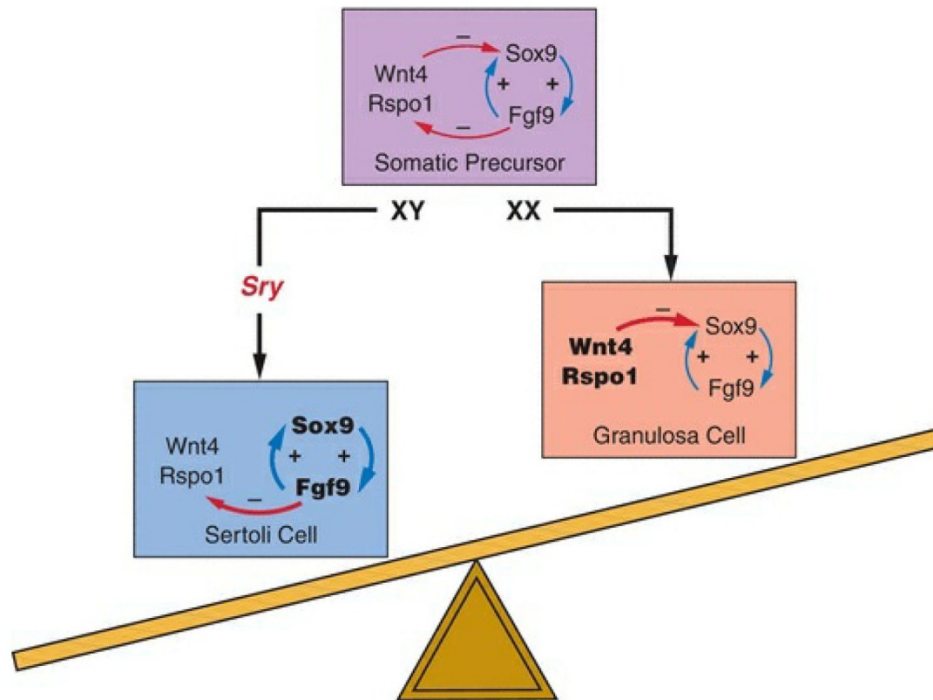


FIGURE 8.2

نتایج تکاملی فعال شدن و غیرفعال شدن جهش‌های ژن SOX9، مشابه SRY است و دلالت بر این نکته دارد که SOX9 نه فقط برای تمایز بیضه لازم است بلکه برای فعال کردن سایر ژن‌ها که در تکامل بیضه نقش دارند مثل FGF9 و برای سرکوب ژن‌هایی که برای تکامل تخمدان ضروری هستند مثل Wnt4، Rspo1 (R-Spondin 1) و DAX1 روی کروموزوم جنسی X و FOXI2 مؤثر است. DAX1 یک فاکتور رونویسی هسته‌ای است که به طور طبیعی در تخمدان خودتنظیمی مثبت دارد و به وسیله SOX9 سرکوب می‌شود. دوپلیکاسیون آن می‌تواند SRY را به طور مستقیم یا با مهار SF1، سرکوب کند و باعث معکوس شدن زنانه در افراد دارای ترکیب XY شود. SOX9 مهم‌ترین عامل تنظیم کننده ژن‌های دخیل در تمایز سلول‌های سرتولی است و بیان خود را، خودتنظیمی مثبت می‌کند. SOX9 بیان SF1 و FGF9 را افزایش داده و باعث افزایش بروز SOX9 از طریق حلقه فیدبک مثبت می‌شود. FGF9 خصوصاً برای حفظ بیان SOX9 که برای ایجاد تمایز بیضه مورد نیاز است، حیاتی است و ژن‌های القا کننده تمایز تخمدان را سرکوب می‌کند.