

SEX

Εξέλιξη, Ορμονική και Νευρική βάση



Zebra finches



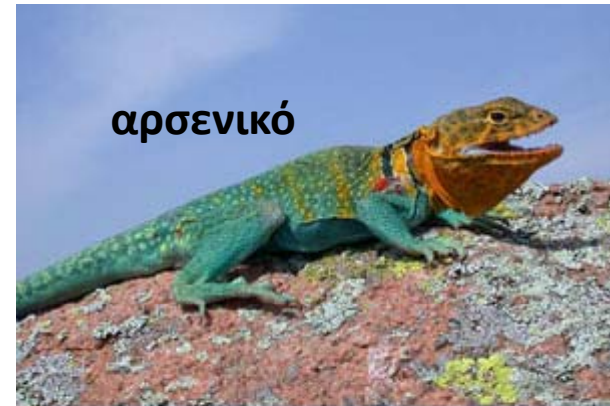
αρσενικό



αρσενικό



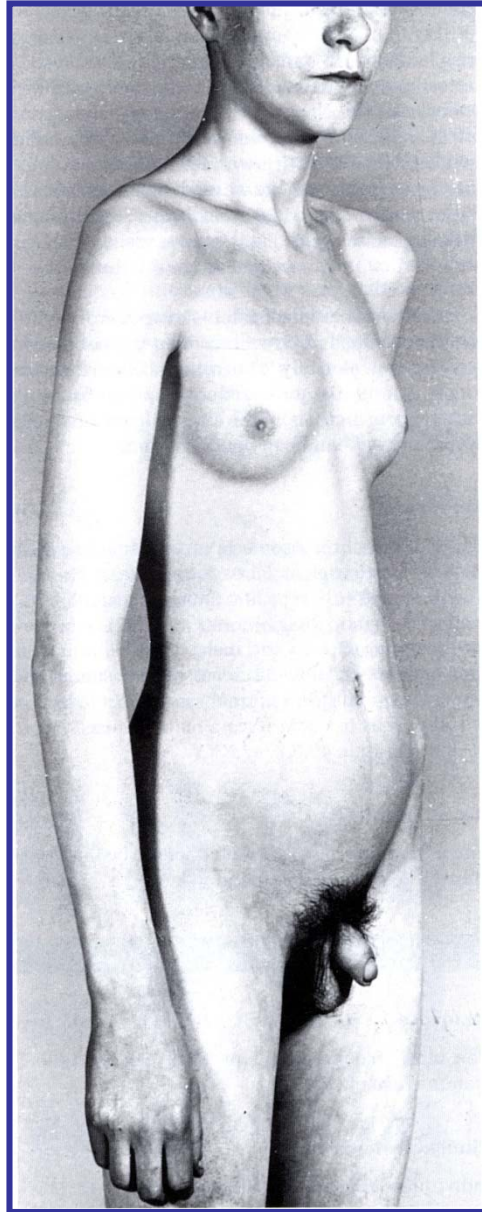
αρσενικό



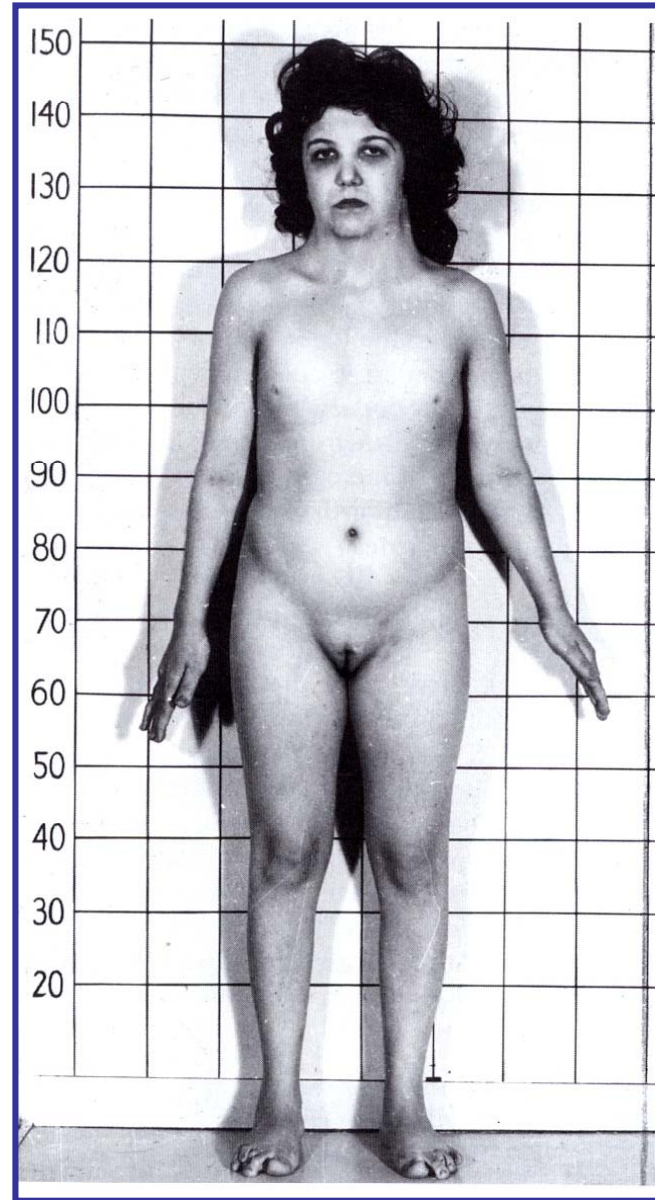
αρσενικό



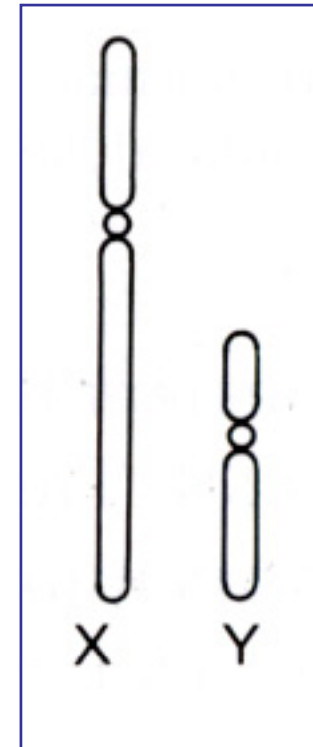
φώτο: Γ.Ε. Λ. 2011



Σύνδρομο Klinefelter (XXY)



Σύνδρομο Turner (XO)

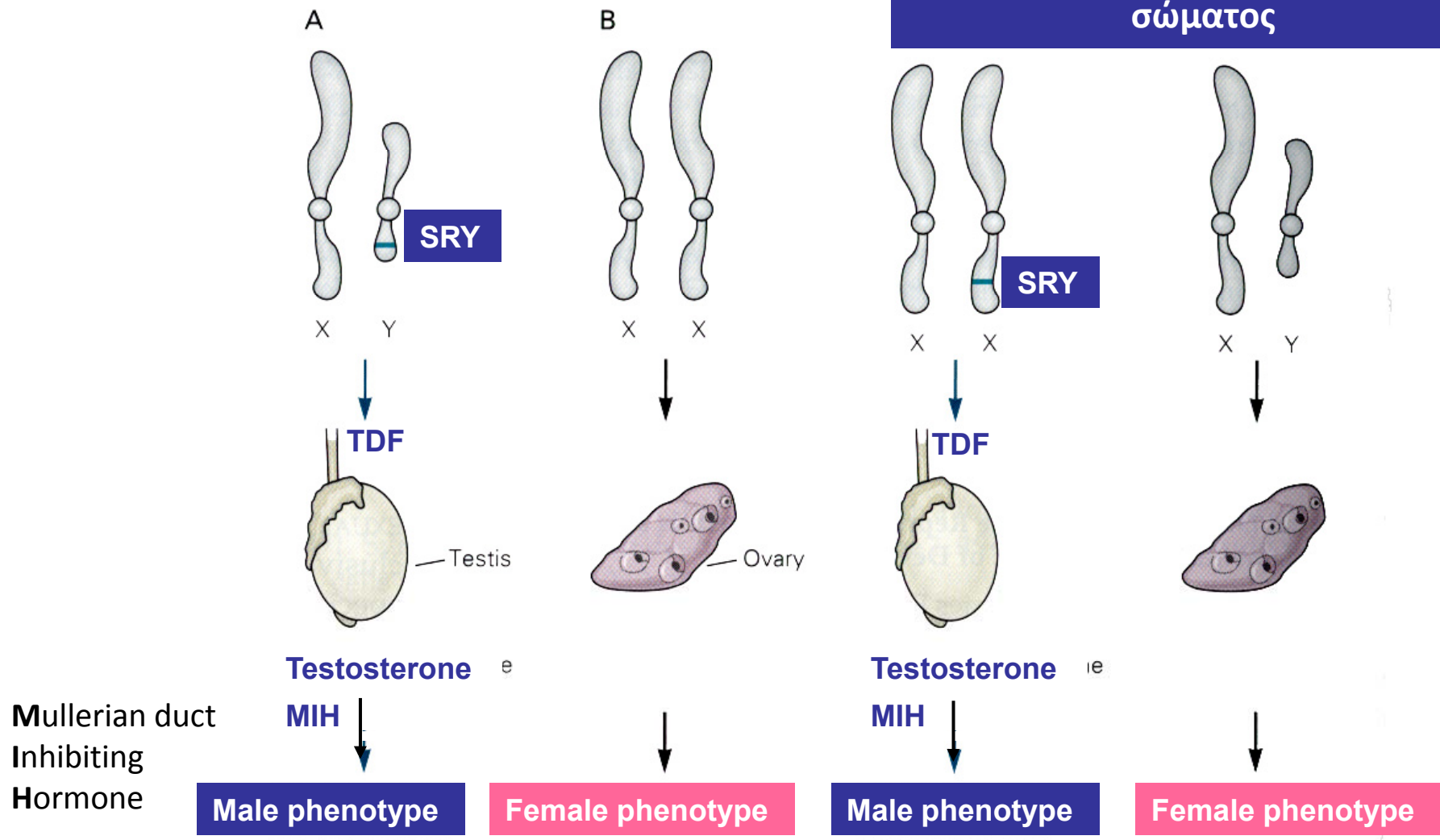


Γενότυπος
Φαινότυπος

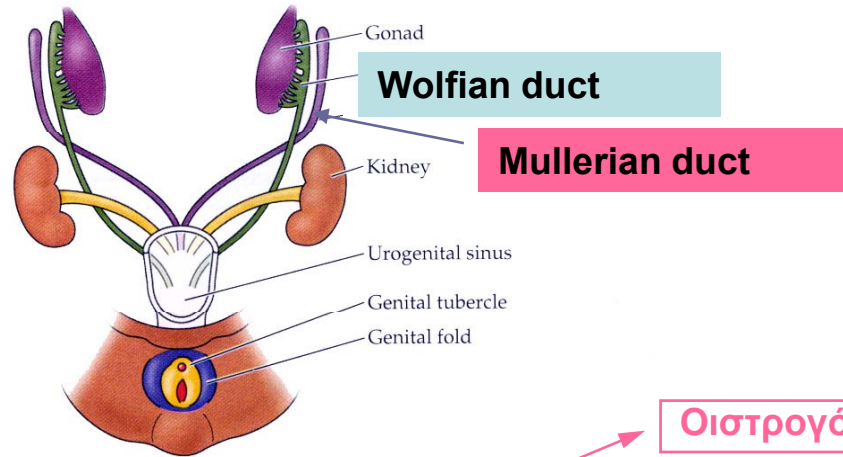
SRY: Sex-determining Region of the Y chromosome

TDF: Testis Determining Factor

Τα φυλετικά χρωμοσώματα καθορίζουν το φύλο των γονάδων, και οι ορμόνες των γονάδων στη συνέχεια καθοδηγούν την φυλετική διαφοροποίηση του υπόλοιπου σώματος



(a) 6 weeks (undifferentiated)



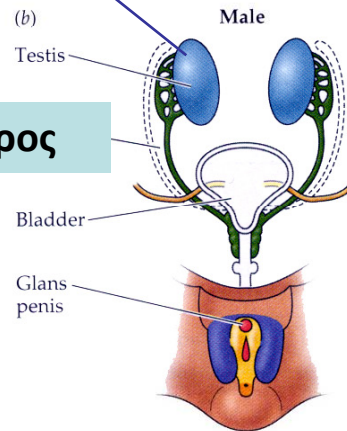
Testosterone > DHT, οιστραδιόλη
θα ενεργοποιήσει τη δημιουργία
αρσενικού γεννητικού
συστήματος

MIH > θα αναστείλει τη
δημιουργία θηλυκού γεννητικού
συστήματος

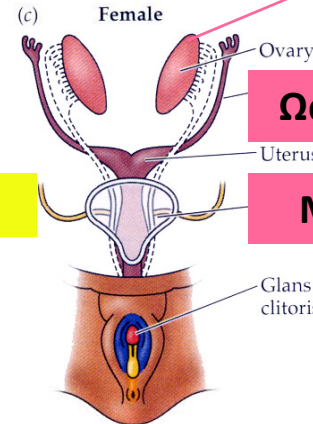
Οιστρογόνα

T

Σπερματικός πόρος



8 weeks



Ωαγωγός

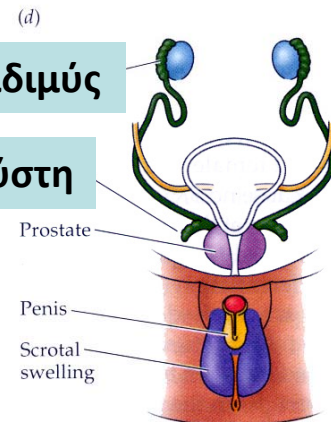
Μήτρα

T

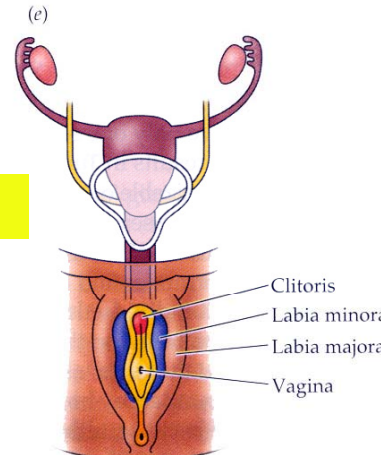
Επιδιδιμύς

T

Σπερματοδόχος κύστη



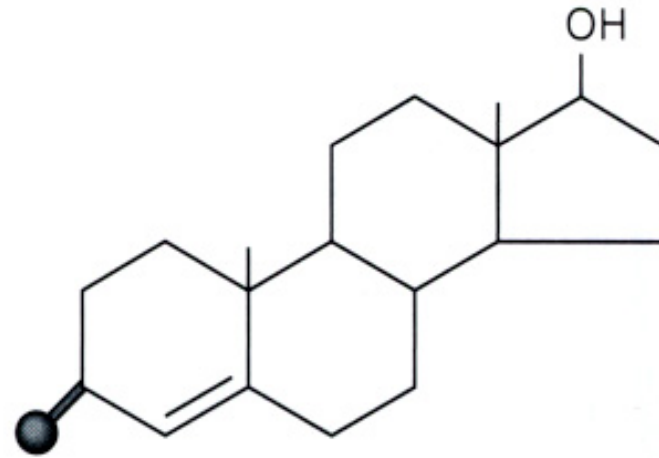
13 weeks



DHT

αιδοίο

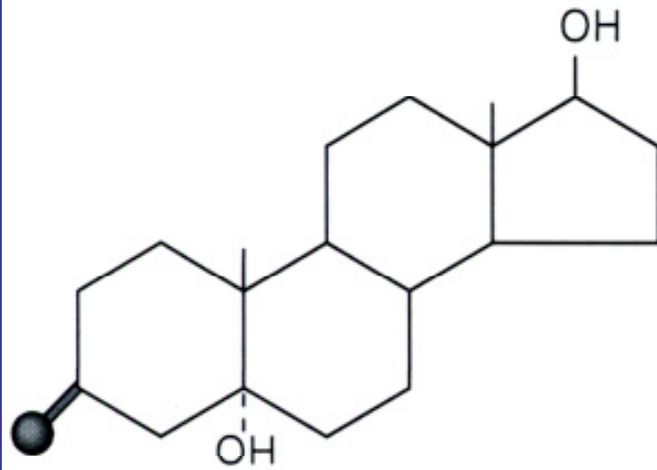
Ανδρογόνα



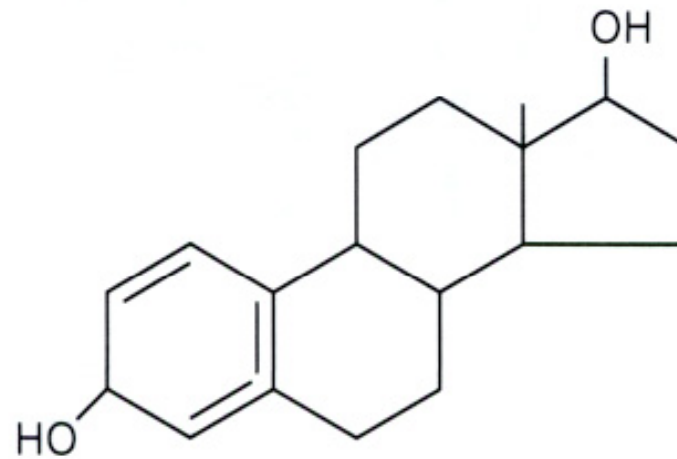
Τεστοστερόνη

5- α -Reductase

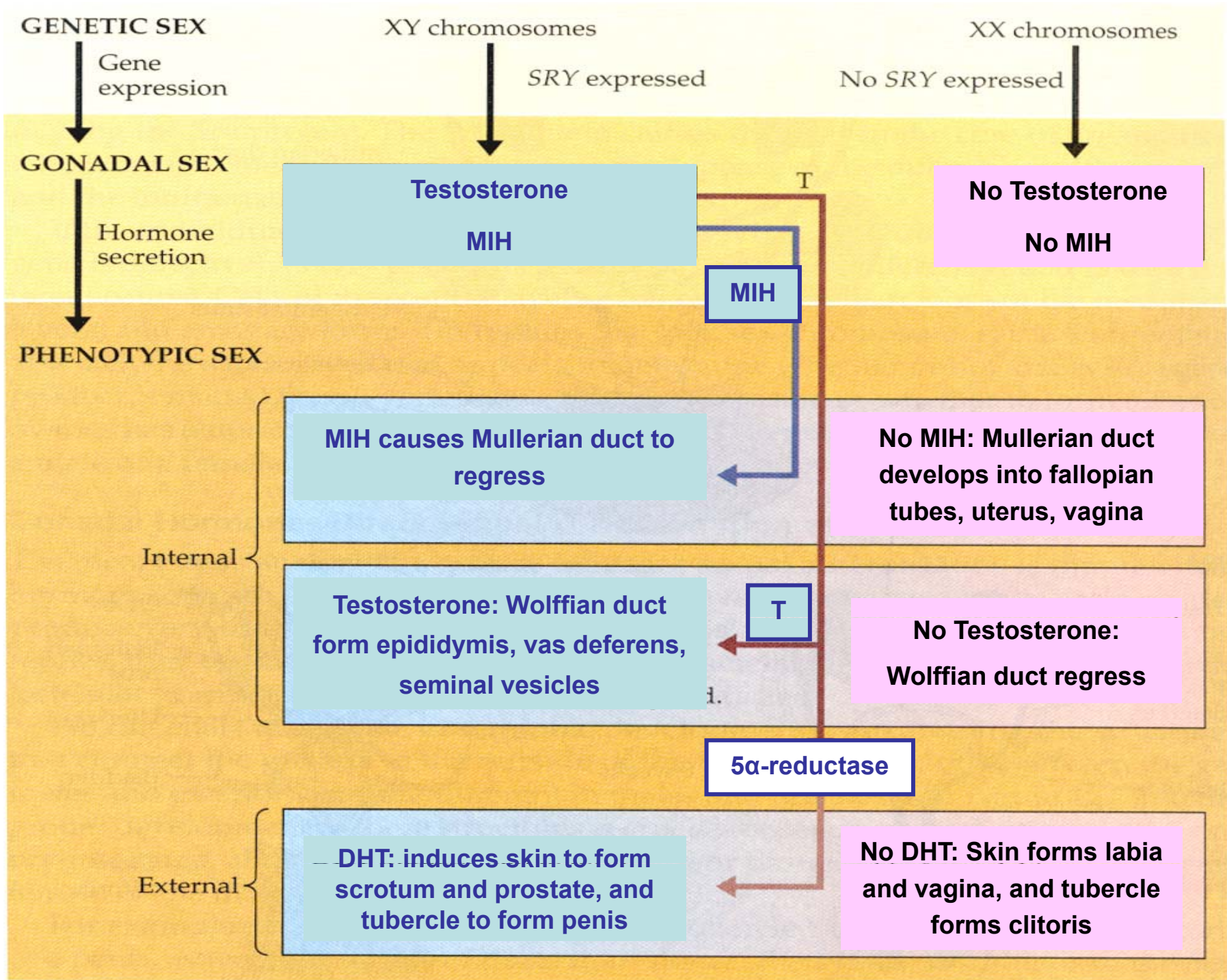
Aromatase

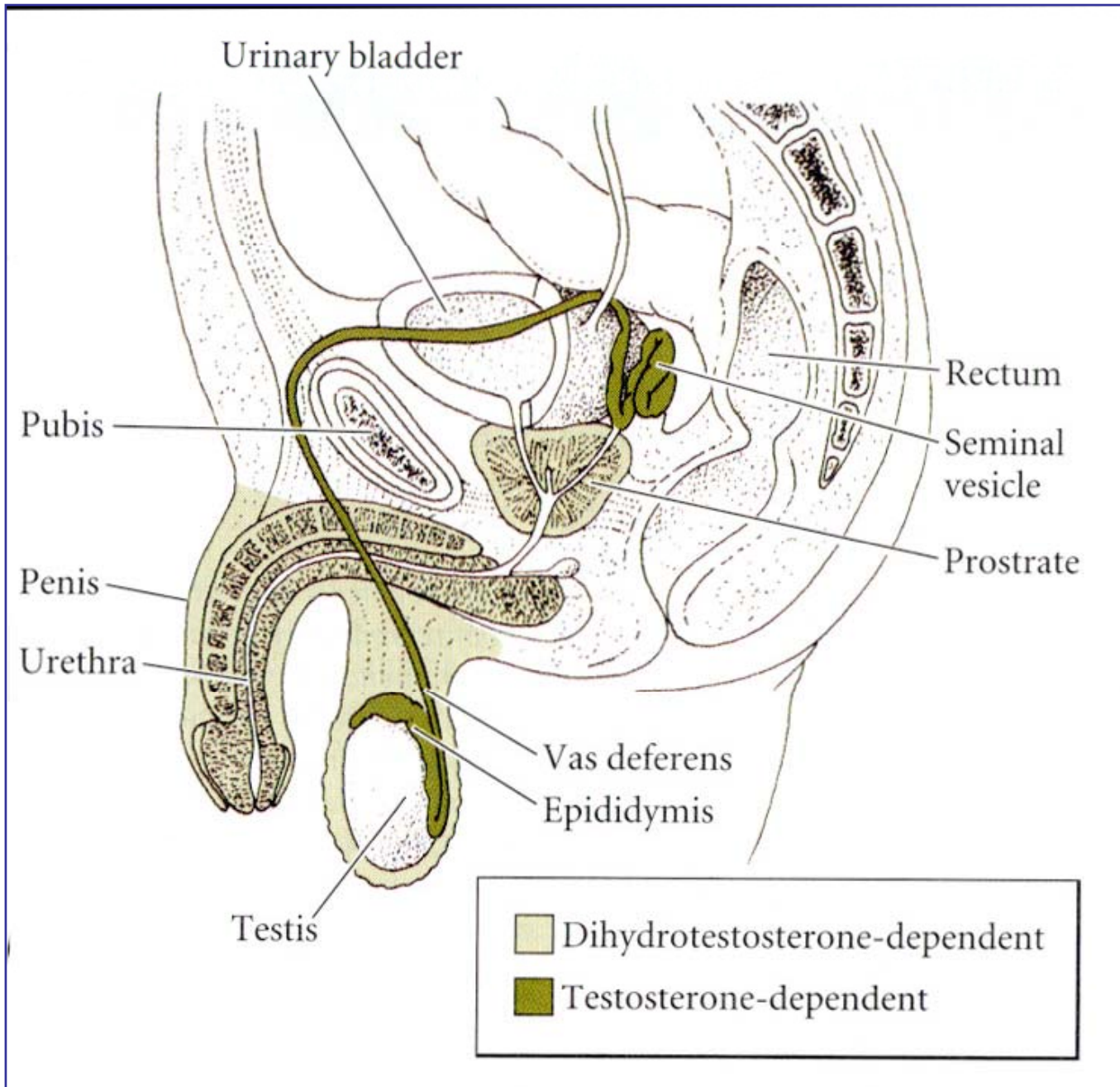


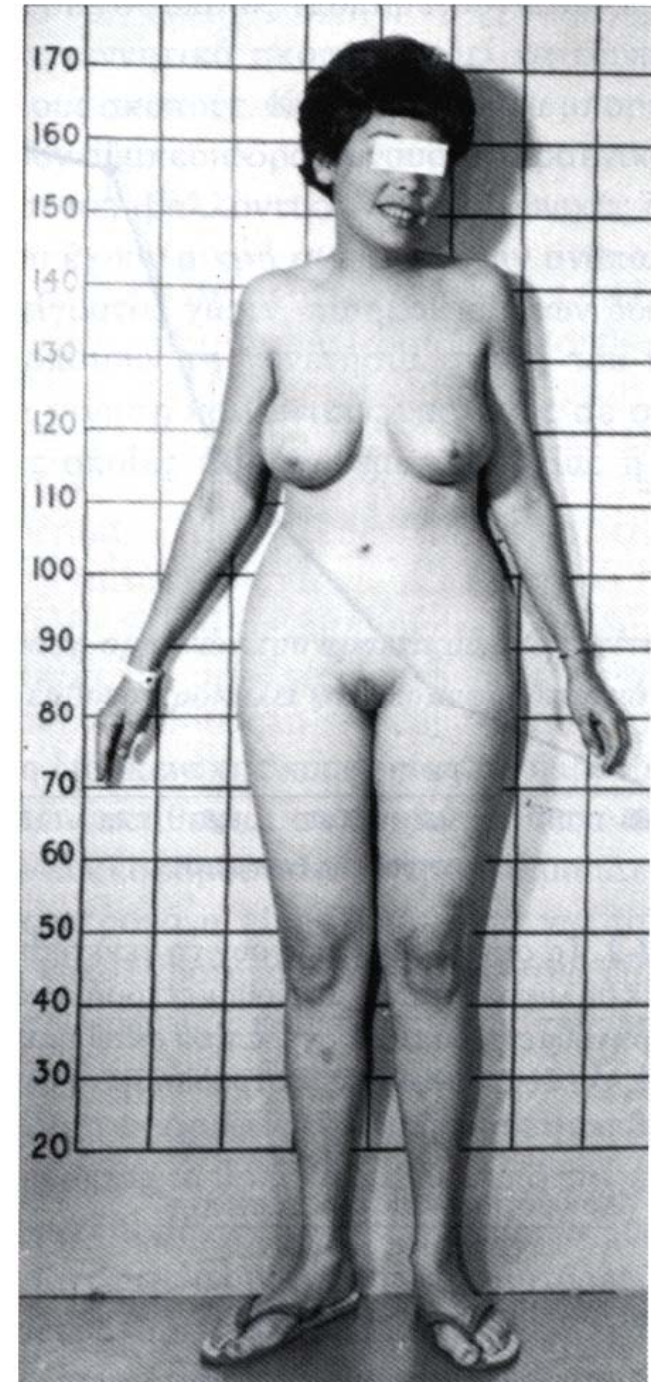
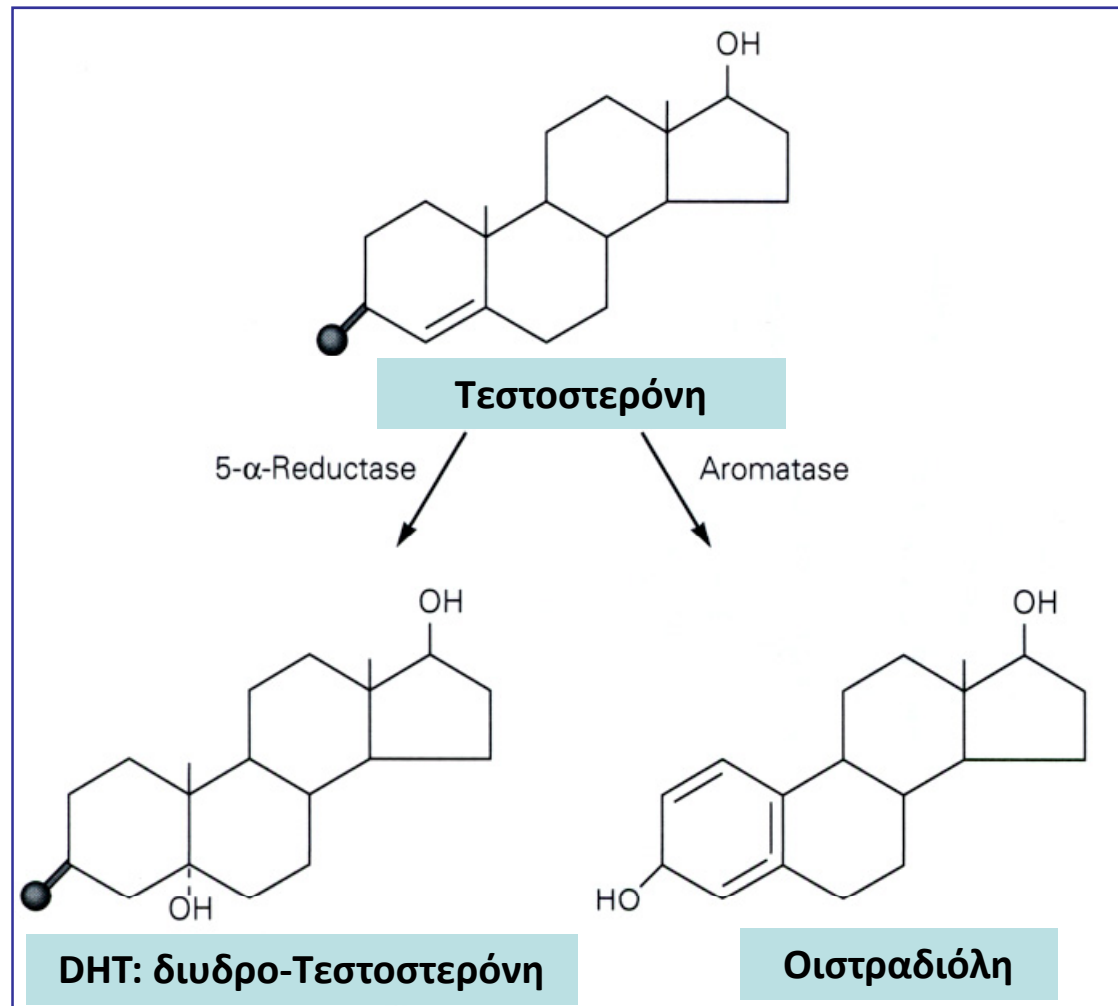
DHT: διυδρο-Τεστοστερόνη



Οιστραδιόλη







Ασθενής XY με έλλειψη ευαισθησίας στα ανδρογόνα (AIS):

- Έχει μη εμφανείς όρχεις (TDF), δεν έχει ωθήκες (MIH).
- Αναπτύσσει γυναικεία δευτερεύοντα χαρακτηριστικά ως απόκριση στα οιστρογόνα που εκκρίνονται από τα επινεφρίδια και τους όρχεις.

Androgen Insensitivity Syndrome (AIS)

Άτομα XY με ανθεκτικότητα στα ανδρογόνα

Οι όρχεις παράγουν ανδρογόνα, στα οποία το σώμα δεν απαντά.

Οι όρχεις και τα επινεφρίδια επίσης παράγουν οιστρογόνα, τα οποία είναι υπεύθυνα για τις φυλετικές αλλαγές.

Δεν έχουν όμως ούτε μήτρα, ούτε ωθήκες, ούτε ωάρια. Έχουν κλειτορίδα, η οποία δεν έχει κατάληξη.

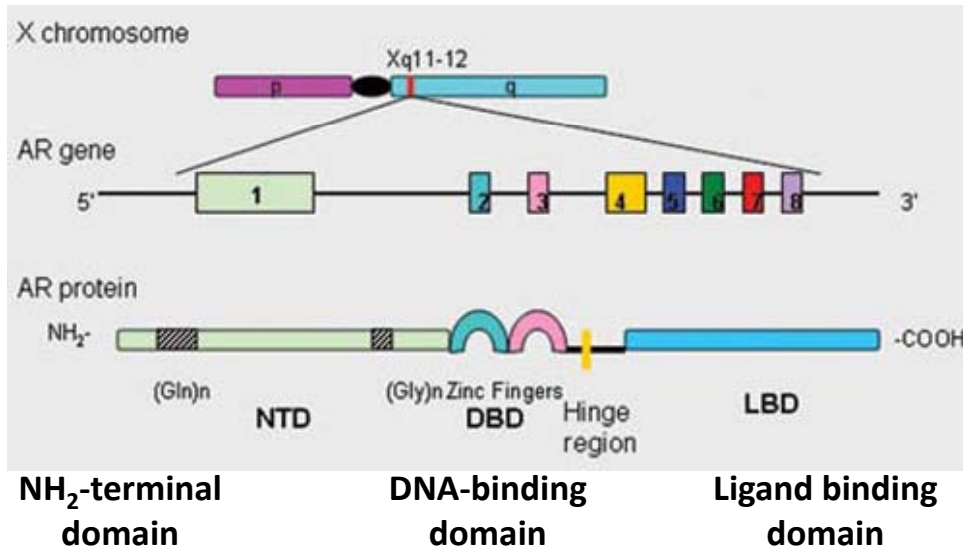
Το ανακαλύπτουν λόγω έλλειψης έμμηνου κύκλου.

Ορισμένες περιοχές του εγκεφάλου τους είναι αρσενικές, ενώ άλλες θηλυκές.



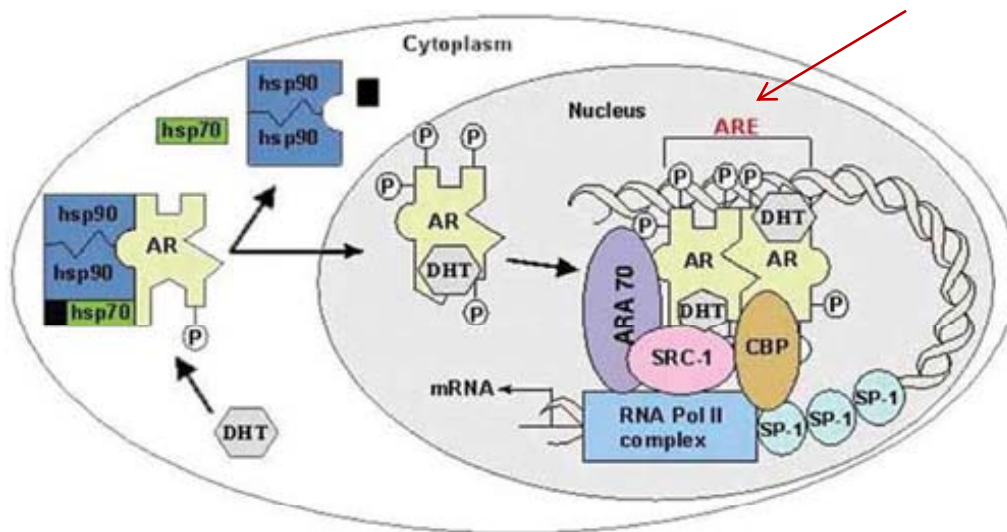
Wallis Simpson – King Edward





Το 1989, ανακαλύφθηκε ότι ο υποδοχέας των ανδρογόνων στον άνθρωπο βρίσκεται στο X χρωμόσωμα (Xq11-12). Κωδικοποιείται από 8 εξώνια (1-8). Ο υποδοχέας ανδρογόνων εκφράζεται στους όρχεις, στον προστάτη, στον εγκέφαλο και στο νωτιαίο μυελό.

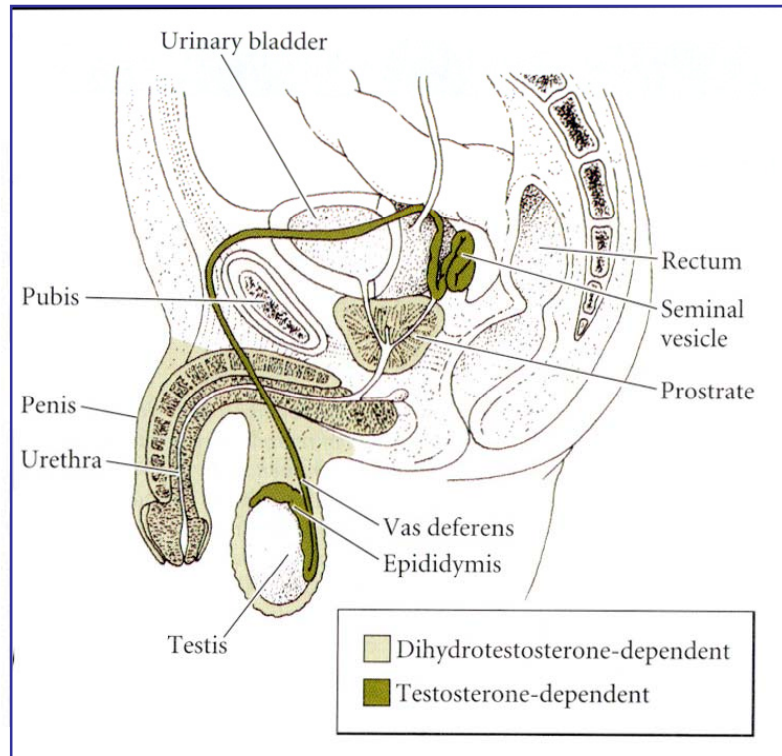
ARE
(Androgen Response Element)



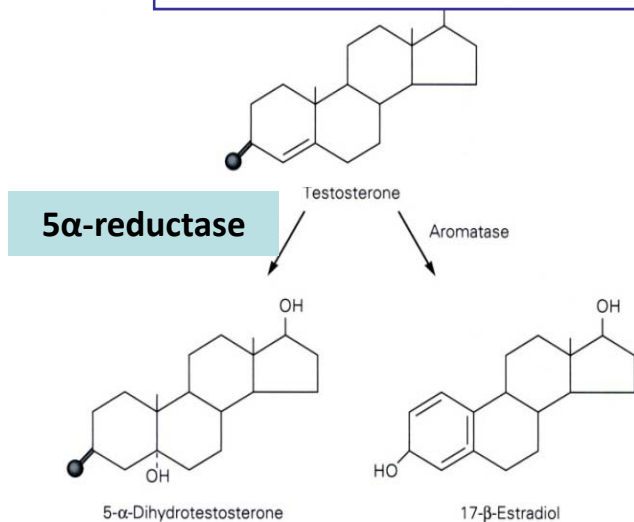
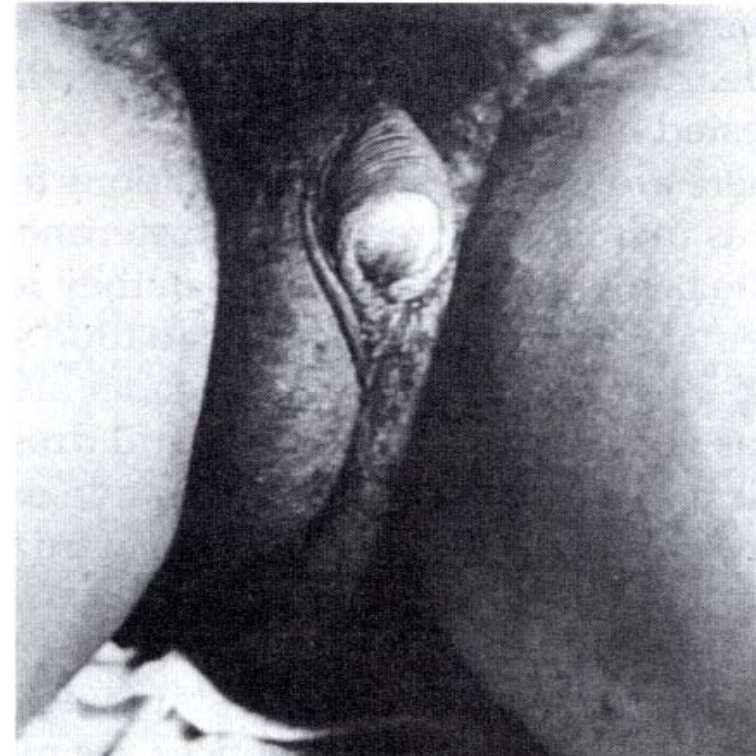
Έχουν βρεθεί 400 διαφορετικές μεταλλάξεις.

- **Μεταλλάξεις στην Ligand Binding Domain του AR:** Δημιουργούν μεταλλαγμένους υποδοχείς με μικρότερη συγγένεια με τον προσδέτη. Οι ασθενείς που προσβάλλονται από αυτές τις μεταλλάξεις παρουσιάζουν ήπιες μορφές του AIS (PAIS, partial AIS).
- **Μεταλλάξεις στην DNA Binding Domain του AR:** Δημιουργούν μεταλλαγμένους υποδοχείς με μειωμένη ικανότητα δέσμευσης DNA και με αποτυχία ρύθμισης του γονιδίου-στόχου. Οι ασθενείς που προσβάλλονται από αυτές τις μεταλλάξεις παρουσιάζουν πλήρες AIS (CAIS, complete AIS).
- **Σημιακή μετάλλαξη στο νουκλεοτίδιο 340 του γονιδίου AR: Η αντικατάσταση ενός κωδικονίου από ένα άλλο (στο νουκλεοτίδιο 340)** προκαλεί πρόωρη λήξη της μετάφρασης και έχει σαν αποτέλεσμα την απώλεια της N-τελικής trans-activation λειτουργίας του υποδοχέα AR. Οι ασθενείς με αυτή τη μετάλλαξη παρουσιάζουν πλήρες AIS (CAIS).
- **Αντικατάσταση ενός αμινοξέος στη D-θηλιά του υποδοχέα, η οποία είναι υπεύθυνη για το διμερισμό:** Η μετάλλαξη αυτή καταστέλλει το διμερισμό του υποδοχέα. Προκαλεί το σύνδρομο Reinfenstein, το οποίο οδηγεί σε PAIS.
- **Επαναλαμβανόμενες περιοχές πολυ-γλουταμίνης στο -NH₂ άκρο του υποδοχέα:** Προκαλούν την ασθένεια Kennedy, η οποία οδηγεί σε PAIS. Η ασθένεια Kennedy είναι μία σπάνια, μη θεραπεύσιμη, νευρομυϊκή ασθένεια, στην οποία επηρεάζονται οι νωτιαίοι και οι βολβικοί νευρώνες. Προκαλεί μυϊκή αδυναμία, πρόβλημα κατάποσης, γυναικομαστία, μείωση γονιμότητας, μειωμένο ποσό σπέρματος, έλλειψη ανδρογόνων. Τα συμπτώματα της ασθένειας εμφανίζονται μεταξύ των ηλικιών 30-50. Συνήθως οι άνδρες κληρονομούν την ασθένεια ενώ οι γυναίκες είναι φορείς.

(a) Newborn



(b) Adolescent



Ασθενείς XY με έλλειψη λειτουργικής 5α-reductase (σε μια μικρή κοινότητα της Dominican Republic, 1974):

- Έχουν λειτουργικούς όρχεις (TDF), δεν έχουν ωθήκες (MIH)
- Με τη γέννηση δεν εμφανίζουν εξωτερικά ανδρικά χαρακτηριστικά (δεν έχουν DHT). Στην εφηβεία όμως σαν απάντηση της αυξημένης απελευθέρωσης Τεστοστερόνης από τους όρχεις εμφανίζουν εξωτερικά ανδρικά χαρακτηριστικά.

Άτομα XX, με καλά σχηματισμένες ωθήκες, εκτίθενται σε ανδρογόνα μέσα στη μήτρα και εμφανίζουν αρσενικά χαρακτηριστικά.

Πχ τρίδυμα: ένα κορίτσι με δύο αγόρια.

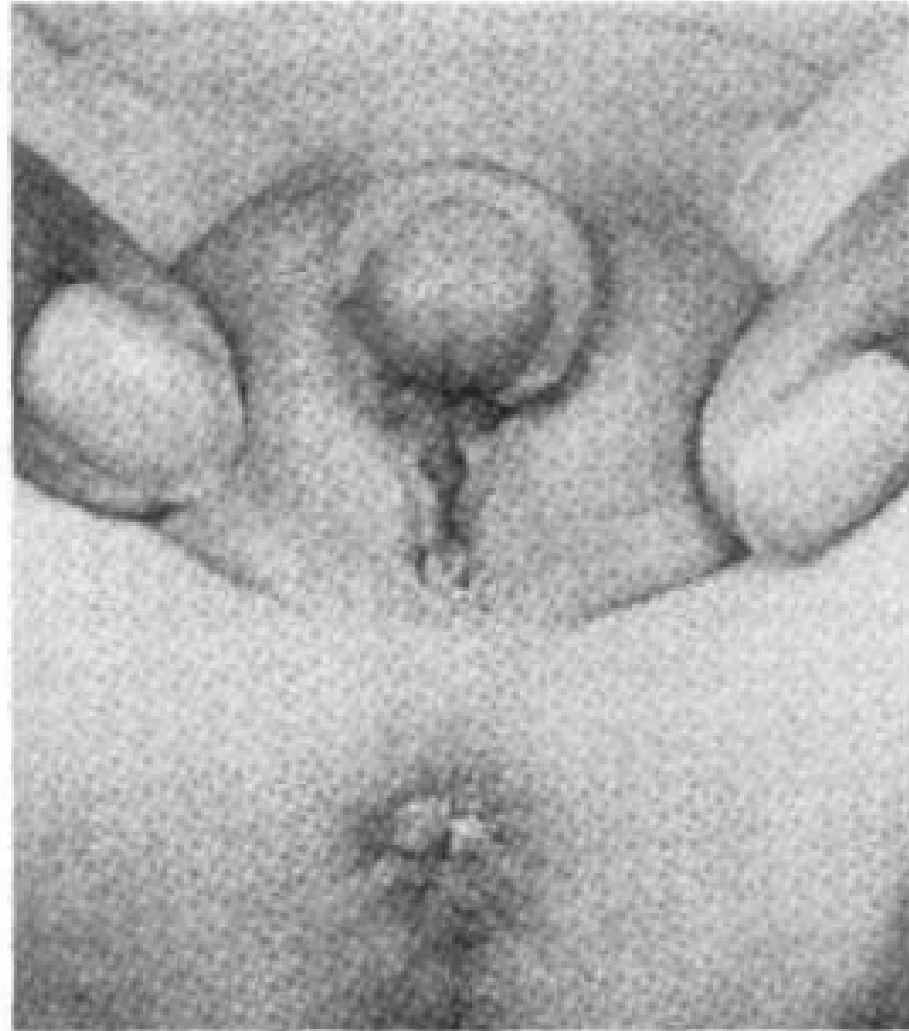


Figure 11.9 External genitalia of a genetic female, age 3 months

Masculinized by excess androgens from the adrenal gland before birth, the infant shows the effects of the adrenogenital syndrome.

XX

Congenital adrenal hyperplasia (CAH): ambiguous genitalia

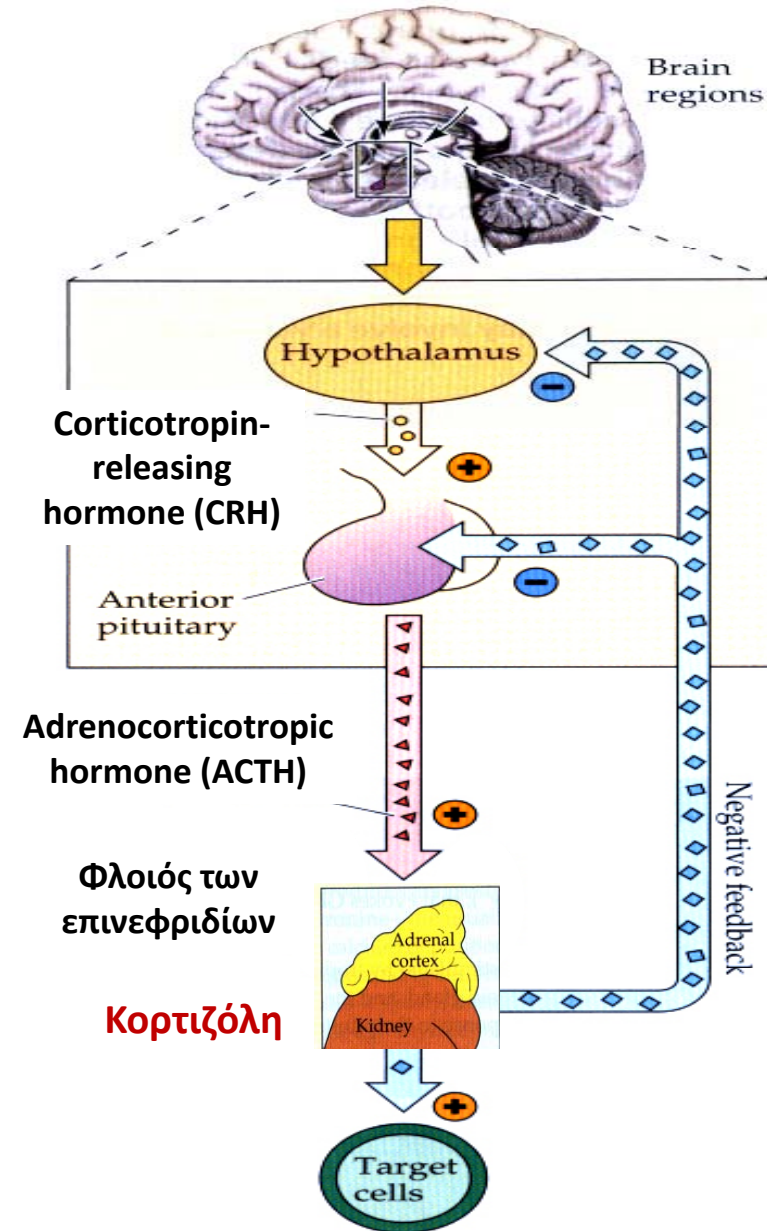
Ανικανότητα παραγωγής κορτιζόλης. Δεν υπάρχει αρνητικό feed-back, οπότε έχουμε υπέρμετρη παραγωγή ACTH, η οποία προκαλεί υπερπλασία των επινεφριδίων.

Κατά συνέπεια, έχουμε υπερπαραγωγή ανδρογόνων από τα επινεφρίδια και εμφάνιση ανδρικού φαινοτύπου σε ΧΧ άτομα.

1/15.000 άτομα έχουν ανενεργό το ένζυμο των επινεφριδίων 21-υδροξυλάση.



Increased androgen production results in ambiguous genitalia in newborn girls.

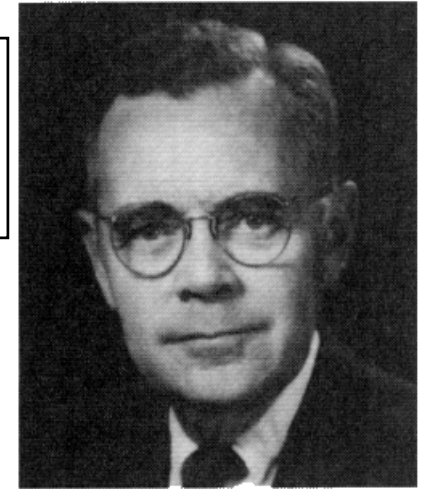


Θεραπεία: Χορήγηση κορτιζόλης

1959

Phoenix, Goy, Gerall, Young

Επίδραση στον εγκέφαλο των αρσενικών ορμονών (τεστοστερόνης)



William C. Young
(1899–1965)



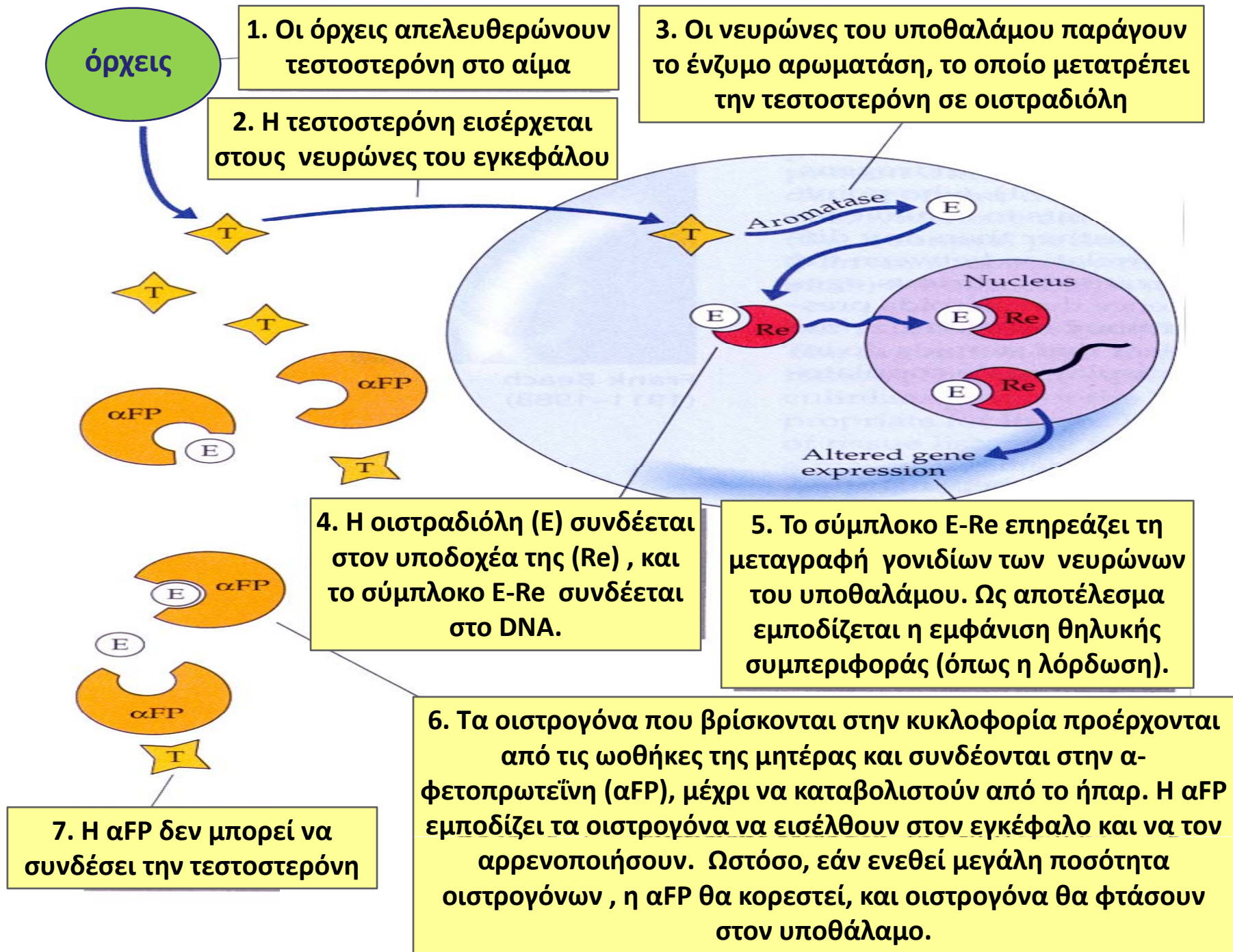
Το θηλυκό εμφανίζει
λόρδωση ως απάντηση στη
συμπεριφορά του
αρσενικού, μόνο κατά την
περίοδο της ωορρηξίας

Αν το θηλυκό εκτεθεί σε τεστοστερόνη μέσα στη μήτρα ως ώριμο άτομο καταστέλλει μόνιμα την εκδήλωση θηλυκής συμπεριφοράς (δεν έχει ωορρηξία και δεν εμφανίζει ποτέ λόρδωση) και επάγει την αρσενική αναπαραγωγική συμπεριφορά.

Αν το αρσενικό ευνουχιστεί κατά τη διάρκεια της πρώτης μεταγεννητικής ανάπτυξης, άτομο καταστέλλει μόνιμα την εκδήλωση αρσενικής συμπεριφοράς και επάγει την θηλυκή αναπαραγωγική συμπεριφορά.

Τα ανδρογόνα, τα οποία αρρενοποιούν τα γεννητικά όργανα, επίσης αρρενοποιούν τον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο και μάλιστα επηρεάζουν **μόνιμα** τη συμπεριφορά.

Όμως, όταν στα θηλυκά νεογέννητα χορηγηθούν οιστρογόνα , δεν εμφανίζουν λόρδωση στην ώριμη ηλικία



Θηλυκή κηλιδωτή ύαινα με μη λειτουργική αρωματάση



Πρώτος ο Αριστοτέλης περιέγραψε την κηλιδωτή ύαινα και την χαρακτήρισε ερμαφρόδιτη



Η μητέρα παράγει μεγάλες ποσότητες τεστοστερόνης, τις οποίες ο πλακούντας δεν μπορεί να μετατρέψει σε οιστρογόνα.

Τα θηλυκά έμβρυα έρχονται σε επαφή με υψηλή συγκέντρωση τεστοστερόνης. Δεν αρρενοποιείται ο εγκέφαλός τους (αφού δεν υπάρχει αρωματάση) άρα εμφανίζουν θηλυκή σεξουαλική συμπεριφορά, αλλά διαμορφώνουν αρσενικά χαρακτηριστικά.

Photograph of aromatase-deficient man, demonstrating *genu valgum*



Jones MEE *et al.* (2007) Recognizing rare disorders: aromatase deficiency
Nat Clin Pract Endocrinol Metab 3: 414–421

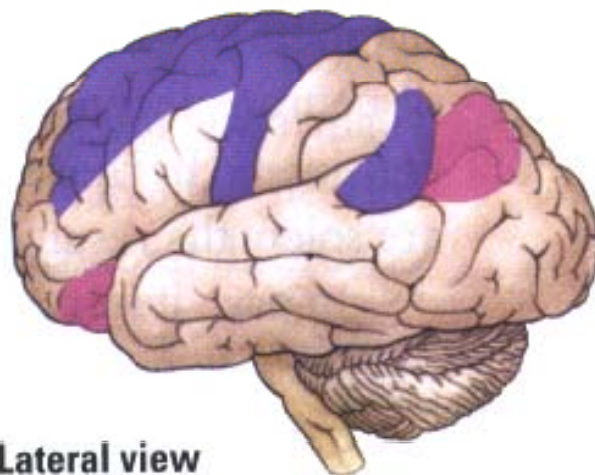
Η τεστοστερόνη, η οποία απελευθερώνεται στον εγκέφαλο των αρσενικών, για μια σύντομη περίοδο πριν τη γέννηση, επηρεάζει συγκεκριμένες περιοχές με συγκεκριμένους τρόπους:

- Επηρεάζει τον αριθμό των νευρώνων
- εμποδίζοντας την απόπτωση
- Αυξάνει τον μέγεθος των νευρώνων
- Αυξάνει τη δημιουργία δενδριτών και συνάψεων
- Ρυθμίζει τη συναπτική δραστηριότητα.

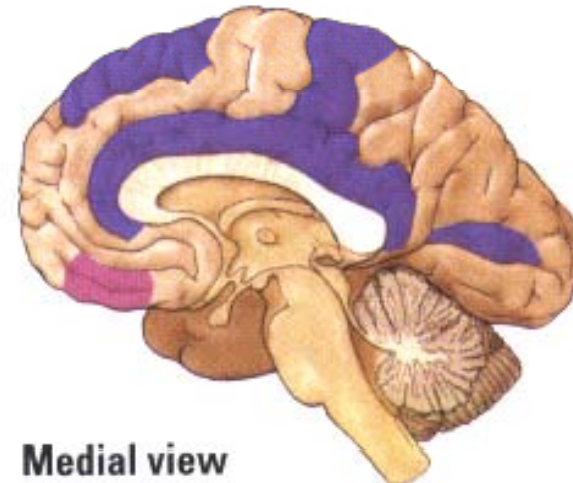
Figure 6-26

Sex Differences in Brain Volume

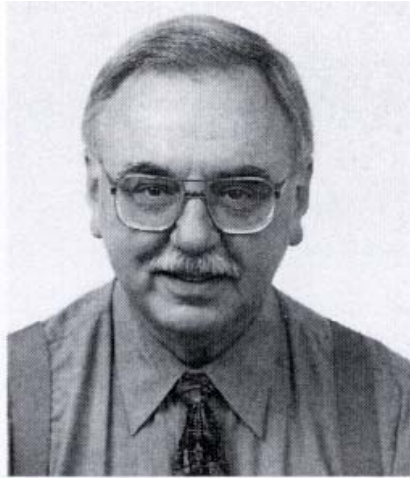
Cerebral areas related to sex differences in the distribution of estrogen (blue) and androgen (pink) receptors in the developing brain correspond to areas of relatively larger cerebral volumes in adult women and men. After Goldstein et al., 2001.



Lateral view



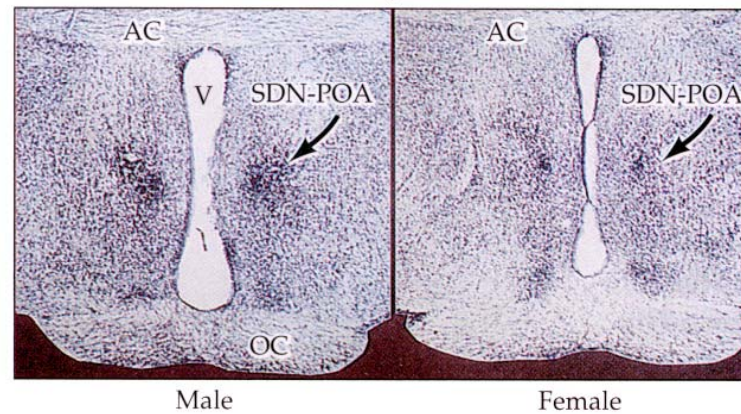
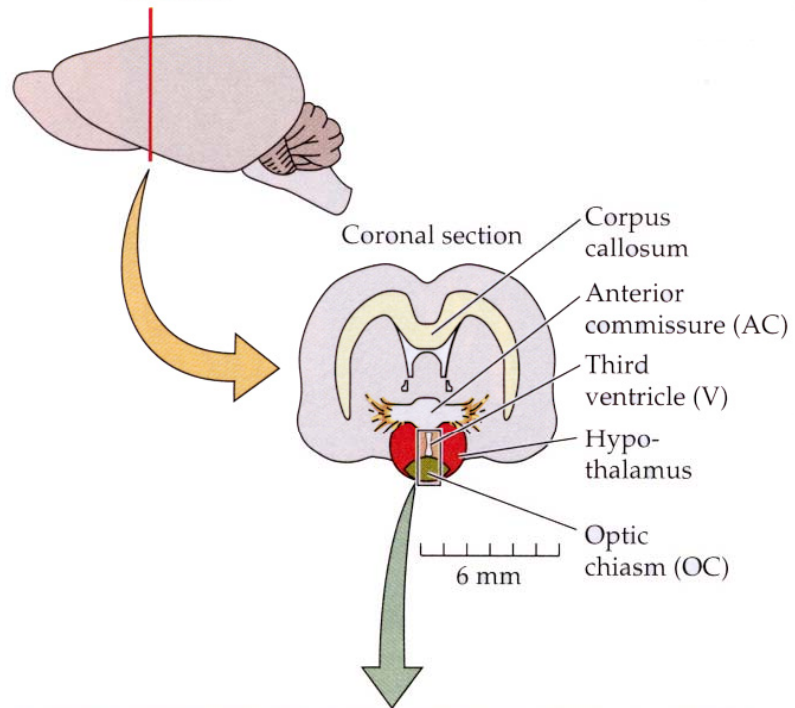
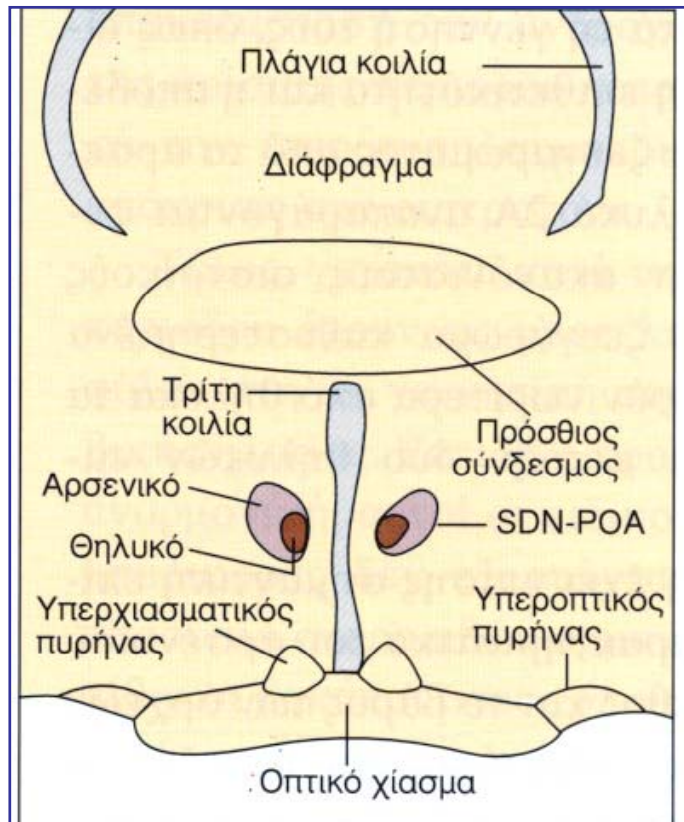
Medial view



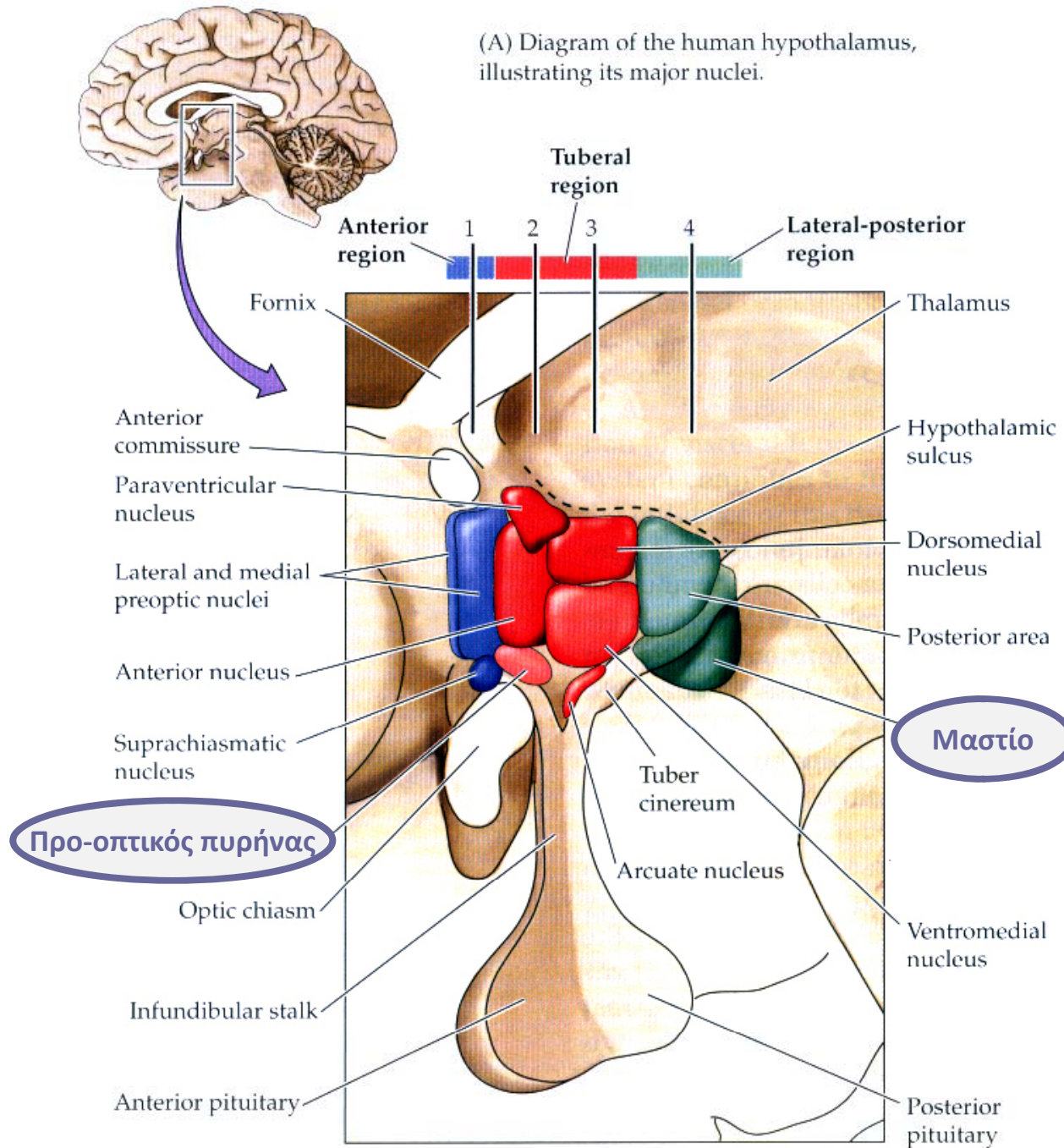
Roger Gorski

Φυλετική διαφορά σε πυρήνες του υποθαλάμου

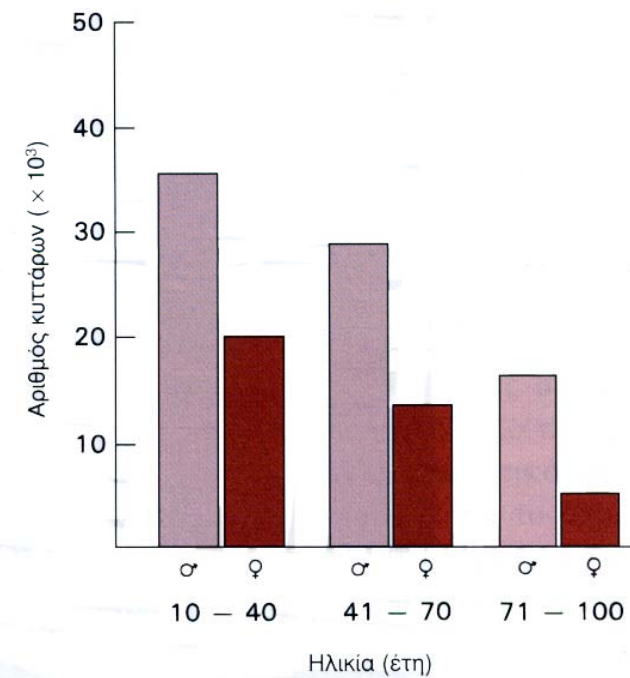
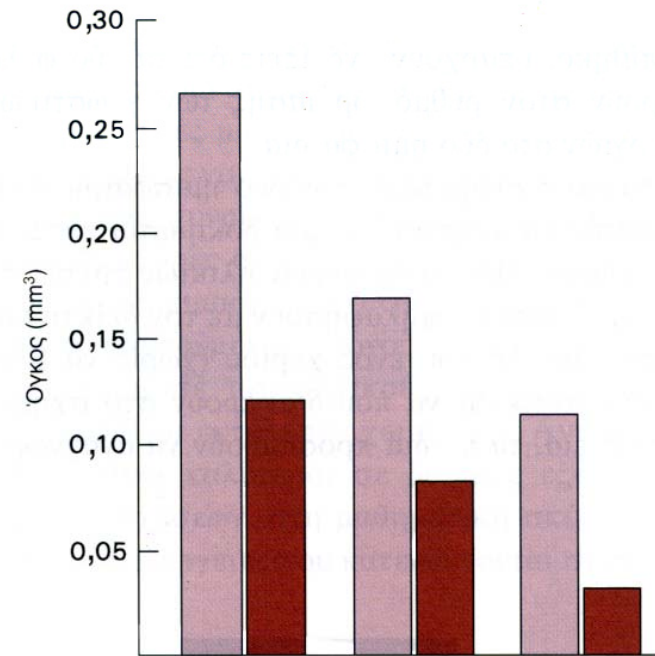
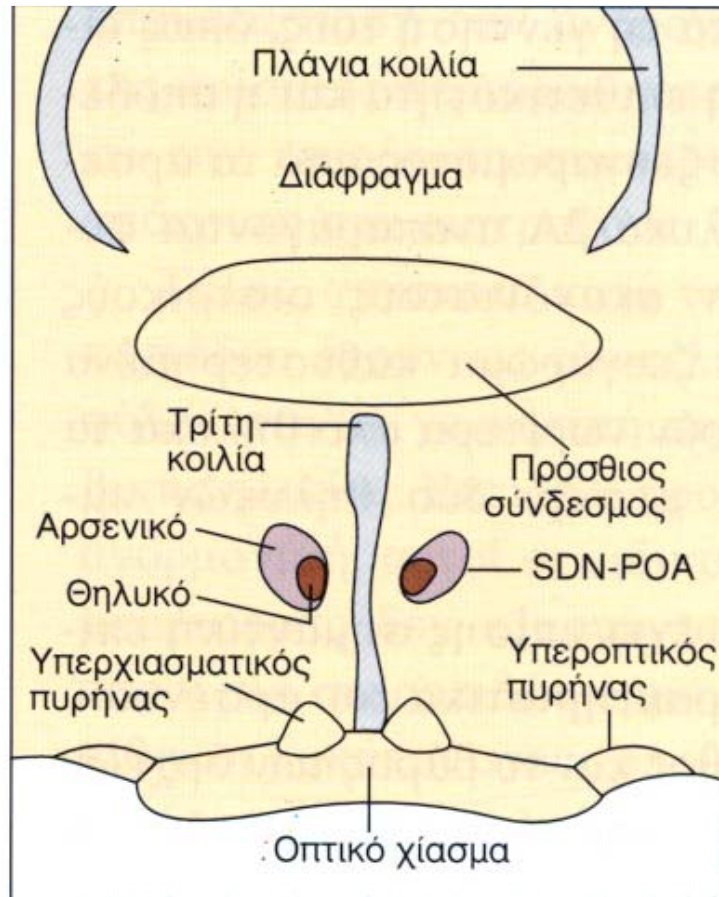
Ο προ-οπτικός πυρήνας του υποθαλάμου (SDN-POA: sexually dimorphic nucleus of the preoptic area) είναι μεγαλύτερος στα αρσενικά από ότι στα θηλυκά (Gorski, 1978).

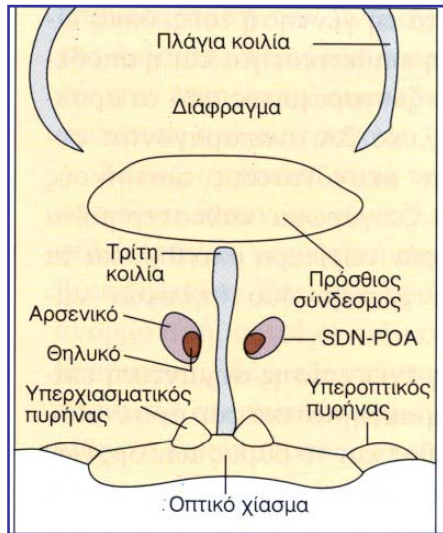


(A) Diagram of the human hypothalamus, illustrating its major nuclei.



Στον άνθρωπο, ο αριθμός των κυττάρων και ο όγκος του **SDN-POA** μειώνονται σταθερά με την πάροδο του χρόνου, αλλά σε κάθε περίοδο της ζωής ο πυρήνας είναι μεγαλύτερος στον άνδρα από ότι στην γυναίκα.



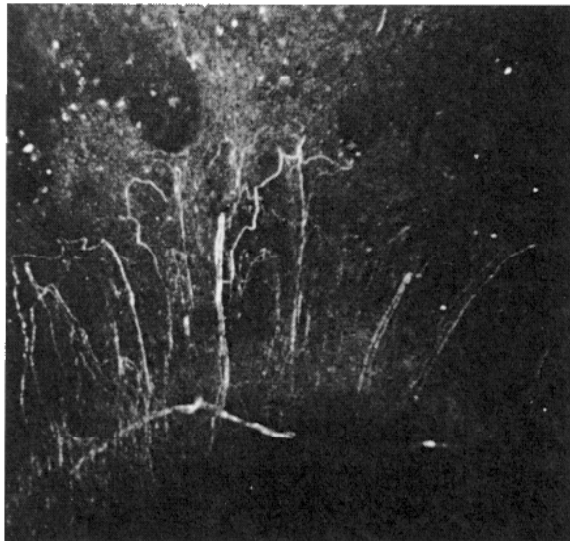


Η διαφορά δεν είναι προγραμματισμένη στο γονιδίωμα των αρσενικών καθώς περιγεννητική έκθεση στην τεστοστερόνη αντιστρέφει πλήρως τη διαφορά

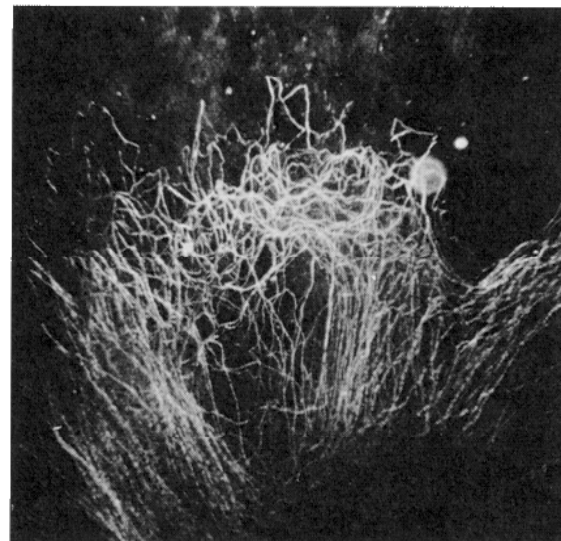
Ποντίκια που ευνουχίζονται κατά τη γέννησή τους έχουν μικρότερο SDN-POA ως ενήλικα, ενώ θηλυκά που τους χορηγείται τεστοστερόνη κατά τη γέννηση εμφανίζουν SDN-POA στο μέγεθος του αρσενικού.

Ευνουχισμός των αρσενικών ή χορήγηση τεστοστερόνης στα θηλυκά κατά την ενηλικίωση δεν επηρεάζει το μέγεθος.

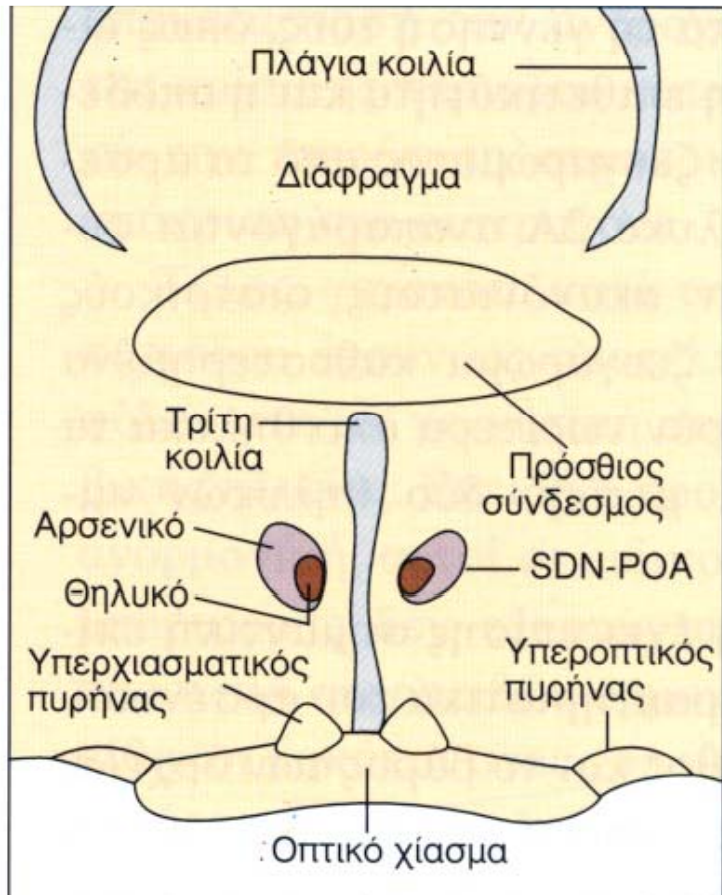
Δενδρίτες της προ-οπτικής περιοχής



Καλλιέργεια control



Καλλιέργεια παρουσία οιστραδιόλης



XY ποντίκια ανθεκτικά στην τεστοστερόνη

- Όρχεις,
- Εξωτερικά θηλυκά χαρακτηριστικά
- Αρσενικό SDN-POA (οι υποδοχείς οιστρογόνων είναι φυσιολογικοί),
- Αρσενική σεξουαλική συμπεριφορά

XY άνθρωποι ανθεκτικοί στην τεστοστερόνη (AIS)

- Όρχεις,
- Εξωτερικά θηλυκά χαρακτηριστικά
- Αρσενικό SDN-POA (οι υποδοχείς οιστρογόνων είναι φυσιολογικοί),
- Έντονα θηλυκή σεξουαλική συμπεριφορά



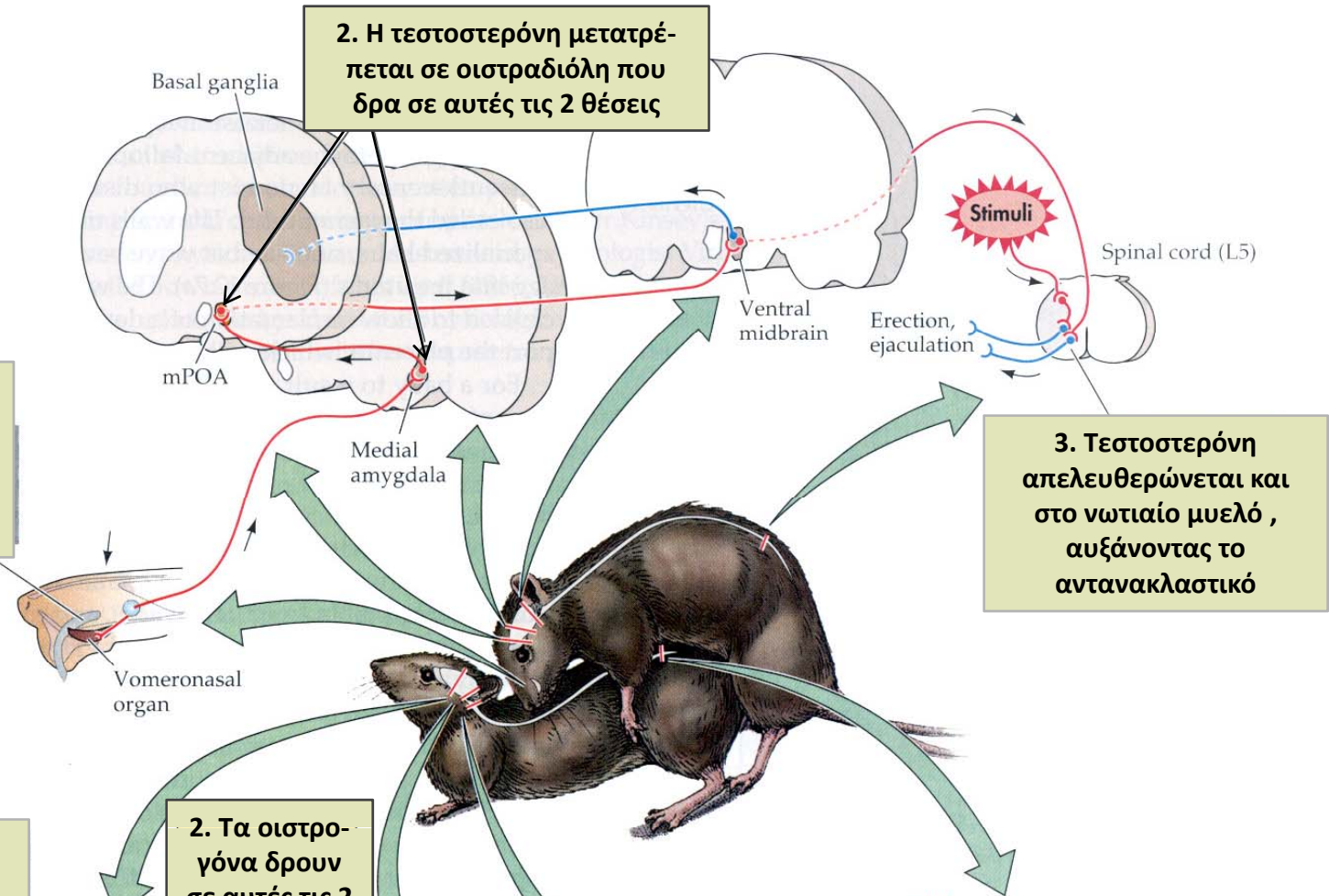
Στον άνθρωπο, διέγερση του υποδοχέα των οιστρογόνων στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο δεν αρρενοποιεί.

Male

1. Οι φερομόνες των θηλυκών αναγνωρίζονται από το οσφρητικό όργανο των αρσενικών

2. Η τεστοστερόνη μετατρέπεται σε οιστραδιόλη που δρα σε αυτές τις 2 θέσεις

3. Τεστοστερόνη απελευθερώνεται και στο νωτιαίο μυελό, αυξάνοντας το αντανακλαστικό

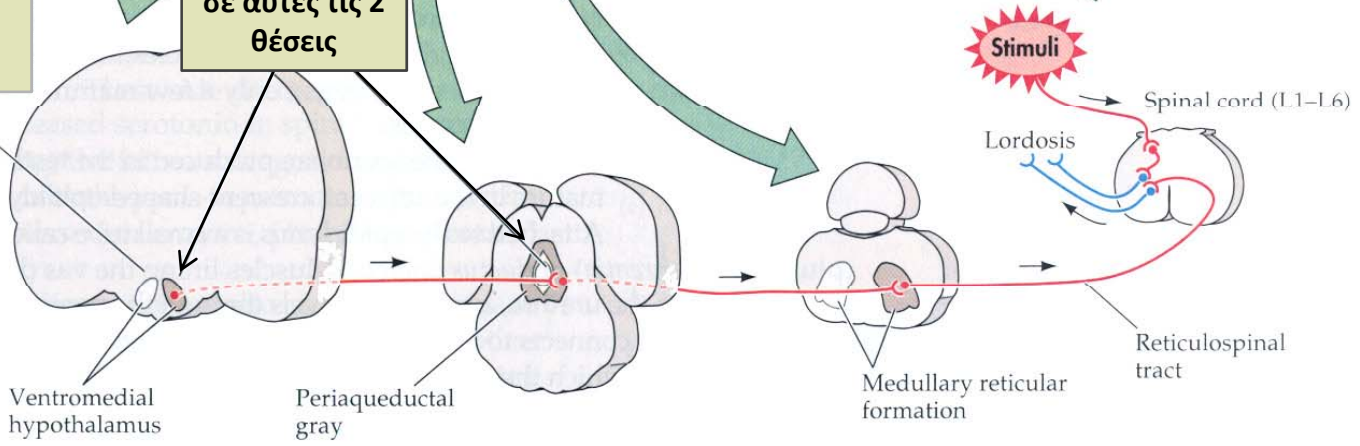


Female

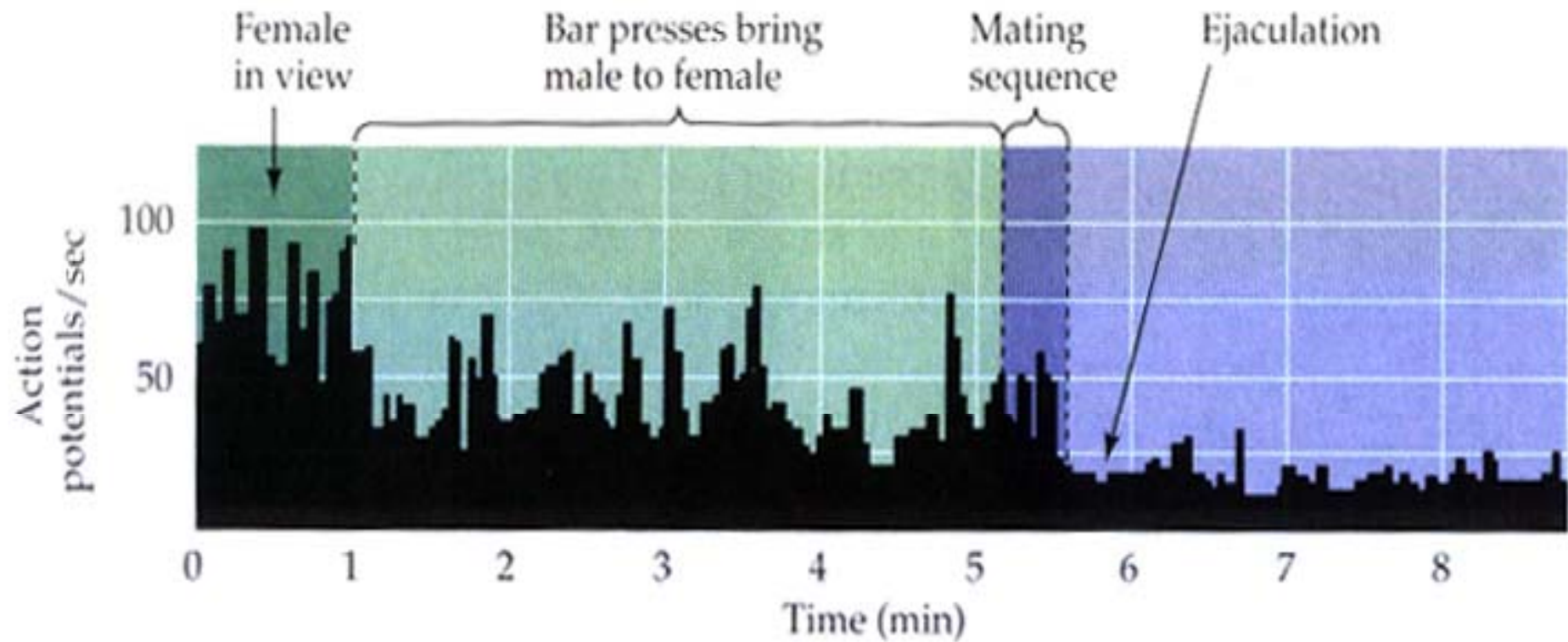
1. Τα οιστρογόνα επάγουν την παραγωγή υποδοχέων προγεστερόνης

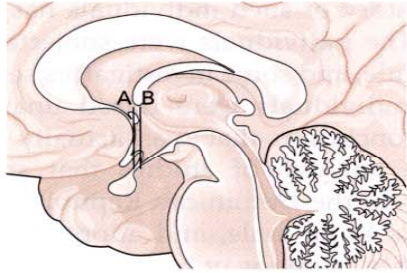
2. Τα οιστρογόνα δρουν σε αυτές τις 2 θέσεις

Stimuli
Spinal cord (L1-L6)
Lordosis
Reticulospinal tract

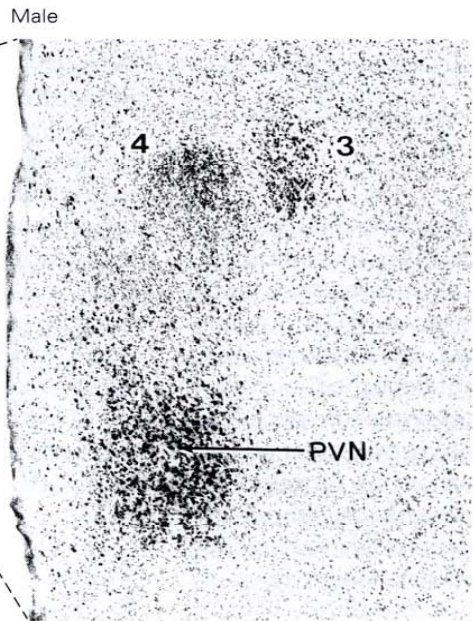
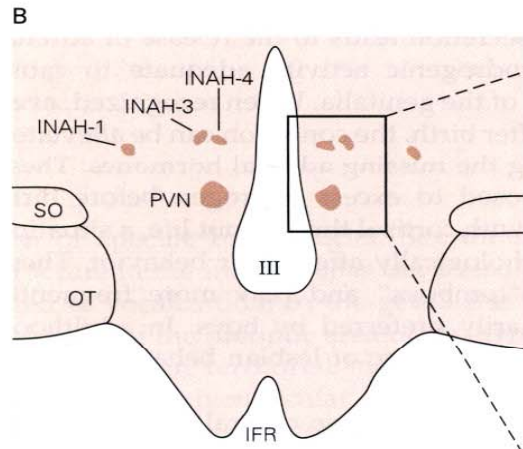
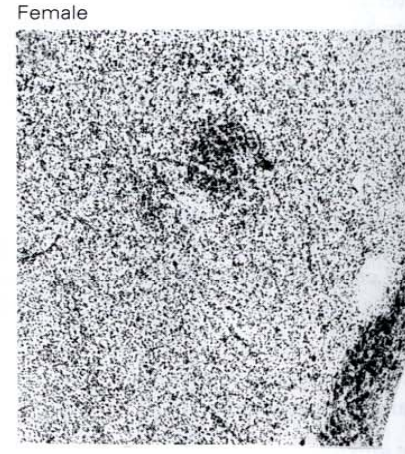
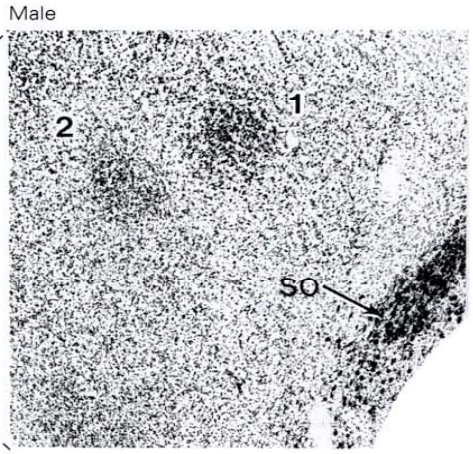
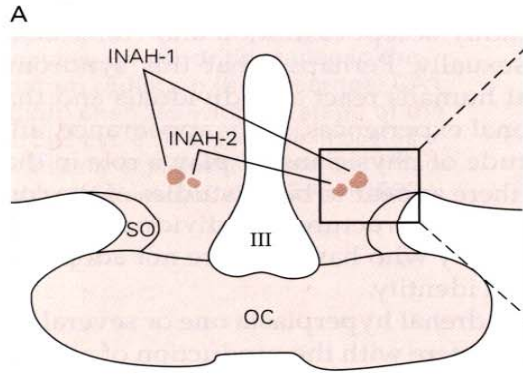


Νευρωνική δραστηριότητα, η οποία καταγράφεται στον υπεροπτικό πυρήνα του υποθαλάμου, όταν ένας αρσενικός πίθηκος συναντά μια θηλυκιά

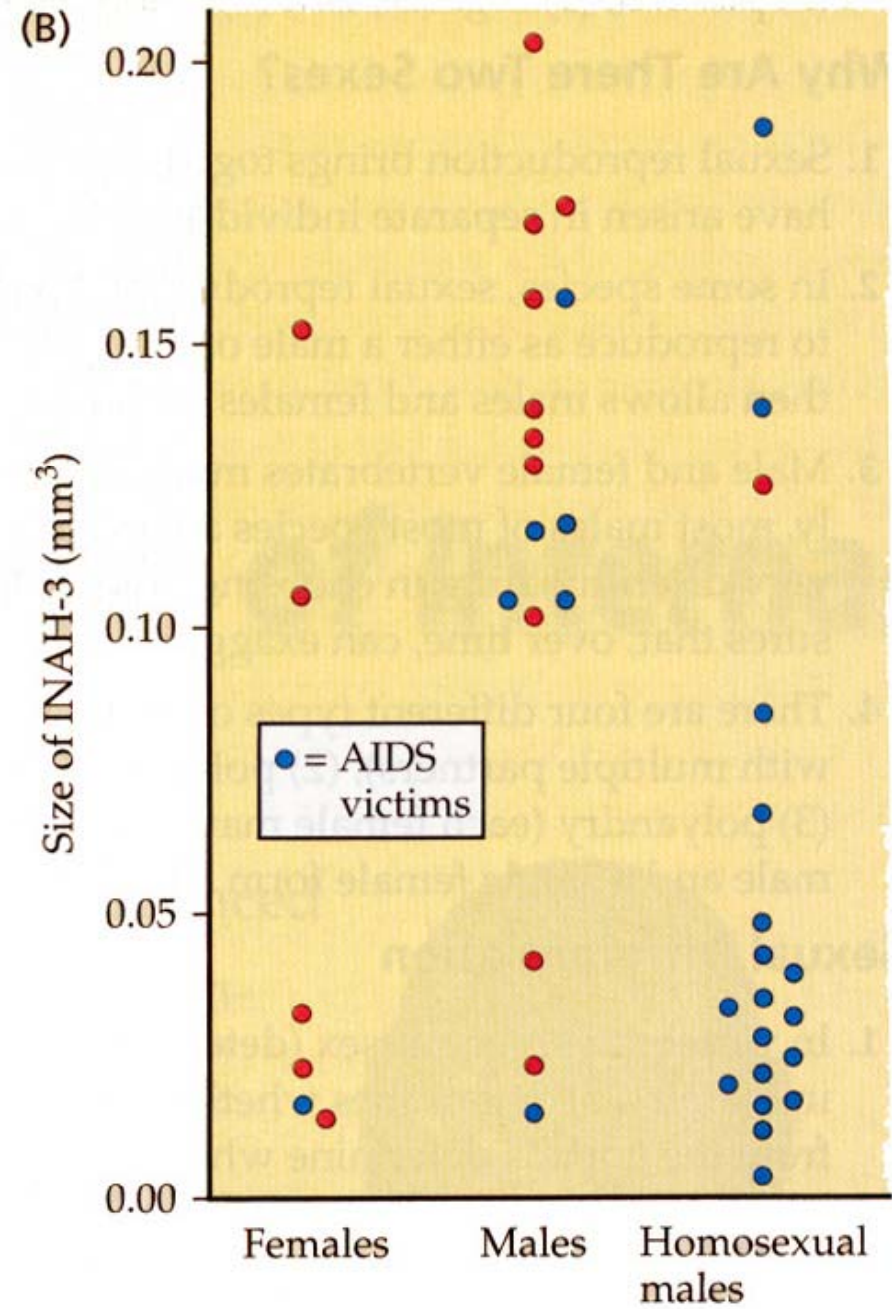
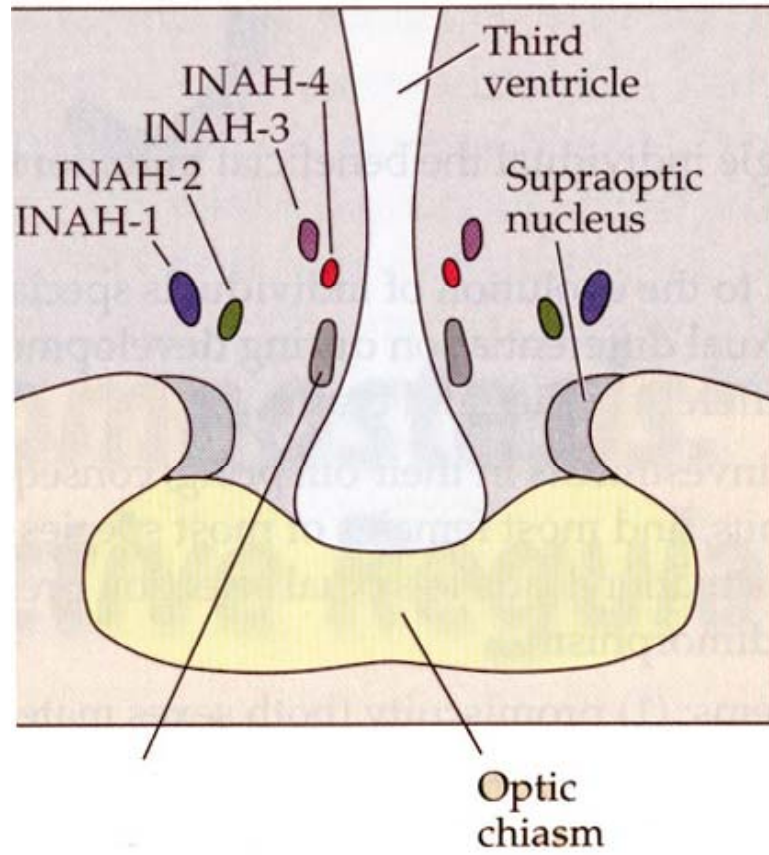




Οι 4 Διάμεσοι Πυρήνες του Υποθάλαμου



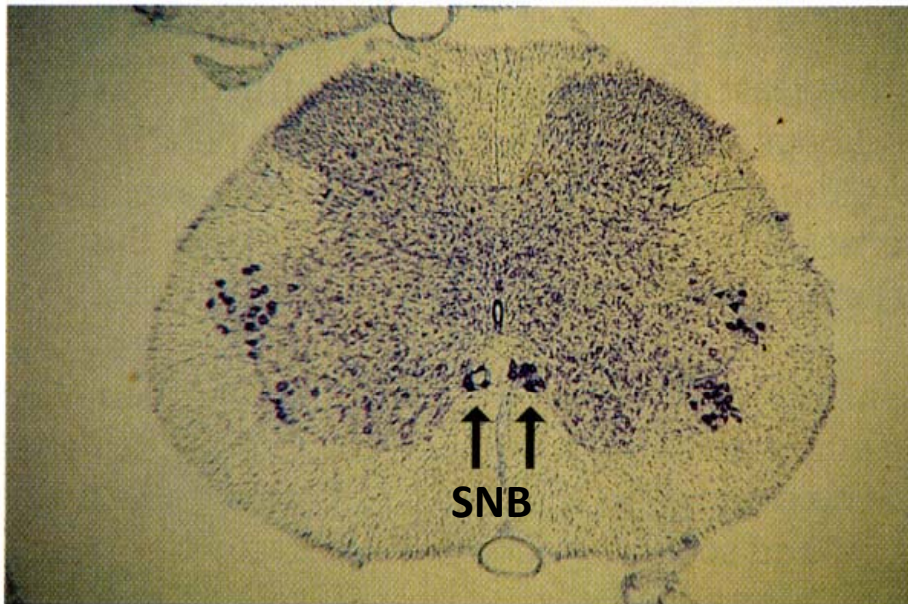
Oc: Optic chiasm
OT: Optic tract
So: Supraoptic nucleus



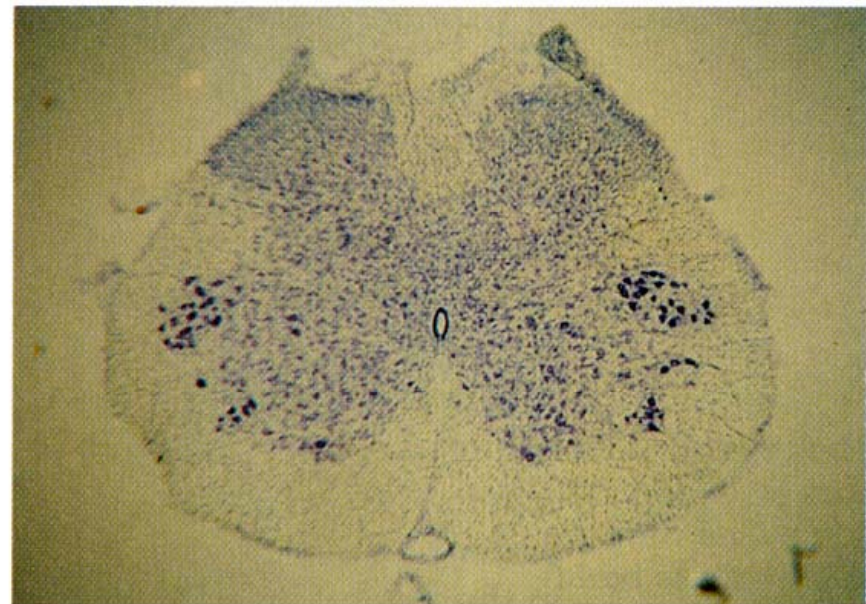
Θηλυκά ποντίκια, την μέρα πριν τη γέννηση έχουν το βολβοσηραγγώδη μυ προσκολλημένο στη βάση της κλειτορίδας. Το μέγεθος του μυ είναι όσο των αρσενικών, και νευρώνεται από κινητήριους νευρώνες της SNB περιοχής. Τις επόμενες μέρες μετά τη γέννηση, πολλοί SNB νευρώνες πεθαίνουν, με αποτέλεσμα τη συρρίκνωση του βολβοσηραγγώδη μυ.

Ευνουχισμός νεογέννητων **αρσενικών ποντικών** + προγεννητικά αναστολή των υποδοχέων των ανδρογόνων > SNB νευρώνες και BC μυϊκά κύτταρα πεθαίνουν

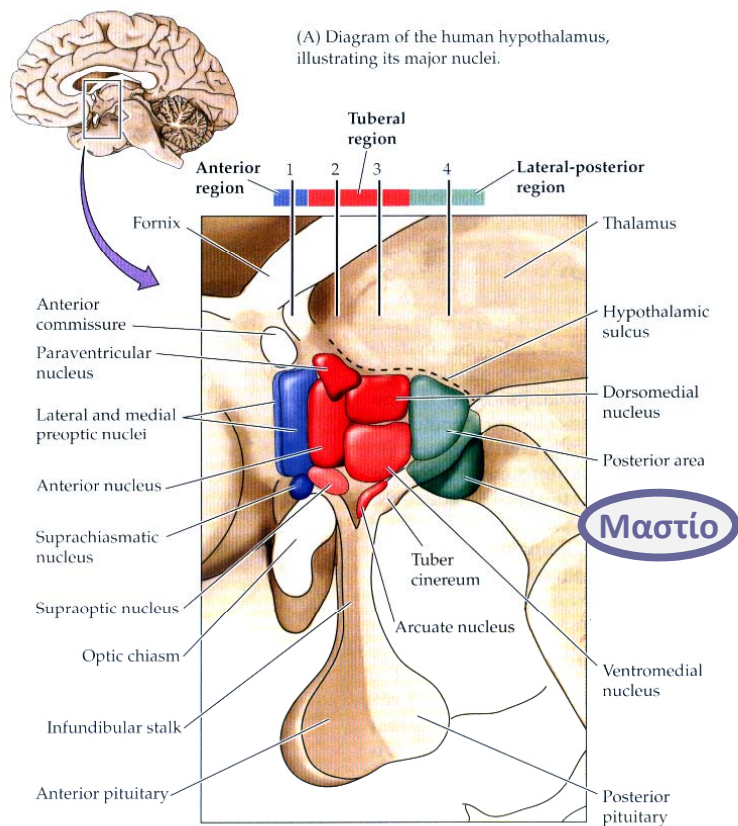
(a) Male rat



(b) Female rat

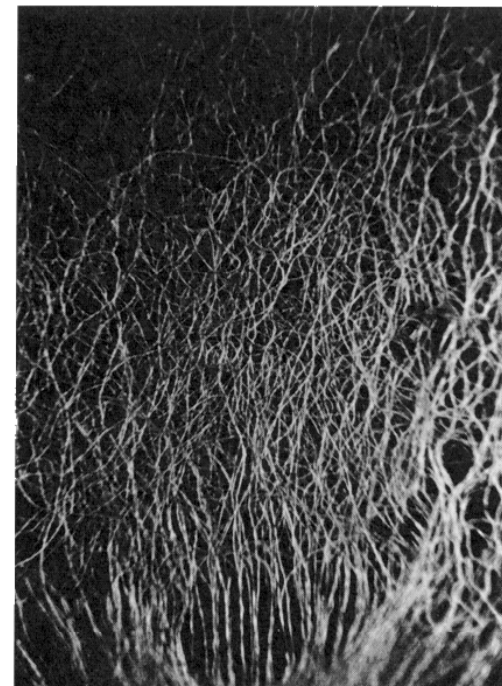
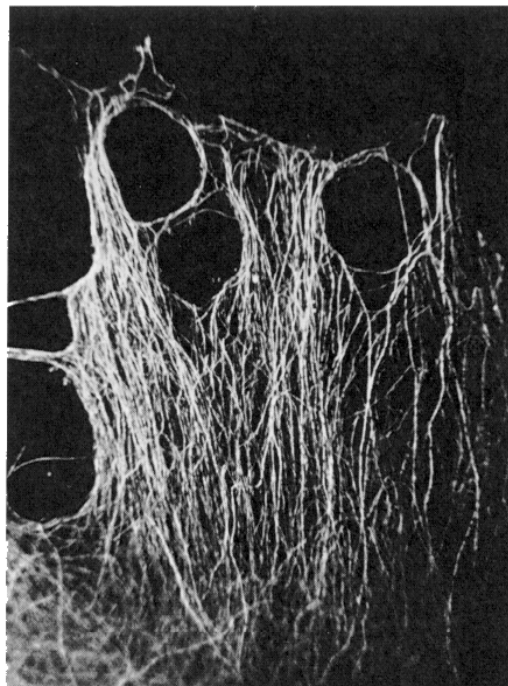


Στο νωτιαίο μυελό ο πυρήνας SNB του Βολβοσηραγγώδη μυ είναι εμφανής στα αρσενικά άτομα ενώ απουσιάζει από τα θηλυκά



Δενδρίτες μαστίων control

Με επώαση οιστραδιόλης



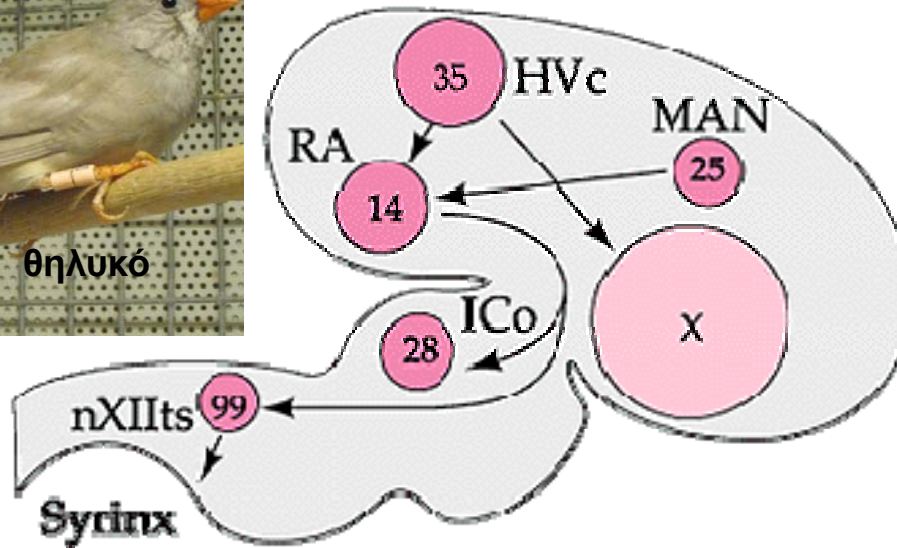
**Η οιστραδιόλη αυξάνει το μέγεθος των
δενδριτών των νευρώνων των μαστίων**

Table 57-3 Structural Sex Differences in the Rat Central Nervous System

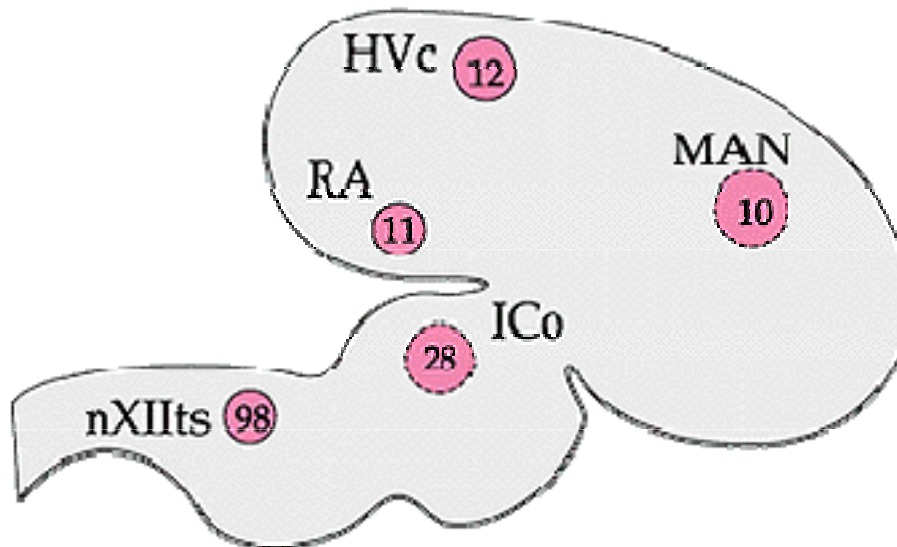
Volume or size	
Male greater than female	Female greater than male
Accessory olfactory bulb	Anteroventral periventricular nucleus
Bed nucleus of olfactory tract	Locus coeruleus
Bed nucleus of stria terminalis	Parastrial nucleus
Medial nucleus of amygdala	
Medial preoptic nucleus	
Sexually dimorphic nucleus of the preoptic area	
Spinal nucleus of the bulbocavernosus	
Supraoptic nucleus*	
Ventromedial nucleus	
Visual cortex*	
Vomer nasal organ	
Synaptic morphology	
Arcuate nucleus	
Corpus callosum*	
Hippocampus*	
Lateral septum	
Medial nucleus of amygdala	
Medial preoptic area	
Sexually dimorphic nucleus of the preoptic area	
Suprachiasmatic nucleus*	
Ventromedial nucleus	
Visual cortex*	



Male zebra finch



Female zebra finch



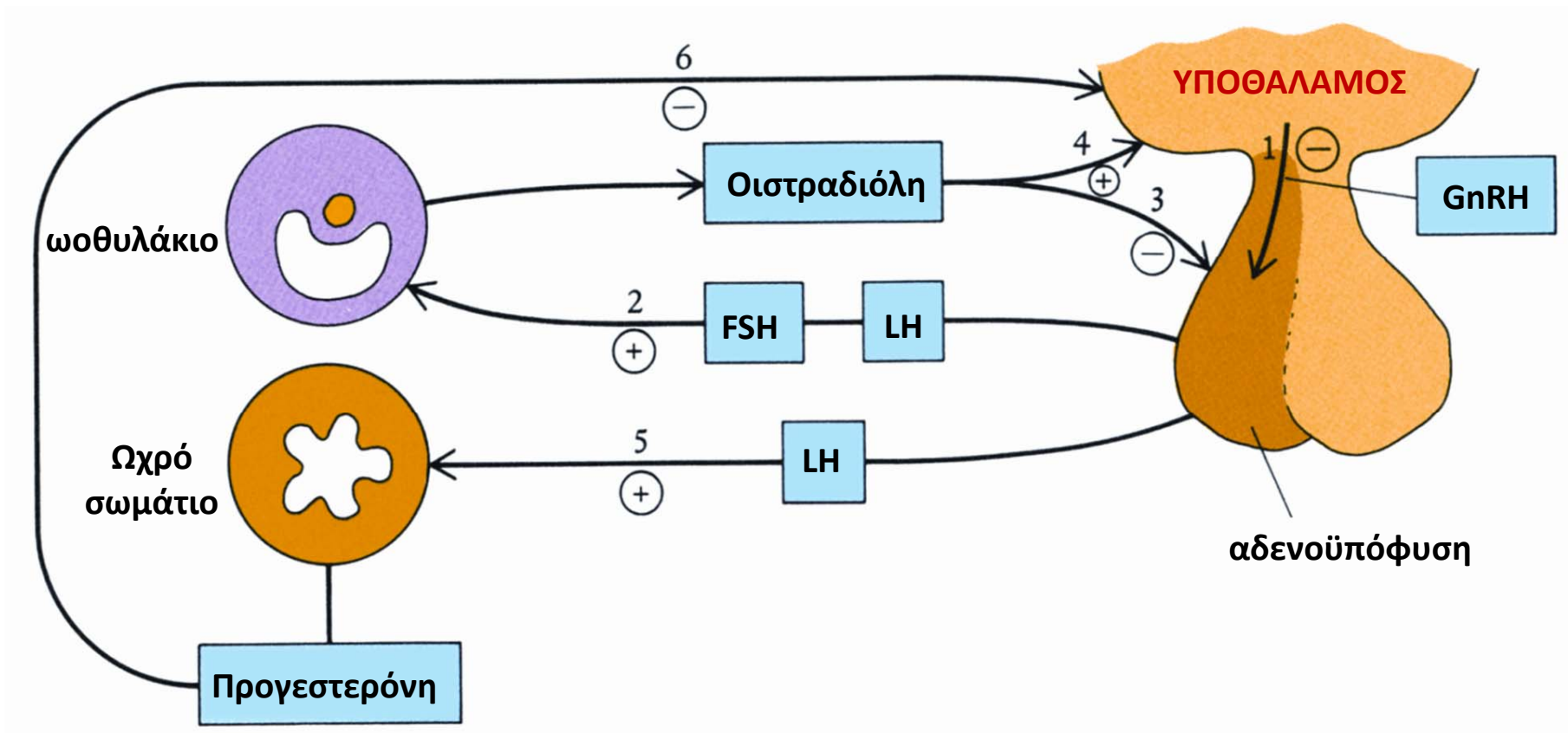
Στα zebra finches, τα αρσενικά και τα θηλυκά έχουν διαφορετικές δομές στο εγκέφαλο, ειδικά οι περιοχές που σχετίζονται με το κελάηδισμα. Τα αρσενικά κελαηδούν πολύ ενώ τα θηλυκά λίγο ή καθόλου.

Η ικανότητα αυτή ελέγχεται από 6 διαφορετικούς πυρήνες του εγκεφάλου .

Στα αρσενικά πουλιά, οι πυρήνες αυτοί είναι σημαντικά μεγαλύτεροι από τους αντίστοιχους των θηλυκών, ενώ σε ορισμένα είδη πουλιών , όπως τα zebra finches, ορισμένοι πυρήνες απουσιάζουν (area X). (Arnold 1980, Konishi and Akutagawa 1985).



Ορμονικός έλεγχος του έμμηνου κύκλου



Αναπαραγωγικός κύκλος της γυναίκας

Οι ορμόνες ρυθμίζουν τον ωθητικό και τον έμμηνο κύκλο της γυναίκας, προετοιμάζοντας το ενδομήτριο να δεχτεί το γονιμοποιημένο ωάριο.

