RAZVOJ POLA

Aleksandar M. Trbović¹

¹ Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Sažetak

Razvoj pola je složen proces koji je određen delikatnom ravnotežom aktivnosti pro-muških gena i pro-ženskih gena. Prisustvo ili odsustvo gena sry je ključni činilac koji određuje pol ploda. Zavisno od načina određivanja, razlikuje se genetski, hromozomski, gonadski, i fenotipski pol. Rad reproduktivnog sistema zavisi od uzrasta pojedinca, a određeni poremećaji razvoja pola mogu imati i psihološku crtu. Lečenje se primenjuje prema izboru osobe što uključuje i prepoznavanje međupolnog stanja kao životnog opredeljenja.

Seksualno nasuprot aseksualnom razmnožavanju

Pretpostavlja se da je prvo nastalo aseksualno razmnožavanje, a da se potom razvilo seksualno razmnožavanje. Aseksualno razmnožavanje, i pored veće efikasnosti, nije potislo seksualno razmnožavanje. Postoji više pretpostavki koje objašnjavaju prednosti seksualnog razmnožavanja i koje ne da nisu međusobno isključive nego se i nadopunjuju.

Glavna pretpostavka je da seksualno razmnožavanje pruža otpornost zarazama [1]. S obzirom na to da se okolina stalno menja (preslagivanje gena kod virusa, vodoravan prenos gena kod bakterija, genetska rekombinacija kod eukariota), bivati nepromenjen znači zaostajati za okruženjem i shodno tome biti više podložan raznim zarazama. Seksualno razmnožavanje je pogotovo važno u okruženju koje se brže menja od jedinke, jer omogućava toj jedinki, pored npr. genetske rekombinacije koju poseduje, i dodatno mešanje gena s istom jedinkom različitog pola. Na taj način se povećava raznovrsnost unutar populacije i otpornost na zaraze unutar te iste populacije. Ovde je važno naglasiti da se selekcija i evolucija odvija na nivou gena, a ne na nivou jedinke [2], te se zato govori o populaciji. Seksualno razmnožavanje omogućava populaciji da održava široku bazu genetskih rešenja i da se bez potrebe za mutacijom prilagodi promenama okoline unutar zahvaćene generacije. Monoklone aseksualne populacije ne mogu tom brzinom, unutar jedne generacije i bez mutacija da se prilagode promenama okoline.

Abstract

Sex development is a complex process that is regulated by a delicate balance of activity of pro-male and pro-female genes. Presence or absence of the sry gene is a key factor that determines the developing embryo's sex. Depending on how the sex is determined, one may distinguish genetic, chromosomal, gonadal, and phenotypic sex. The function of the reproductive system depends on the person's age, and some disturbance of sex development may have a psychological feature. Therapy depends on a person's choice and includes recognition of intersex condition as a life choice.

Shodno tome, populacije koje se razmnožavaju seksualno mnogo su otpornije na zaraze od aseksualno razmnožavanih populacija, koje čitave mogu biti izbrisane infekcijom jednim patogenom na koji nisu otporne s obzirom na to da su sve jedinke unutar te populacije iste.

Druga pretpostavka prednosti seksualnog razmnožavanja je odstranjivanje štetnih mutacija iz populacije [3, 4]. Kod populacija koje se aseksualno razmnožavaju ravnopravno se održavaju i dalje, na nove generacije, prenose i korisne i štetne mutacije. U populaciji koja se seksualno razmnožava dolazi do mešanja roditeljskih gena, te kod njihovog potomstva postoji mogućnost uparivanja i dva dobra gena, a ne samo ravnopravnog prenošenja poželjnih i nepoželjnih mutacija. Na taj način, vremenom, štetne mutacije bivaju odstranjene iz populacije. Seksualnim razmnožavanjem se smanjuje broj genetskih nepoželjnih mutacija u populaciji što, između ostalog, dovodi do povećanja otpornosti populacije na uticaje iz okoline i ublažavanja procesa starenja [5]. Postupak smanjenja nepoželjnih mutacija u populaciji ponovljen kroz niz generacija naziva se evolucija.

Ukupno uzevši, seksualno razmnožavanje povećava broj genetskih varijacija kod potomstva i istovremeno omogućava odstranjivanje nepoželjnih mutacija iz populacije. Prednost seksualnog razmnožavanja leži u činjenici da ono pruža populaciji mogućnost kvalitetnijeg života u većem broju različitih mesta i okruženja.

Različitosti polnog razvoja

Da bi se populacija seksualno raznožavala, potrebno je postojanje pola. Međutim, pol se ne razvija na isti način kod svih vrsta, a seksualno razmnožavanje se često razlikuje i među vrstama. Na primer, kod određenih biljaka, kao što je uskršnji ljiljan [6], grašak, ili sunco-kret [7], moguća je i samooplodnja i unakrsna oplodnja. Specifičnosti pola i razmnožavanja, kako u biljnom tako i u životinjskom svetu, predstavlja problem za proučavanje razvoja pola kod ljudi zbog čestog nedostatka odgovarajućeg eksperimentalnog modela. Dodatna poteškoća je činjenica da mnogi mehanizmi koji su prisutni kod ljudi i za koje pretpostavljamo da se na isti način ponašaju kod drugih vrsta, nije tačna. Na primer, kod kornjača temperatura inkubacije jaja određuje pol budućeg mladunčeta [8, 9]. Dodatnu raznolikost u razvoju pola vidimo kod sasa (narandžasti i beli žarnjak) koje se rađaju kao muško da bi se kasnije tokom života razvile u žensko [10, 11]. Suprotan proces je prisutan kod određenih riba koralnih grebena koje se rađaju kao žensko da bi potom postale muško [12, 13]. A riba grgeč je pravi hermafrodit, jer njen pol zavisi od društvenog okruženja [10, 14]. Ako u jatu ima više muških riba, grgeč prelazi u žensko i obratno. Taj postupak može da ponovi nekoliko puta u toku života i na taj način povećava mogućnost svog razmnožavanja. Mnoge vrste puževa su takođe pravi hermafroditi [15, 16]. A kad govorimo o razmnožavanju, partenogeneza (samokloniranje višćelijskog organizma je normalan način razmnožavanja kod guštera bičastog repa, čija se čitava populacija sastoji samo od ženki [17, 18, 19].

Razvoj pola je manje više ujednačen kod sisara, tako da oni, bez obzira na moguće specifičnosti među vrstama, često služe kao modeli razvoja pola u ljudi. Ovde

prvenstveno mislim na mišje modele kod kojih je neki gen izbačen (*knock-out gene*) ili dodat (*gene overexpression*). Naravno, genetske i druge analize pacijenata koji se obrate za pomoć služe u razumevanju razvoja pola i nastanka određenih međupolnih stanja.

Pristupi shvatanju pola

U mnogim slučajevima određivanje pola je zakonski neuređeno pitanje. Usled neujednačenog određivanja različita su i shvatanja pola, te zbog toga u određenim situacijama dolazi do razmimoilaženja između tradicionalnog društvenog shvatanja pola i novog naučnog shvatanja pola. Tradicionalno shvatanje se temelji na veri, filozofiji, kulturi, zakonodavstvu i drugim društvenim vrednostima koje sve zajedno čine osnovu određene tradicije i društva. Međutim, različita društva imaju različite tradicije, te shodno tome različito shvataju ili određuju brak, smrtnu kaznu, prihvatljive seksualne odnose itd. To razmimoilaženje leži u osnovi mnogih nesporazuma. Preovladavajući društveni pristup se temelji na binarnom modelu koji razlikuje dva pola, muški i ženski, i oni se međusobno privlače. Ovaj stav je većinski podržan putem obrazovanja, vere i zakona. U osnovi ovog shvatanja pola leži razlikovanje na osnovu prisustva semenika ili jajnika (gonadski ili hormonski pol) i penisa ili vagine (fenotipski pol). Drugim rečima muškarac je određen imanjem penisa i semenika, a žena imanjem vagine i jajnika. Fenotipski pol se koristi kao polazna tačka za određivanje nečijeg ponašanja kao heteroseksualnog, homoseksualnog ili biseksualnog.

Biološki pristup se temelji na naučnim dokazima nezavisnim od oblika društvenog uređenja i ne predstavlja neophodno većinsko mišljenje u samom društvu. Biološki pristup razlikuje više oblika ljudske seksualnosti,

Tabela 1. Određivanje pola.

Određivanje pola	
Genetski pol	prisustvo ili odsustvo gena sry
Hromozomski pol	XX, XY, X0, XXY,...
Gonadski ili hormonski pol	testis, jajnik
Fenotipski pol	penis, vagina
Seksualno ponašanje	heteroseksualno, biseksualno, homoseksualno, asexualno (osobu ne privlači niti jedan pol), transvestit (seksualno se uzbuđuje oblačeći odeću suprotnog pola), fleksiseksualizam (po potrebi savitljiva seksualnosti)
Polno izjašnjavanje	muško, žensko, transseksualno (muškarac zarobljen u telu žene ili obratno), međupolno (i muško i žensko istovremeno, ni muško ni žensko)

i shodno tome, samo određivanje pola je složenije (**Tabela 1**). Biološkom pristupu je mnogo bliže shvatanje pola kao spektra različitih stanja nego razlikovanju pola na osnovu binarnog modela [20].

Složenost poremećaja razvoja pola

Razvoj pola je složen, dugotrajan i još uvek delimično neshvaćen proces u kojem mnogi poremećaji polnog razvoja potiču od nefunkcionalnih gena i drugih hromozomskih promena. Zavisno od uzrasta osobe polni poremećaji se mogu različito ispoljiti, te tako iste genotipske promene mogu dovesti do različitih fenotipskih poremećaja pola. Različiti genotipovi, takođe, mogu dati iste ili različite fenotipove. Povrh svega, određeni poremećaji pola mogu imati psihološku crtu. Bitno je napomenuti da poremećaji pola mogu nastati i nakon završetka razvoja, da pol nije nepromenljiv i da do polnih promena, zbog organske osnove, može doći i u odraslih jedinki [21, 22]. Učestalost poremećaja pola varira od 1 slučaja na 66 osoba kada je reč o kasnonastupajućoj adrenalnoj hiperplaziji, preko npr. 1 slučaja na 6000 porođaja kod vaginalne ageneze, pa sve do 1 slučaja na 150000 porođaja kada je reč o potpunoj gonadalnoj agenezi [23]. Grana medicine koja se primarno bavi poremećajima pola je reproduktivna endokrinologija. Međutim, s obzirom na to da su poremećaji pola najčešće složeni, u dijagnostiku i lečenje su uključeni multidisciplinarni timovi koji se sastoje od genetičara, pedijatar, radiologa, hirurga, endokrinologa, ginekologa, urologa, psihijatar.

Razvoj pola

Pol se razvija iz urogenitalnog nabora koji se nalazi u plodu, dok se polne (germinativne) ćelije u početku nalaze van tela u žumančanoj kesi [24, 25]. Polne ćelije seobom, koja je pospešena određenim činiocima [ćelije seobom, koja je pospešena određenim činiocima [Steel factor, Leukemia inhibitory factor (LIF)], dolaze u urogenitalni nabor [26, 27]. Važno je napomenuti da polne ćelije ne utiču na razvoj budućih muških ili ženskih gonada. Suprotno tome, signal iz gonada određuje da li će polna ćelija biti spermatogonija ili oogonija [25, 27]. Urogenitalni nabor se dalje razvija tako što daje osnovu za mokraćni sistem i za genitalni nabor koji čine bipotencijalne gonade. Urogenitalni nabor pod uticajem kaskade gena (wt-1, sf-1 i dr.) [27, 28, 29, 30, 31] prelazi u jasno određene bipotencijalne gonade u petoj sedmici embrionalnog razvoja. Poremećaji u delovanju ovih gena mogu dovesti do poremećaja razvoja pola. Embriološki, gonade se razvijaju iz mezoderma, i to iz intermedijernog mezonefros [24]. Mezonefros se sastoji od Volfvog (Wolf) mezonefroskog i Milerovog (Müller) paramezonefroskog kanala. Milerov kanal je embriološka osnova za razvoj ženskih polnih organa [32], a Volfvog za razvoj muških polnih organa [33] (**Tabela 2**). Za razvoj muškog pola je, između ostalog, potrebno da dođe do regresije Milerovog kanala, a za razvoj ženskog pola da ne dođe do učvršćivanja Volfvog kanala. Bipotencijalne gonade se razvijaju u semenik ili jajnik u šestoj sedmici embrionalnog razvoja (**Tabela 3**)

Tabela 2. Mezonefros.

Bipotencijalne gonade	
kanal	razvijaju se:
Milerov	jajovodi, materica, grlić materice, i gornja trećina vagine
Volfvog	vaz deferens, pasemenik, i semena kesica

Tabela 3. Organizacija gonada.

Organizacija gonada	
Potporne ćelije	Sertoli (kod muških), granuloza (kod ženskih)
Steroidogene ćelije	Lajdig (kod muških), teka (kod ženskih)
Vezivne ćelije	miodne ćelije i semena vrpca kod muških, stromalne ćelije kod ženskih
Polne ćelije	semenoglavci, jajašca

Razvoj semenika je aktivan proces koji je podešen kaskadom gena (sry, sox9 i dr.) na čijem vrhu se nalazi gen sry [34, 35]. Poremećaji kod ovih gena, takođe, dovode do poremećaja razvoja pola. Prisustvo ili odsustvo gena sry je ključni činilac koji određuje da li će plod biti muškog ili ženskog pola. Za razliku od semenika, razvoj jajnika je, prema sadašnjem shvatanju, manje aktivan proces. Međutim, i za normalan razvoj jajnika je potrebna aktivnost određenih gena kao što su Dax1 [36], Wnt4 [37] i RSPO1 [38]. Za razvoj muškog pola potrebno je da Sertolijeve ćelije iz semenika luče antimilerov hormon (AMH, još zvan Milerova inhibitorna supstanca - MIS) [39, 40, 41] koji uzrokuje povlačenje (regresiju) Milerovog kanala, dok istovremeno Lajdigove (Leydig) ćelije treba da luče androgene koji dovode do učvršćivanja Volfvog kanala (putem testosterona i androstendiona) i razvoja spoljnih genitalija (pomoću antimilerov hormon (AMH, još zvan Milerova inhibitorna supstanca - MIS) [39, 40, 41] koji uzrokuje povlačenje (regresiju) Milerovog kanala, dok istovremeno Lajdigove (Leydig) ćelije treba da luče androgene koji dovode do učvršćivanja Volfvog kanala (putem testosterona i androstendiona) i razvoja spoljnih genitalija (pomoću dihidrotestosterona) [42] (Slika 1).

Poremećaj razvoja pola

Razvoj pola je podešen delikatnom ravnotežom između aktivnosti pro-muških gena (Sry, Sox9) i pro-žen- skih gena (WNT/ β -catenin signaling) [43]. Poremećaji u tim genima, kao i u enzimima koji podešavaju nastanak polnih hormona, ili poremećaji u samim hormonima, odnosno njihovim receptorima, dovodi do poremećaja razvoja pola. U poremećaj pola usled ovakvih promena ubraja se, na primer, sindrom neosetljivosti na androge- ne (stari naziv je testikularna feminizacija) [44, 45] koja nastaje zbog nefunkcionalnog androgenog receptora. To za posledicu ima da osoba (46 XY), koja treba da se razvi- je u muško, u stvari ima ženske spoljašnje genitalije. Do

iste ili slične kliničke slike može dovesti i neaktivan enzi- ma 5 α -reduktaza tipa 2 [46] koji normalno pretvara te- stosteron u dihidrotestosteron. Osoba koja ima neaktivnu 5 α -reduktazu razvija spoljne ženske genitalije iako je hro- mozomski (46 XY) i genetski (sry pozitivna) muškarac.

Dodatnu poteškoću u određivanje pola unosi na- čin na koji se pol određuje, pa tako razlikujemo genetski pol (gen sry), hromozomski pol (XY, XX), gonadski pol (semenik, jajnici), fenotipski pol (penis, vagina) (Tabela 1). Muškarac se obično poistovećuje sa penisom i seme- nicima, a žena sa vaginom i jajnicima. Poteškoća dvojnog određivanja pola na osnovu istovremenog prisustva go- nada i odgovarajućeg im fenotipa leži u činjenici da se ta dva parametra ne moraju poklopiti (Tabela 4). Ako osoba ima penis i jajnike govorimo o ženskom pseudoherma- froditu (ženski lažni dvopolac). Ako su prisutni semenici i vagina osoba je muški pseudohermafrodit (muški lažni dvopolac), dok istovremno prisustvo i semenika i jajni- ka osobu označava kao pravog hermafrodita ili dvopolca. Na sličnu poteškoću nailazimo i kod genetskog odnosno hromozomskog određivanja pola. Prisustvo gena sry (koji se nalazi na Y hromozomu) je dovoljno da se osoba ge- netski odredi kao muškarac. Međutim, ako je proteinski proizvod gena sry neaktivan (npr. zbog mutacije) onda je dotična osoba fenotipski žena iako je u genetskom smislu muškarac. Isto važi i za određivanje pola na osnovu hro- mozoma; tako, ako je došlo do translokacije DNK kojom je gen sry prebačen sa Y hromozoma na X hromozom, onda je u narednom pokolenju moguća kombinacija - a) osoba 46 XY bez gena sry je hromozomski muškarac, ali fenotipski žena, ili b) osoba XX koja ima gen sry. Ova osoba je hromozomski žena, a fenotip mogu biti svi oblici od muškog do ženskog. U ovom slučaju fenotip zavisi od novog mesta na X hromozomu na kojem se nalazi gen sry s obzirom da to mesto određuje stepen njegovog ispolja- vanja.

Tabela 4. Određivanje pola na osnovu gonada i fenotipa.

Gonadski + fenotipski pol	
muško	ima penis i testise
žensko	ima vaginu i jajnike
herm (pravi hermafrodit ili dvopolac)	ima testise i jajnike
merm (muški pseudohermafrodit)	ima testise i delove ženskih genitalija
ferm (ženski pseudohermafrodit)	ima jajnike i delove muških genitalija

Razvoj pola kod sisara

Slika 1. Razvoj pola kod sisara.

5αRD2 - 5α-reduktaza tipa 2; 17β-HSD3 - 17β-hidroksisteroid dehidrogenaze tip 3; A- androstendion; AMH - antimilerov hormon; AR - androgeni receptor; DHT - dihidrotestosteron; LHR - receptor za luteinizirajući hormon; T - testosteron

Hromozomsko određivanje pola može biti još više zbunjujuće u slučaju kada je došlo do nejednake raspodele hromozoma ili do nastanka himere. Nejednaka raspodela hromozoma između ćelija koje se dele može, između ostalog, dovesti do Tarnerovog (Turner), (XO) ili Klinefelterovog (XXY) sindroma. Nerazdvajanje hromozoma mejozizavremegametogeneze dovodi do nastanka XY semenoglavaca (spermatozoida) i XX jajašaca umesto semenoglavaca i jajašaca sa samo jednim X ili Y hromozomom. U slučaju oplodnje XX jajašaca s Y semenoglavcem ili oplodnje X jajašaca s XY semenoglavcem dolazi do stanja XXY. A ako se takav plod podeli pre 14. dana intruterinog razvoja i potom dođe do postzigotnog gubitka Y hromozoma u ćelijama jednog od dva embriona, onda nastaju identični blizanci različitog pola [47]. Kod nastanka himere dolazi do spajanja dva embriona u jedan embrion. A ako su ta dva embriona imala različiti pol, onda se himera sastoji od dve vrste ćelija od kojih jedne imaju XX hromosome, a druge XY hromosome. Takođe, postoji i mikrohimerizam kod muške dece [48], kao i kod majki koje su rodile mušku decu [49]. Mikrohimerizam označava prisustvo majčinih matičnih ćelija u dečaku, odnosno sinovljevih ćelija u telu majke. Značaj muških ćelija u telu majke i ženskih ćelija u telu sina nije u potpunosti shvaćen.

Složenost poremećaja razvoja pola se dobro vidi i na primeru kongenitalne adrenalne hiperplazije [50, 51] gde dolazi do porasta virilizirajućih hormona tokom razvoja *in utero*. Očigledno je da će takvo stanje dovesti do različitog ispoljavanja kod muškog, odnosno ženskog ploda. Klinička slika zavisi i od toga koji su enzimi zahvaćeni (21 α - ili 11 β -hidroksilaza odnosno 3 β -hidroksisteroid dehidrogenaza), kao i od stepena blokade. I dok npr. nedostatak enzima 21 α -hidroksilaze ili 11 β -hidroksilaze kod ženske dece dovodi do nejasnih genitalija zbog viška androgena, blaži oblik blokade 21 α -hidroksilaze će se ispoljiti tek kod odrasle žene i to u vidu blagog virilizma, neredovne menstruacije i moguće poteškoće s plodnošću.

Poremećaj u dejstvu AMH uzrokuje sindrom postojećeg Milerovog kanala (46 XY muškarac) [52] s matericom i jajovodima, kriptorhizmom i preponskim uklještenjem (ingvinalna hernija). U poremećaje razvoja pola između ostalog ubrajaju se i progestinom podstaknuta virilizacija, hipospadijaza, epispadijaza, nespušteni semenici, nedostatak 5 α -reduktaze, Klinefelterov sindrom, Tarnerov sindrom, afalija (agenezija penisa), klitoromegalija, mikropenis, Svajerov (Swyer) sindrom, nedostatak 17 β -hidroksisteroid dehidrogenaze, itd. Ako se u poremećaje razvoja pola ubroje i stanja, do kojih između ostalog može doći i zbog poremećaja u razvoju, poput niskog broja spermatozoida u ejakulatu, policističnih jajnika, prevremenog otkazivanje jajnika i dr,

onda poremećaji razvoja pola mogu imati učestalost i do 1 slučaj na 100 osoba [53].

Poremećaji razvoja pola je naziv koji pokriva prave hermafrodite, muške pseudohermafrodite, ženske pseudohermafrodite, i ostala međupolna stanja. Lečenje se primenjuje prema izboru osobe što uključuje i prepoznavanje međupolnog stanja kao životnog opredeljenja.

Poremećaji i promene pola po završetku razvoja

Normalan rad reproduktivnog sistema zavisi od uzrasta pojedinca i razlikuje se između male dece, dece u pubertetu, odraslih, odraslih u klimakterijumu, i reproduktivno starije populacije u postmenopauzi. Kod žena u reproduktivnom dobu dodatno se izdvajaju stanja trudnoće i dojenja. U svakom od navedenih stanja može doći do poremećaja, a zbog složene regulacije reproduktivnog sistema (nadbubrežna žlezda, hipofiza, gonade) uzrok istog poremećaja može imati različito poreklo. Na primer, uzrok primarne amenoreje može biti razvojni (anomalije odvodnog sistema) [54], ali i Savidžov (Savage) sindrom (jajnici neosetljivi na gonadotropine) [55], baš kao i središnji poremećaj (hipogonadotropni hipogonadizam) [56]. Primer da se na pol može i postnatalno uticati i da do promena polnih ćelija može doći i u odraslih jedinki, možda se najbolje vidi u slučaju gena *Foxl2* i *Dmrt1*. Delecija *Foxl2* gena uzrokuje u jajnicima odrasle jedinke prebacivanja granuloza ćelija u Sertolijeve ćelije s posledičnim preobražajem teka ćelija u Lajdigove ćelije [21]. Suprotan proces promene muških Sertolijevih ćelija u ženske granuloza ćelije događa se pri gubitku gena *Dmrt1* [22].

Pitanje plodnosti je zasebno stanje koje čak ne mora u osnovi imati nikakav organski poremećaj kod jedinki, ali može biti prisutna međusobna nepodudarnost (npr. Rh grupe) ili psihička komponenta (npr. erekcija kod muškaraca). Poremećaji reprodukcije mogu biti i posledica nekih drugih oboljenja. Na primer, kod Kušingovog (Cushing) sindroma [57] dolazi do povišenja kortizola, ali i androgena koji su međuproizvod i koji kod žena uzrokuju hirzutizam, akne i neredovne menstruacije. Drugi primer organskog oboljenja koji nije neposredno vezan za reprodukciju, a dovodi do poremećaja plodnosti je oboljenje štitaste žlezde. TRH otpušten iz hipotalamusa u prednjem režnju hipofize (adenohipofiza) dovodi do istovremenog otpuštanja dva hormona: tiotropina (tireostimulišući hormon, TSH) i prolaktina. TSH deluje na štitastu žlezdu koja proizvodi hormone trijodotironin (T3) i tiroksin (T4). Lučenje TRH i TSH podešeno je negativnom povratnom spregom od strane tiroksina. Poremećaji štitaste žlezde dovode do povećanja

nja ili smanjenja TRH i TSH. U slučaju hipotiroidizma, dolazi do pojačanog lučenja TRH koji podstiče otpuštanje TSH, ali i otpuštanje prolaktina. Prolaktin je normalno povećan za vreme dojenja, a proces dojenja usklađuje druge hormone s mogućom plodnošću tako što sputava FSH i GnRH i time sprečava sazrevanje jajašca i ovulaciju. Povećanje TRH kod određenih bolesti štitaste žlezde uzrokuje povećanje prolaktina što dovodi do izostanka ovulacije i poremećaja menstrualnog ciklusa.

Značaj psihičke komponente kod vlastitog doživljaja pola vidi se u slučaju transseksualnosti. Transseksualna osoba se oseća kao žena zarobljena u telu muškarca ili muškarac zarobljen u telu žene [58]. Te osobe često traže da im se hirurškim zahvatom promeni pol [59, 60]. Beograd je trenutno jedan od vodećih svetskih centara za tu vrstu medicinskih zahvata.

Literatura

- Hamilton WD, Axelrod R, Tanese R. Sexual reproduction as an adaptation to resist parasites. *Proc Nat Acad Sci USA*. 1990 May; 87(9):3566–73.
- Dawkins R. *The selfish genes*. Oxford: Oxford University Press; 2006.
- Muller HJ. The relation of recombination to mutational advance. *Mutat Res*. 1964 May; 106: 2–9.
- Felsenstein J. The evolutionary advantage of recombination. *Genetics*. 1974 Oct; 78(2):737–756.
- Escobar JS, Jarne P, Charmantier A, David P. Outbreeding alleviates senescence in hermaphroditic snails as expected from the mutation-accumulation theory. *Curr Biol*. 2008 Jun 24; 18(12):906–10.
- Spanjers AW. Bioelectric potential changes in the style of *Lilium longiflorum* Thunb. after self- and cross-pollination of the stigma. *Planta*. 1981 Oct; 153(1):1–5.
- Diffen: Cross Pollination vs. Self Pollination [Internet]. [Pristupljeno 15.05.2015.] Dostupno na: http://www.diffen.com/difference/Cross_Pollination_vs_Self_Pollination
- Bull JJ, Vogt RC. Temperature-sensitive periods of sex determination in Emydid turtles. *J Exp Zool*. 1981 Dec; 218(3):435–40.
- Zaborski P, Dorizzi M, Pieau C. Temperature-dependent gonadal differentiation in the turtle *Emys orbicularis* concordance between sexual phenotype and serological H-Y antigen expression at threshold temperature. *Differentiation*. 1988 Jun; 38(1):17–20.
- Crews D. Animal Sexuality. *Sci Am*. 1994 Jan; 270(1):109–14
- Shapiro DY. Sex-changing fish as a manipulable system for the study of the determination, differentiation, and stability of sex in vertebrates. *J Exp Zool Suppl*. 1990; 4:132–6.
- Shapiro DY, Boulon RH Jr. The influence of females on the initiation of female-to-male sex change in a coral reef fish. *Horm Behav*. 1982 Mar; 16(1):66–75.
- Pechan P, Shapiro DY, Tracey M. Increased H-Y antigen levels associated with behaviorally induced, female-to-male sex reversal in a coral-reef fish. *Differentiation*. 1986; 31(2):106–10.
- Demski LS, Dulka JG. Thalamic stimulation evokes sex-color change and gamete release in a vertebrate hermaphrodite. *Experientia*. 1986 Dec 1;42(11-12):1285–7.
- Beese K, Beier K, Baur B. Coevolution of male and female reproductive traits in a simultaneously hermaphroditic land snail. *J Evol Biol*. 2006 Mar; 19(2):410–8.
- Koene JM1, Schulenburg H. Shooting darts: co-evolution and counter-adaptation in hermaphroditic snails. *BMC Evol Biol*. 2005; 5:25.
- Crews D, Grassman M, Lindzey J. Behavioral facilitation of reproduction in sexual and unisexual whiptail lizards. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1986; 83(24):9547–50.
- Grassman M, Crews D. Ovarian and adrenal function in the parthenogenetic whiptail lizard *Cnemidophorus uniparens* in the field and laboratory. *Gen Comp Endocrinol*. 1989; 76(3):444–50.
- Hartman V, Crews D. Sociosexual stimuli affect ER- and PR-mRNA abundance in the hypothalamus of all-female whiptail lizards. *Brain Res*. 1996; 741(1-2):344–7.
- Ainsworth C. Sex redefined. *Nature*. 2015; 518(7539):288–91.
- Uhlenhaut NH, Jakob S, Anlag K, Eisenberger T, Sekido R, Kress J, et al. Somatic sex reprogramming of adult ovaries to testes by FOXL2 ablation. *Cell*. 2009; 139(6):1130–42.
- Matson CK, Murphy MW, Sarver AL, Griswold MD, Bardwell VJ, Zarkower D. DMRT1 prevents female reprogramming in the postnatal mammalian testis. *Nature*. 2011; 476(7358):101–4.
- Blackless M, Charuvastra A, Derrtyck A, Fausto-Sterling A, Lauzanne K, Lee E. How sexually dimorphic are we? Review and synthesis. *Am J Hum Biol*. 2000 Mar; 12(2):151–166
- Sadler TW. *Langman's Medical Embryology*. Baltimore-Philadelphia-HongKong-London-Munich-Sydney-Tokyo: Williams & Wilkins; 1990.
- Byskov AG. Differentiation of mammalian embryonic gonad. *Physiol Rev*. 1986 Jan;66(1):71–117.
- Besmer P1, Manova K, Duttlinger R, Huang EJ, Packer A, Gyssler C, et al. The kit-ligand (steel factor) and its receptor c-kit/W: pleiotropic roles in gametogenesis and melanogenesis. *Dev Suppl*. 1993:125–37.
- Trbovich AM. Identification of Nuclease-Activating Activity in Chromatin Degradation During Ovarian Granulosa Cell Apoptosis [PhD thesis]. Boston, Massachusetts, USA; 2000.
- Ingraham HA, Lala DS, Ikeda Y, Luo X, Shen WH, Nachtigal MW, et al. The nuclear receptor steroidogenic factor 1 acts at multiple levels of the reproductive axis. *Genes Dev*. 1994 Oct 1; 8(19):2302–12.
- Swain A, Lovell-Badge R. Mammalian sex determination: a molecular drama. *Genes Dev*. 1999 Apr 1;13(7):755–67.
- Pelletier J, Bruening W, Kashtan CE, Mauer SM, Manivel JC, Striegel JE, et al. Germline mutations in the Wilms' tumor suppressor gene are associated with abnormal urogenital development in Denys-Drash syndrome. *Cell*. 1991 Oct 18; 67(2):437–47.
- Barboux S, Niaudet P, Gubler MC, Grünfeld JP, Jaubert F, Kuttann F, et al. Donor splice-site mutations in WT1 are responsible for Frasier syndrome. *Nat Genet*. 1997 Dec; 17(4):467–70.

32. Wilson JD, Griffin JE, George FW, Leshin M. The endocrine control of male phenotypic development. *Aust J Biol Sci.* 1983;36(2):101-28.
33. Gustafson ML, Donahoe PK. Male sex determination: current concepts of male sexual differentiation. *Annu Rev Med.* 1994; 45:505-24.
34. Sinclair AH, Berta P, Palmer MS, Hawkins JR, Griffiths BL, Smith MJ, et al. A gene from the human sex-determining region encodes a protein with homology to a conserved DNA-binding motif. *Nature.* 1990; 346(6281):240-4.
35. Harley VR, Jackson DI, Hextall PJ, Hawkins JR, Berkovitz-GD, Sockanathan S, et al. DNA binding activity of recombinant SRY from normal males and XY females. *Science.* 1992; 255(5043):453-6.
36. Swain A, Narvaez V, Burgoyne P, Camerino G, Lovell-Badge R. Dax1 antagonizes Sry action in mammalian sex determination. *Nature.* 1998 Feb 19; 391(6669):761-7.
37. Vainio S, Heikkilä M, Kispert A, Chin N, McMahon AP. Female development in mammals is regulated by Wnt-4 signalling. *Nature.* 1999 Feb 4;397(6718):405-9.
38. Tomaselli S, Megiorni F, Lin L, Mazzilli MC, Gerrelli D, Majore S, et al. Human RSPO1/R-spondin1 is expressed during early ovary development and augments β -catenin signaling. *PLoS One.* 2011 Jan 28; 6(1):e16366.
39. Lee MM, Donahoe PK. Mullerian inhibiting substance: a gonadal hormone with multiple functions. *Endocr Rev.* 1993 Apr; 14(2):152-64.
40. Lane AH, Donahoe PK. New insights into Mullerian inhibiting substance and its mechanism of action. *J Endocrinol.* 1998 Jul; 158(1):1-6.
41. Trbovich AM, Sluss PM, Laurich VM, O'Neill FH, MacLaughlin DT, Donahoe PK, et al. Müllerian Inhibiting Substance lowers testosterone in luteinizing hormone-stimulated rodents. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001 Mar 13; 98(6):3393-7.
42. Haqq CM, Donahoe PK. Regulation of sexual dimorphism in mammals. *Physiol Rev.* 1998 Jan;78(1):1-33.
43. Van der Horst PH, Wang Y, van der Zee M, Burger CW, Blok LJ. Interaction between sex hormones and WNT/ β -catenin in signal transduction in endometrial physiology and disease. *Mol Cell Endocrinol.* 2012 Jul 25; 358(2):176-84.
44. Tadokoro-Cuccaro R, Hughes IA. Androgen insensitivity syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2014 Dec; 21(6):499-503.
45. Zhao W, Yin J, Yang Z, Xie J, Zhang Y, Xu W, et al. Meta-analysis of Androgen Insensitivity in Preoperative Hormone Therapy in Hypospadias. *Urology.* 2015 May; 85(5):1166-72.
46. Berra M, Williams EL, Muron B, Creighton SM, Honour JW, Rumsby G, et al. Recognition of 5 α -reductase 2 deficiency in an adult female 46XY DSD clinic. *Eur J Endocrinol.* 2011 Jun; 164(6):1019-25.
47. Tachon G, Lefort G, Puechberty J, Schneider A, Jeandel C, Boulot P, et al. Discordant sex in monozygotic XXY/XX twins: a case report. *Hum Reprod.* 2014 Dec; 29(12):2814-20.
48. Maloney S, Smith A, Furst DE, Myerson D, Rupert K, Evans PC, et al. Microchimerism of maternal origin persists into adult life. *J Clin Invest.* 1999 Jul;104(1):41-7.
49. Bianchi DW, Zickwolf GK, Weil GJ, Sylvester S, DeMaria MA. Male fetal progenitor cells persist in maternal blood for as long as 27 years postpartum. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1996 Jan 23;93(2):705-8.
50. Reichman DE, White PC, New MI, Rosenwaks Z. Fertility in patients with congenital adrenal hyperplasia. *Fertil Steril.* 2014 Feb;101(2):301-9.
51. Witchel SF, Azziz R. Congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2011 Jun;24(3):116-26.
52. Salehi P, Koh CJ, Pitukcheewanont P, Trinh L, Daniels M, Geffner M. Persistent Müllerian duct syndrome: 8 new cases in Southern California and a review of the literature. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2012 Dec-2013 Jan;10(2):227-33.
53. Arboleda VA, Sandberg DE, Vilain E. DSDs: genetics, underlying pathologies and psychosexual differentiation. *Nat Rev Endocrinol.* 2014 Oct;10(10):603-15.
54. Marsh CA, Grimstad FW. Primary amenorrhea: diagnosis and management. *Obstet Gynecol Surv.* 2014 Oct;69(10):603-12.
55. Koumantakis E, Matalliotakis I, Livas V, Neonaki M, Papavasiliou E. Gonadotrophin-resistant ovary syndrome (Savage syndrome). *J Obstet Gynaecol.* 1997 Mar;17(2):208.
56. Layman LC. The genetic basis of female reproductive disorders: etiology and clinical testing. *Mol Cell Endocrinol.* 2013 May 6;370(1-2):138-48.
57. Raff H, Sharma ST, Nieman LK. Physiological basis for the etiology, diagnosis, and treatment of adrenal disorders: Cushing's syndrome, adrenal insufficiency, and congenital adrenal hyperplasia. *Compr Physiol.* 2014 Apr;4(2):739-69.
58. Gooren L. The biology of human psychosexual differentiation. *Horm Behav.* 2006 Nov;50(4):589-601.
59. Perovic S, DjinoVIC R. Genitoplasty in male-to-female transsexuals. *Curr Opin Urol.* 2009 Nov;19(6):571-6.
60. Bizic M, Kojovic V, Duisin D, Stanojevic D, Vujovic S, Milosevic A, Korac G, Djordjevic ML. An overview of neovaginal reconstruction options in male to female transsexuals. *Sci world J* 2014;2014:638919.