

مکانیسم های سلولی و مولکولی تمایز جنسی در سیستم عصبی پستانداران

چکیده

دانشمندان علوم اعصاب به احتمال زیاد در سال های نزدیک به کشف تفاوت های جنسی جدید نائل می آیند که توسط موسسه بین المللی سلامت اولیه مشتمل بر هر دو جنس در مطالعات بالینی ایجاد شده است. این مقاله مروری دانش رایج مکانیسم سلولی و مولکولی با تاکید بر تفاوت های جنسی در سیستم عصبی پستانداران را بر پایه ی کارهای اولیه بر روی جوندگان خلاصه میکند. مکانیسم های سلولی شامل تولید نرون neurogenesis، مهاجرت، تمایز شیمیایی و ریخت شناسی فنوتیپ سلول و مرگ سلولی را آزمایش میکند. در سطح مولکولی، ما نقش های در حال تغییر برای اپی ژنتیک، مکمل کروموزوم جنسی، سیستم ایمنی و مسیرهای تازه شناخته شده ی علامت دهی را بحث میکنیم. ما یافته های اخیر بر عملکرد محیط، همچنین مطالعات گسترده ی ژنوم با برخی نتایج متعجب کننده را مرور میکنیم که گاهی ما را مجبور میکند تا مدل های مورد استفاده از تمایز جنسی را دوباره مورد بررسی قرار دهیم. ما با اشاره به جهت گیری آینده، شامل آگاهی افزایش یافته از سهم مهم بافت های بیرون از سیستم عصبی به تمایز مغز، خاتمه میدهیم.

کلمات کلیدی: مغز. مرگ سلولی. اپی ژنتیک. گلیا. سیستم ایمنی. مراقبت مادر. میکروبیوتا. NIH. تفاوت جنسی.

فشار

فهرست

1. مقدمه

1.1. عوامل تمایز جنسی

1.2. روش های جدیدتر برای سوالات قدیمی

2. پایه ی سلولی تمایز جنسی

2.1. عملکرد مرگ سلولی

2.1.1. محل اثر هورمون

2.1.2. مکانیسم های جدید مولکولی در تنظیم هورمونی مرگ سلولی

2.2. پیدایش سلول پس از زندگی پری ناتال perinatal

2.3. تمایز فنوتیپ

2.3.1. فنوتیپ شیمیایی عصب

2.3.2. فنوتیپ ریخت شناسی عصب

3. اثر مستقل Gonad بر کروموزوم های جنسی

3.1. مدل موشی ژنوتیپ چهار هسته ای (FCG)

3.2. تمایز در غیاب Gonad ها

4. عملکرد سیستم ایمنی

4.1. اثرات سیستم ایمنی پری فرال بر مغز

4.2. پاسخ ایمنی مغز

5. عملکرد اپی ژنتیک

5.1. اثرات مکانیسم های اپی ژنتیک دستکاری شده

5.2. تمایز جنسی در نشانه های اپی ژنتیک در امتداد ژنوم

5.3. کروموزوم های جنسی و اپی ژنتیک

6. برهم-کنش-های محیطی-مغزی

6.1. برهم کنش ها با گونه های یکسان conspecifics – مراقبت مادری

6.2. برهم کنش ها با سایر گونه ها – اعضای باکتری

6.3. پاسخ های دوشکلی جنسی به تحریک یکسان – پاسخ تنش

6.3.1. تمایزهای جنسی در محور HPA

6.3.2.

Locus coeruleus (LC) و هیپوکامپوس

7. شواهد نامناسب درباره مدل های دلخواه تمایز جنسی

8. از اینجا به کجا می رویم؟

سپاسگزاری ها

منابع

1. مقدمه

موسسه ملی سلامت (NIH) در آمریکا اخیرا اعلام کرده است که منابع مالی پروپوزال ها بعد از 2016 باید شامل جنسیت یا جنس در طراحی های مطالعات باشد یا توضیح دهد که چرا نیست. وقتی تفاوت های جنسی جستجو می شدند ، آنها اغلب در می یافتند که ما احتمالا در ابتدای یادگیری درباره میزبانی جنسیت جدید و تمایزهای جنسی در مغز هستیم. پرده بر داشتن از مکانیسم های مورد نظر به یک پیشگام تبدیل شدند و این زمانی خوبی بود تا آزمایش کنیم که چه تحقیقاتی تا امروز به ما درباره تکامل تمایزهای جنسی نورو و تغییرات عملکرد سلولی آموخته است.

NIH آغازین، در پاسخ به مشاهداتی آمد که تعداد مطالعات بی تناسب پیش بالینی، برای سال ها، تنها موضوعات جنس نر یا سلول های کشت شده جنس نامشخص را استفاده میکردند. بیشتر از 70٪ مقالات تحقیقاتی پایه که در مجله ی کلیدی نوروساینس در سال های اخیر چاپ شده اند، علیرغم وجود مدارک مورد توافق همه که تفاوت های مهم بین مغز ماده و نر وجود دارد، تنها نرها یا موضوعاتی که جنسیت آن ها مطرح و مشخص نبود را استفاده میکردند. اگر چه بیشترین تمایزهای مهم اغلب برای عملکرد های تولید مثلی مشاهده شده اند، همچنین تمایز در سایر حوزه ها از قبیل شناخت، توازن انرژی، و مسئولیت تنش به خوبی تثبیت شده اند. به علاوه، اثرات برخی از دستکاری ها تنها با جنسیت تغییر نمیکند، اما ممکن است به مغز فشار بیاورد و در جهت های متضاد در نر و ماده رفتار کند.

چندین مطالعات مروری گذشته بر تمایز جنسی و رفتار مغز پستانداران در دسترس هستند. اینجا ما بر تمایزهای جنسی نورونی تمرکز میکنیم که مکانیسم های سلولی و مولکولی مربوط به تمایزش شناخته شده اند. ضرورتاً بیشتر مدارکی که وجود دارد کارهایی بر روی موش صحرایی یا موش هستند، به این دلیل که گونه های جوندگان بیشترین قابلیت مطالعه در سطح سلولی و مولکولی را دارند: هر جایی ممکن باشد ما نشان میدهیم که کجاها میتوان نتایج را به طور گسترده تعمیم داد. ما تلاش میکنیم تا اطلاعات اولیه و پیشینه کاملی برای هر آنها یی که ممکن است در این رشته تازه کار باشند ارائه دهیم و همینطور بر جدیدترین یافته ها یا آنهایی که مکانیسم های جدید را نشان میدهند تاکید کنیم.

1.1. عوامل تمایز جنسی

به طور کلی، تمایز جنسیت می تواند به سه عامل برهم کنش گر نسبت داده شود: کروموزوم جنسی، هورمون های غده جنسی و محیط. اگر چه، برخی تمایزات جنسی عصبی، تحت اثر مستقیم ژن های کروموزوم های جنسی تکامل می یابند، در بیشتر موارد، اثرات کروموزوم های جنسی به طور غیر مستقیم ظاهر میشود و توسط هورمون هایی که توسط غده جنسی ها تولید می شود، میانجیگری میشود. تنها نرها کروموزوم Y را از پدر به ارث می برند و

منطقه ی تعیین جنسیت ژن Y با همکاری ژن های پایین دست، غده های جنسی جنینی "دوپتانسیله" bipotential را القا میکند تا به بیضه ها تکامل بیابند. بیضه های جنینی شروع به ترشح تستوسترون در عرض چند روز پس از تمایز میکنند (تقریبا روزهای جنینی 14 روز در موش، 16 در موش صحرایی و هفته 10 بارداری در انسان است) و تعداد روزها نشان میدهد که این هورمون یا متابولیت، مسئول مردانگی مغز و همچنین پیرامون است.

تستوسترون می تواند از طریق گیرنده ی اندروژن عمل کند یا ممکن است به استروژن در سلول های هدف بوسیله ی آنزیم سیتوکروم P450 آروماتاز متصل شود و بعدا از طریق گیرنده های استروژن عمل کند. تبدیل تستوسترون به استرادیول برای مردانگی کامل بسیاری از ویژگی های مغز در جوندگان لازم است در حالیکه، اندروژن نقش عمده در تمایز جنسیت مغز در پریمات ها را ایفا میکند.

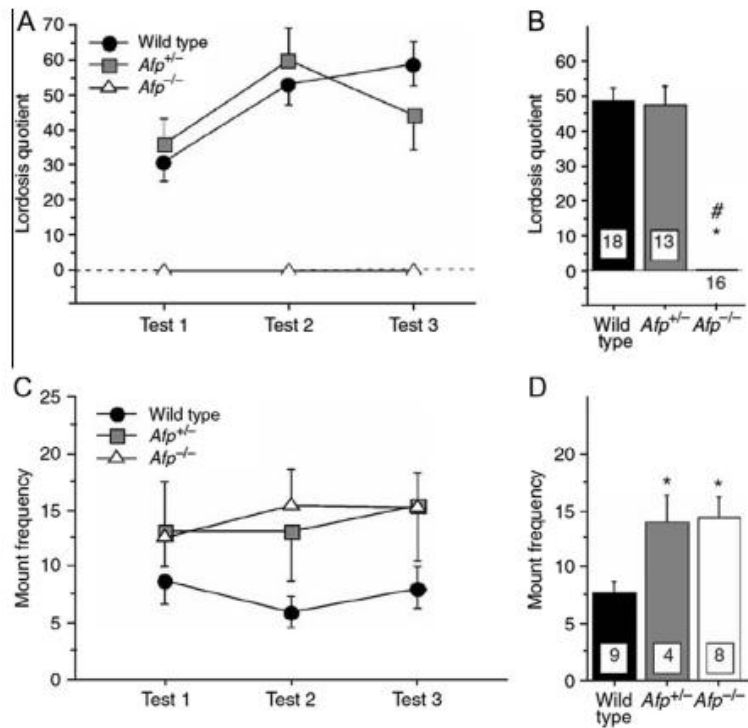
اثرات هورمون های غده ی جنسی استروئیدی به طور سنتی به سازمانی یا فعال سازی طبقه بندی شده اند. در سازمانی Organizational یا برنامه ریزی ، اثرات در معرض هورمون دوام می آورد: به طور مثال جایی که وجود هورمون در سال های اولیه زندگی، تغییرات پایدار و ماندگار ایجاد میکند. در فعال سازی (Activational) یا بحرانی (acute) اثرات به حضور مداوم هورمون نیاز دارند. در بسیاری موارد، هر دو سازمانی و فعال سازی مورد نیاز هستند. در آزمایشات کلاسیک توسط Phonix et al. (1959) به عنوان مثال، در معرض قرار دادن تستوسترون در رحم خوکچه هندی ماده به طور مداوم رفتارهای جنسی زنانه را کاهش میدهد و رفتارهای جنسی مردانه را در سن بزرگسالی افزایش میدهد، اما تنها زمانی مشاهده میشود که رفتارهای خاص جنسیت توسط استروئیدهای مناسب در بزرگسالی فعال سازی شده باشند. بیشتر از 50 سال بعد بیشتر تحقیقات در این زمینه به سمت موشو موش صحرایی متمایل شد و پیشرفتهای بعدی در تاکید به تغییرات شیمیایی و تشریحی عصب ایجاد شد که با تمایزات رفتار همچنین مکانیسم های سلولی و مولکولی که ممکن بود این اثرات را تاکید کند ، ارتباط داشت.

1.2. روش های جدیدتر به سوالات قدیمی

یک معما در ابتدای مطالعه تمایز جنسی مغز جوندگان وجود دارد: در حالیکه استروئیدها در گردش خون مادری میتوانند به جنین برسند، چرا همه جنین ها توسط استروژن مادری مردانه نمیشوند؟ راه حل مطرح شده این است که آلفا فتوپروتئین (AFP) یک پروتئین باند شونده ی استروژن که به مقدار زیاد در پلاسما وجود دارد، استروژن پریفرال را جدا میکند و آنها را از رسیدن به مغز جلوگیری میکند. مدرک دیگری، اگرچه پیشنهاد میکند که AFP ممکن است پروتئین حاملی باشد که استروژن را به مغز میرساند. این موضوع دوباره با مطالعه ی مغز و رفتار AFP موش آزمایش شده است. برای بیشتر تیمارها، AFP موش ماده به طور قابل قبولی شبیه نرها هستند که این ایده را حمایت میکند که AFP به طور نرمال جنین های ماده را از استروژن گردش خون مادری منع میکند. چندین استثنای جالب وجود دارد، تنظیمات رایحه و رنگپذیری وازوپرسین در مغز ماده نرمال باقی میماند که پیشنهاد میکند که در معرض قرار دادن استروژن در طول تکامل جنین برای مردانه شدن در موش کافی نیست. اگرچه، AFP در پلاسمای جنین پستانداران شامل هورمون ها حضور دارد به استروژن متصل نمیشود بنابراین محتمل نیست که مغز جنین را از حضور استروژن منع کند. سایر پروتئین های متصل شونده ی استروئیدی ممکن است این نقش را ایفا کنند یا ممکن است اگر تمایز جنسی مغز و رفتارها در پستانداران به طور ابتدایی با اندروژن واسطه گری میشود، چنین ممانعتی مورد نیاز نباشد.

سوال دومی مربوط به ارتباط بین سطوح استروژن های غده ی جنسی در خون و در مغز است. ترشح تستوسترون خیلی زود بعد از تمایز بیضه ها آغاز میشود و موج دوم در زمان تولد رخ میدهد. اگر چه مقدار اندروژن و استروژن مغز ممکن نیست به سادگی مقدار پلاسما را منعکس کند. مطالعه اخیر ایزوتوپ ها مشخص کرد که مقدار اندروژن و استروژن با سن و سال و منطقه ی ژنی با الگوی پیچیده ای متغیر است، که ارتباطی با مقدار هورمون پریفرال ندارد و به راحتی با دانستن مقدار آروماتازها توضیح داده نمیشود. حتی جالبتر این که، حذف غده ی جنسی و آدرنالین موض صحرائی در روز تولد مقدار اندروژن یا استروژن مغز را در سه روز بعد تغییر نمیدهد. جواب این معما در خود مغز است که میتواند استروئیدها را به طور جدید سنتز کند. عملکردهای بسیار جدیدی برای تولید استروژن عصب

در دهه اخیر کشف شده است، اما تئوری اصلی تمایز جنسی مغز هنوز این مفهوم را ثابت نکرده که این منطقه را آماده برای بررسی میسازد.



شکل 1. رفتارهای جنسی ماده حذف شده اند و رفتار جنسی نر در موش های مختل شده با آلفا فتوپروتئین *Afp*. (a,b) خارج قسمت لوردوز در سه آزمون متوالی *Afp* / ماده های نژاد CD1 (A) و میانگین شان (B). C و D فراوانی مانع به علاوه با فشار لگنی در سه آزمون متوالی C و میانگین شان D. در مقایسه با موش های طبیعی. تعداد حیوانات در هر گروه در قاعده نشان داده شده است.

2. پایه ی سلولی تمایز جنسی

در حالیکه قرار گرفتن در معرض هورمون تستوسترون در بارداری، پریفرال را تمایز میدهد، اوج تستوسترون نوزادان بسیار نزدیک به تمایز جنسی مغز و رفتار در جوندگان است. در اصل استروژن غده ی جنسی میتواند تمایز جنسیتی را توسط تغییر دادن هر کدام از اتفاقات بزرگ تکامل عصبی، موجب شود: نورونزیز، مهاجرت، تمایز فنوتیپ ها یا

مرگ سلولی. اگر چه، اکثریت نورون‌ها و مهاجرت سلولی قبل از تولد کامل میشود که احتمال این که هورمون‌ها در این فرآیند تمایز مغز عمل کنند را کاهش میدهد.

یک استثنا این است که بسیاری از عصب‌های هیپوکامپل پس از زایمان تولید میشوند و موضهای صحرایی نر تازه متولد شده دو برابر نرخ بالای تولد سلول در هیپوکامپل را نسبت به ماده‌ها دارند. نرخ ایجاد سلول هیپوکامپل در ماده‌ها میتواند توسط تیمار نوزادان با تستوسترون یا استرادیول در منطقه ی CA1 به سطح نرها افزایش پیدا کند و بسیاری از سلولهای تازه متولد شده به عصب تمایز بیابند، اگر چه، تمایزات جنسی در اندازه ی هیپوکامپوس در بزرگسالان نامحسوس است بنابراین تمایز جنسی در تولید سلول جدید ممکن است توسط تمایزات در نقص سلول در نقطه ی یکسانی در تکامل منحرف شود.

مدارک نقش مهاجرت در تمایز جنسیتی مغز از مطالعاتی می آید که میکروسکوپ فلورسنتی موجود زنده را برای مطالعه ی حرکات سلول در کشت مغز جنین استفاده میکنند. به عنوان مثال، نورون‌ها در منطقه ی preoptic / هیپوتالاموس قدامی (POA/AH) ماده موش 14 سریعتر و فراوانتر از نرها حرکت میکنند. مدیریت استروژن، میزان حرکت سلول‌های POA/AH را کاهش میدهد در حالیکه افزایش حرکت سلولها بیشتر در سمت شکمی محل یابی شده است. یک تفاوت جنسیتی در محل یابی نورون‌هایی که استروژن گیرنده ی بتا (ERb) را در (AVPV) هیپوتالاموس موش صحرایی بیان میکنند با این سلول‌هایی که در ماده بیشتر از نرها محل یابی شدند وجود دارد. این تفاوت جنسیتی با حذف غده‌ی جنسی نرها و تیمار ماده‌ها با استرادیول در مغز معکوس میشود که وابستگی غده ی جنسی نوزادان در معرض استروئید قرار گرفته را تایید میکند.

اگرچه، این مثال آخر معمای جالبی رو به وجود می‌آورد تفاوت جنسیتی در موقعیت سلول ERb ممکن است به دلیل تفاوت در مهاجرت سلول باشد. اما چنین تفاوت جنسیتی ممکن است همچنین به خاطر مرگ سلولی باشد (بخش 2.1) یا تمایز فنوتیپ (بخش 2.3) اگر به عنوان مثال، در آینده دور سلول‌ها در ماده‌ها بمیرند یا بیان ERb در نرها را القا کنند. تشخیص بین این احتمالات سراسر نیست و تا کنون تفاوت جنسیتی در مغز بزرگسالان وجود نداشت که به طور قطع با تمایز مهاجرت سلولی ارتباط داشته باشد.

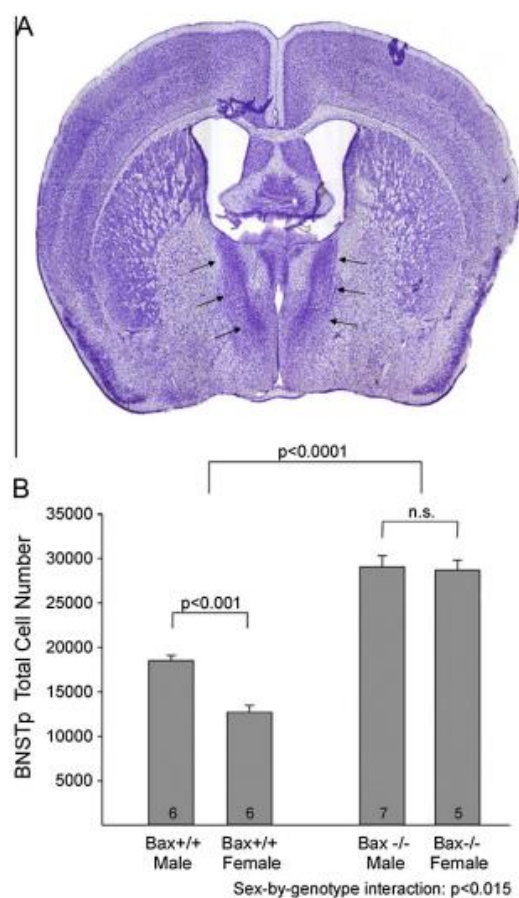
2.1. عملکرد مرگ سلولی

تکامل عصب در همه مهره داران همراه با مرگ سلولی گسترده است. در پستانداران ، بسیاری از عصب ها در ساعات اولیه بعد از تولدشان حذف می شوند در حالیکه هنوز در منطقه ی پرولیفراتیو proliferative نزدیک بخش شکمی هستند، و موج دوم، معروف به " مرگ سلولی Postmitotic" هستند که حدود 50٪ عصب هایی که مهاجرت کردند و شروع به ساختن ارتباط آکسونی کردند را حذف میکند. مرگ سلولی Postmitotic توسط اعضای از پروتئین های خانواده ی Bcl-2 و زمانی که با دوره بحرانی برای تمایز جنسیتی در جوندگان همپوشانی دارد، کنترل می شود. بر خلاف آن مدارک محدود نوروژنز یا مهاجرت، تعدادی از مطالعات ، عملکردی برای کنترل هورمونی مرگ سلولی در تکامل تفاوت های جنسیتی عصب را حمایت میکنند.

در تعدادی از بهترین مطالعات تفاوت جنسیتی نوروژن، نرها دارای عصب های بیشتر از ماده هستند: شامل هسته نخاعی (SNB) bulbocavernosus (SNB) ، هسته های مسئول bed nucleus انتهای خط (BNSTp) و هسته های جنسی دوشکلی منطقه ی preoptic هیپوتالاموس (SDN-POA) هستند. اگر چه، عمدتاً بر موش صحرایی و موش مطالعه شده است، هر کدام از این گروه ها هسته های هومولوگ دارند (با تفاوت های جنسیتی مشابه نر) در سایر پستانداران شامل انسان ها و برای گونه ای که استثنا بیان شده Holmes et al., 2009 را ببینید.

نوزدان و پیش نوزادان موش صحرایی و موش از هر دو جنس تعداد مشابهی از سلولها در SNB، BNSTp و SDN-POA دارند، اما ماده ها سلول های مرده بیشتری حتی در نزدیک زمان تولد (SNB) یا در پایان هفته ی پس از زایمان postnatal (BNSTp,SDN-POA) نسبت به نرها دارند. در موشهایی که پروتئین موجب بقا Bcl-2 بیش از حد بیان شده، یا در آنهایی که BOX ژن مرگ حذف شده، تفاوت های جنسیتی در SNB و BNSTp کم یا حذف میشوند. موش های نوزاد ماده همچنین Bcl-2 را کاهش میدهند و بیان BOX در SDN-POA را در مقایسه با نرها افزایش میدهند و تیمار استرادیول ماده ها در 5 روز بعد از تولد این تفاوت ها در بیان را جلوگیری میکند.

تفاوت های جنسیتی در SNB، BNSTp و SDN-POA میتواند با تیمار موش های صحرایی یا موش ماده با تستوسترون در حول و حوش زمان تولد، با متابولیت های اندروژن تستوسترون که برای مردانگی SNB لازم هستند و متابولیت های استروژن برای BNSTp و SDN-POA حذف شوند. بنابراین، سرکوب هورمونی مرگ سلول توسط متابولیت های استروژنی و اندروژنی تستوسترون زمینه ی مردانگی همه تعداد سلول های BNSTp، SNB و SDN-POA است.



شکل 2. تعداد سلول در هسته های اصلی هسته بستر پایانه ی جسم مخطط BNSTp نوع وحشی و موشی که Bax آن مختل شده است. (A) میکروگراف BNATp موش در یک بافتی که در تیونین قرار گرفته. (B) تعداد سلول در BNSTp در نرهای وحشی نسبت به ماده ها بیشتر است. حذف ژن Bax تعداد سلول در هر دو جنس را افزایش می دهد اما بیشتر در ماده ها نسبت به نرها. در نتیجه، تفاوت جنسی در Bax/ حذف شده است. تعداد

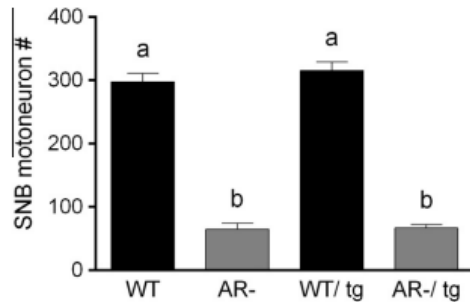
حیوانات در هر گروه در قاعده مشخص شده است

2.1.1. محل فعالیت هورمون

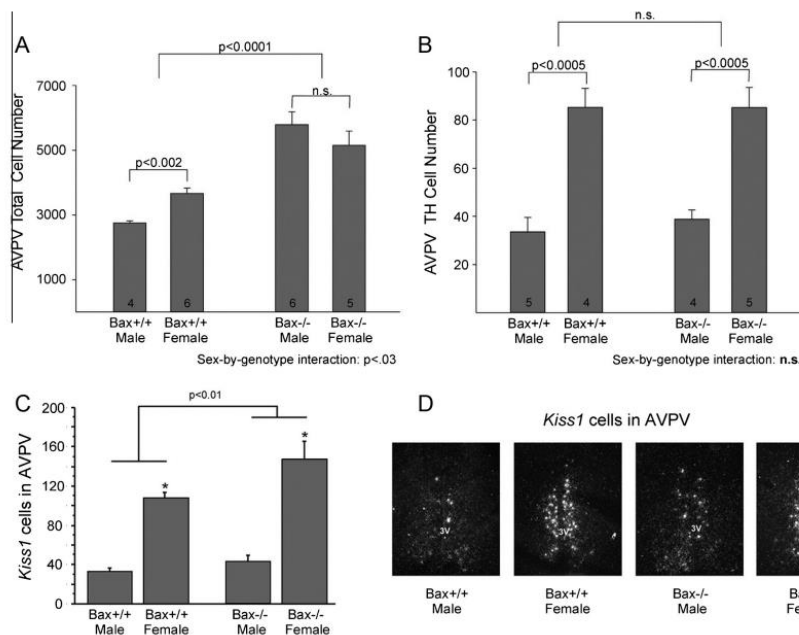
اگرچه، تستوسترون و متابولیت های آن تعداد سلول ها در SNB، BNSTp و SDN-POA را کنترل میکنند، به طور مستقیم بر روی این گروه از سلول ها عمل نمیکنند. به عنوان مثال سلول های SNB سطوح بالای گیرنده های اندروژن را تا بعد از دوره نوزادی وقتی که هورمون ها بقا را کنترل میکنند، بیان نمی کنند و اندروژن میتواند سلول های SNB را رها کند که خودشان هرگز گیرنده های عملکردی اندروژن را بیان نمیکنند. SNB نوروئید های حرکتی مربوط به عضلات مخطط که با فالوس در ارتباطند را پی میدهد و این عضلات گیرنده های اندروژن پری ناتال را بیان میکنند. این و سایر مدارک منجر به این پیشنهاد میشوند که اندروژن در عضلات با عواملی که بقای سلول SNB را افزایش میدهد، عمل میکند.

عضلات شامل انواع سلولی مختلفی هستند شامل myocyte میوسیت (سلولهای فیبری عضلات) سلول های ستاره ای و فیبرو بلاست ها. برای بررسی اینکه آیا عملکرد اندروژن در میوسیت ها میتواند اثر بر بقای سلول SNB را توضیح دهد، Neil و همکارانش بیان گیرنده های اندروژن عملکردی موش های صحرایی را تنها در میوسیت ها و گیرنده های غیر فعال ، جهش یافته در همه سایر سلول های بدن اجرا کردند. تعداد نوروئید های حرکتی SNB اندازه ی ماهیچه هدف در این حیوانات شبیه ماده ها بود حتی بعد از اینکه نوزادان در معرض اندروژن قرار گرفتند. این مسئله پیشنهاد میکند که عملکرد اندروژن در فیبرهای ماهیچه به تنهایی برای نجات دادن سیستم عصبی ماهیچه ای SNB کافی نیست. سایر سلول های بافت ماهیچه ممکن است مهم باشند یا اندروژن ممکن است در مکان های چندگانه داخل یا بیرون ماهیچه عمل کند.

مهم است که حتی برای SNB جایی که "مکان عمل سوال" مشتاقانه مشخص شده است، ما هنوز نمی دانیم که دقیقاً کجا تستوسترون برای کنترل بقای عصب عمل میکند. برای BNSTp و sdn-poa محل عمل هورمون برای کنترل بقای سلولی به طور قطع شناخته نشده اگر چه گیرنده های نزدیک (گیرنده های استروژن) در این گروه سلولی بیان شده اند.



شکل 3. تعریف هسته های طناب عصبی bulbocavernosus (SNB) تعداد نروون های حرکتی در نوع وحشی بزرگسال WT و جهش یافته های گیرنده ی آندروژن موش های صحرایی نر با و بدون ژن منتقل شونده که بیان گیرنده ی عملکردی آندروژن را تنها به سلول های ماهیچه ی اسکلتی محدود میکند. نروون های حرکتی SNB در نرهای WT پر تعدادتر نسبت به ماده های AT هستند و اثری از ترانس ژن وجود ندارد. حروف مختلف کنار مقیاس تفاوت های قابل توجهی بین گروه ها نشان میدهد.



شکل 4. تعداد نهایی سلول و تعداد فنوتیپ های شناخته شده در هسته اطراف بطن anteroventral (AVPV) موش های نوع وحشی Bax و مختل شده های Bax (A). تعداد نهایی سلول توسط شمارش سلول ها در یک لکه تیونین. (B) تعداد سلول های دوپامینرژیک شناخته شده توسط تیروزین هیدروکسیلاز رنگ پذیر (TH-ir). (C) تعداد سلولهایی که کیسپتین را بیان میکنند که توسط هیبریداسیون تعیین شده است. تعداد سلول در ماده های

نوع وحشی نسبت به نرهای نوع وحشی در هر مورد بیشتر بود. حذف Bax تفاوت جنسی در همه سلولها را حذف میکند، اما بر تعداد سلول های کیسپتین اثری ندارد. (D میکروگراف بخش های AVPV برای حذف mRNA کیسپتین توسط هیبریداسیون عمل میکند.

2.1.2. مکانیسم مولکولی جدید در تنظیم هورمون مرگ سلولی

AVPV یک گروه کوچک هستند که در بالاترین قسمت شکمی سوم قرار گرفته اند که موج هورمونی جسم زرد که برای تخمک گذاری لازم است، را کنترل میکنند. بر خلاف آن SNB، BNSTp، SDN-POA و AVPV بزرگتر اند و شامل سلول های بیشتر در موش های صحرایی و موش های ماده نسبت به نرها هستند. با این حال، تنظیم هورمونی، Bax وابسته به مرگ سلولی، در تفاوت جنستی دخیلند زیرا استرادیول مرگ سلولی، تنظیم Bax بالادست و پروتئین Bcl-2 پایین دست در بیان AVPV موش صحرایی ماده نوزاد را افزایش میدهد. به علاوه، تفاوت های جنسیتی در همه سلول های AVPV در موش های با بیان بیش از حد Bax و Bcl-2 ممانعت میشوند. بنابراین، تفاوت AVPV به نظر می رسد که به القای استروژنیک آپوپتوز بستگی دارد.

برای کشف جزئیات بیشتر در مکانیسم های مولکولی که زمینه ساز تفاوت جنسیتی میشوند در مرگ سلولی AVPV میشوند Peterson و همکارانش میکروآرای هدف آپوپتیز targeted apoptosis microarrays و آنالیز همه ترانسکریپتوم ها را استفاده کرد. میکروآرای microarrays مسیری را نشان داد که برای کنترل مرگ سلولی در سیستم ایمنی به عنوان فعالیت مخصوص جنسیت در AVPV موش های صحرایی مهم است: گیرنده ی 2 عامل نکروز تومور (TNFaR2) a / عامل هسته ای افزایش دهنده ی زنجیره ی سبک کاپا مربوط به سلول های B فعال شده (NFxB) مسیر نجات سلول در AVPV نوزادان ماده فعالتر است زیرا یک ممانعت کننده این مسیر در نرها به شدت بیان می شود. در آنالیز ترانسکریپتوم ها، آنها دریافتند که بیان بیش از حد ژن سه بار تکرار CUG، پروتئین 2 متصل شونده به RNA (Cugbp2) در AVPV موشهای صحرایی نر تازه متولد شده و بیان این ژن در AVPV ماده های تازه متولد شده 18 هفته بعد از تیمار استرادیول افزایش یافت. همانطور که Cugbp2 در

افزایش مرگ سلولی در سایر سیستم‌ها دخیل است، این ممکن است بخشی از مکانیسم مولکولی مسئول برای محرومیت از ویژگی‌های زنانه AVPV در نرها باشد. بنابراین، در حالیکه ارتباط آبخاری تستوسترون (با یک متابولیت استروژنیک) به مرگ سلولی برای هر منطقه‌ی نورونی شناخته نشده است، کار در AVPV ما را به هدف نزدیک میکند.

2.2. تولید سلول بعد از زندگی پرینتال

عصب‌های جدید به تولید خودشان در برخی مناطق مغز پس از دوره پرینتال ادامه می‌دهند و تولید سلول‌های گلیال در تمام طول زندگی رخ میدهد. به علاوه سلول‌های جدید همانطور که توسط الحاق مارکر تولد سلول، بروموداکسی‌یوریدین (BrdU) اندازه‌گیری شده‌اند، در SDN-POA, AVPV و آمیگدال میانی موش بزرگسال گزارش شده است. اگر چه برخی سلول‌های نشانه‌گذاری شده با BrdU ممکن است تغییر سلول‌های گلیا یا اندوتلیال را، با داشتن نشانه NeuN (یک نشانگر نورون‌های بالغ) نشان دهند. این به چالش میکشد این اصول را که تولید نورون یک اتفاق پرینتال در هیپوتالاموس و آمیگدال هست. معلوم نیست که این ویژگی‌ها منحصر به بزرگسالی باشد، زیرا سایر سن‌ها بررسی نشده‌اند. تفاوت‌های جنسیتی در همه سلول‌های نشانه‌گذاری شده با Brd-U در هر منطقه، تفاوت‌های جنسیتی در همه مناطق مقطعی هر هسته را بازتاب میکند. بنابراین، تعداد سلول‌های جدید در واحد سطح در SDN-POA, AVPV و MeA به نظر در هر دو جنسیت یکسان است، و پیشنهاد میکند که سلول‌های جدید ممکن است بیشتر تفاوت‌های جنسیتی را نگه دارند تا آنها را تولید کنند. با این حال، اختلال در "تاخیر" تولید سلول می‌تواند عملکردهای دوگانه جنسیت را تحت تاثیر قرار دهد.

2.3. تمایز فنوتیپ‌ها

تمایز فنوتیپ زمینه‌های بسیاری را پوشش می‌دهد و میتواند به تمایز شیمیایی عصب (بیان نوروترانسمیترها، پپتیدها یا گیرنده‌های هورمون‌ها) یا ریخت‌شناسی (اندازه‌ی بخش سوماتیکی، پیچیدگی دندریت، تعداد و نوع

سیناپس ها) برگردد. بسیاری از تفاوت های جنسیتی در سیستم عصبی ، مثال هایی از تمایز فنوتیپی هستند اگرچه این واژه به صراحت توسط مولفهایی که تفاوت های را کشف کردند و توضیح دادند ، استفاده نمیشود.

2.3.1. فنوتیپ شیمیایی عصب

ممکن است دشواری تعیین اینکه آیا تفاوت جنسیتی به دلیل تمایز فنوتیپ شیمیایی عصب هست یا نه، تعجب آور باشد. به عنوان مثال ، نورون هایی که *neuropeptide vasopressin* را در BNST نرها بیان میکنند بیشتر از ماده ها هستند در بسیاری از گونه های مهره داران و در موش صحرایی، برنامه ریزی پریناتال توسط استروئیدهای غده ی جنسی یک عاملی است که تعداد سلول های BNST با توانایی بیان وازوپرسین را تعیین میکند. این اثر هورمون ها ممکن است به دلیل تمایز شیمیایی عصب ها باشد (به عنوان مثال اگر تستوسترون موجب شود سلول های موجود سرنوشت وازوپرسین را انجام دهند) اما متناوبا میتواند منجر به مرگ سلولی شود (به طور مثال اگر تستوسترون بقای نورون های احتمالی وازوپرسین را افزایش دهد) مشکل مشابهی ایجاد میشود وقتی که تلاش میشود یکی از تفاوت های جنسیتی در تعدادی سلول های نمونه خاص توضیح داده شود.

بیش از 20 سال پیش تمایز فنوتیپ سلول ، به عنوان یک مکانیسم زمینه ساز برای تمایز جنسیتی نورون های وازوپرسین در BNST مطرح شد، اما نقشی برای مرگ سلولی نمی تواند ایفا کند. برای آزمودن این، ما تعدادی از نورون های وازوپرسین موش با بیان بیش از حد *Bcl-2* و *Bax* را آزمایش کردیم. در هر دو سلول جهش یافته، تفاوت جنسی بدون تفاوت در مقدار در مقایسه با زاده های خواهری وحشی باقی ماند. اگر چه مرگ سلولی غیروابسته به *Bcl-2* یا *Bax* توصیف شده اند، اما آن توصیف ها اینجا محتمل نیستند زیرا حذف ژن *Bax* ، 95% از مرگ سلولی طبیعی (نه آنهایی که با نمک و جراحی القا میشوند) را در سراسر مغز جلویی در حال توسعه ممانعت میکند. بنابراین ، محتمل نیست که مرگ سلولی در نرها و ماده ها ، آمادگی سلول هایی که در BNST وازوپرسینرژیک میشوند را تعیین کند.

به طور مشابه، در POA ایمنی هیستو شیمیایی برای پروتئین متصل شونده ی کلسیم "کالبدین" calbindin یک گروه سلولی را تعریف کرد که در نرها بزرگتر هست و تصور میشود که SDN-POA موش با موش صحرائی برابر باشد. اگرچه، تفاوت جنسی در تعدادی از سلول های کالبدین در SDN-POA موش کاملاً در برابر حذف ژن Bax بی تاثیر است، پیشنهاد میشود که این تفاوت میتواند بیشتر به علت تمایز فنوتیپ باشد تا مرگ سلولی. در AVPV، ماده ها نسبت به نرها تعدادی بیشتری نورون های دوپامینورژیک و نورون هایی که کیسپیتین بیان میکنند دارند و این تفاوت های جنسیتی همچنین در موش هایی که Bax مختل شده دارند، بدون تغییر می ماند. بنابراین، اگرچه، مرگ سلولی ممکن است مسئول تمایز جنسی همه سلول های BNST، SDN-POA و AVPV باشد، اما معلوم نیست که آمادگی سلول ها یی که مارکرهای خاصی را بیان می کنند را مشخص کند. در طول تکامل، "تصمیم های" فنوتیپ سلولی بر پایه ی بخش بزرگ اصلاحات اپی ژنتیک است که زیرواحدهای ژنوم که در سلول های مورد نظر رونویسی شده اند را تعیین میکند. تفاوت های جنسی در تعدادی از سلول هایی که وازوپرسین در BNST، کالبدین در SDN-POA و دوپامین یا کیسپیتین در AVPV را بیان میکنند، ممکن است به علت اصلاحات اپی ژنتیکی باشد که توسط هورمونها کنترل میشود. (بخش 5 را ببینید)

2.3.2. فنوتیپ ریخت شناسی

تفاوت های جنسی در هر دو ریخت شناسی نورون و گلیال توصیف شده است که به علت در معرض استروئیدهای غده جنسی قرار گرفتن است. در هسته خمیده هیپوتالاموس، به عنوان مثال، آستروسیت در موش های صحرائی ماده ریخت شناسی دوقطبی دارد اما در نرها بیشتر ستاره ای است. تیمار نوزادی ماده ها با تستوسترون یا استرادیول، اما نه با اندروژن آروماتیک دهیدرو تستوسترون ریخت شناسی آستروسیت را مردانه میکند، و نشان میدهد که تفاوت جنسی به علت تاثیرات برنامه ریزی اندروژن است. در این مورد، استروژن ها به نظر میرسد که به طور غیر مستقیم بر آستروسیت ها عمل میکنند بوسیله ی تنظیم بالادست GABA که توسط نورون های همسایه ترشح میشود. ممانعت از سنتز GABA در هسته های خمیده، اثرات میانجیگری استرادیول بر ریخت شناسی آستروسیت

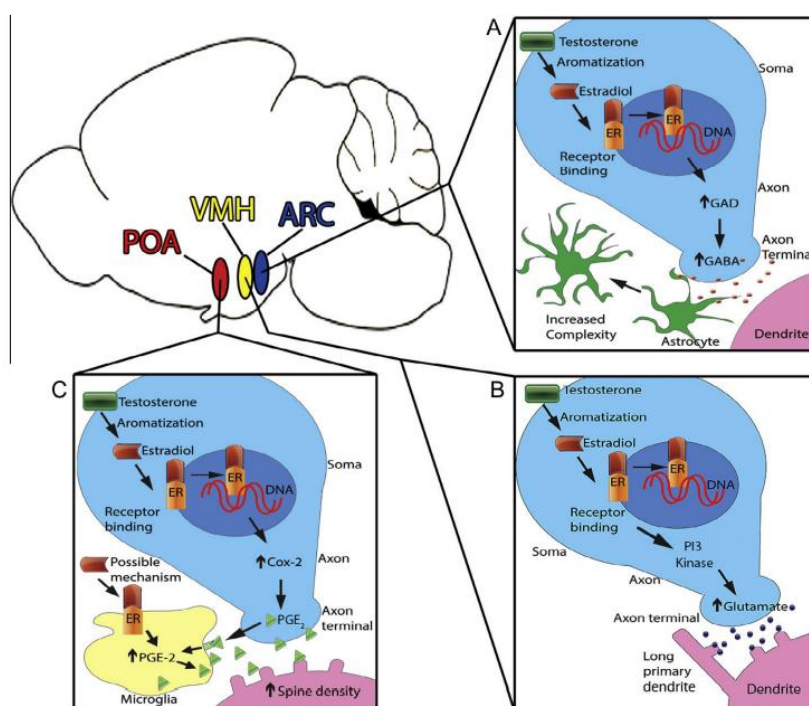
ها را ممانعت میکند در حالیکه مسئولیت گیرنده های GABA_A آگونیست در دو روز اول زندگی ، ریخت شناسی آستروسیت ماده را مردانه میکند.

سایر مثال ها از هسته های شکمی هیپوتالاموس (VMH) می آید که 25٪ در نر موش صحرایی نسبت به ماده بزرگتر است، به علت اندازه ی سوماتیک بزرگتر و طول نورون های دندریت در نرها. این تفاوت های جنسی که توسط دستکاری استروئیدهای غده ی جنسی حذف نمیشود، نشان میدهد که آنها در تکامل زود برنامه ریزی میشوند. اگرچه مکانیسم های سلولی و مولکولی مورد نظر مشخص نیستند. نورون ها در قاعده ی وسطی هیپوتالاموس (متشکل از VMH و ساختار های مجاور) موش صحرایی نر همچنین یک برآمدگی دندریت 2 برابر بزرگتر دارد که در ماده ها تراکم بیشتری دارد، احتمالاً تعداد زیادتری از جایگاهها برای ورود تحریکی را فراهم میکند. اینجا، مکانیسم بررسی شده است و تصور شده که استرادیول القا شده را درگیر میکند که گلوتامات را در نزدیک زمان تولد ترشح میکند. مخصوصاً تیمار استرادیول ماده های تازه متولد شده ، فسفاتیدیلینوزیتول 3 کیناز در نورون های VMH را فعال میکند که به نوبه ی خود پروتئین های به غشای پری سیناپتیک متصل میکند که سبب افزایش برون رانی (exocytosis) و ترشح گلوتامات میشود. این اثرات که مستقل از سنتز پروتئین است، پیشنهاد می کند که این به عملکرد های ژنومی گیرنده ی استروژن بستگی ندارد. فعالیت گیرنده ی گلوتامات در نورون postsynaptic سپس MAP کیناز را فعال میکند ، که نتیجه ی ان افزایش در تراکم برآمدگی ها و زائده ها و در spinophilin ، یک پروتئین به شدت غنی شده در برآمدگی های دندریت است.

POA موش صحرایی نشان می دهد که چه چیزی بر سطح به عنوان تفاوت جنسی بسیار مشابه، ظاهر میشود: تراکم بالای 2 برابر برآمدگی های دندریت، همانطور که توسط بیان پروتئین اسپینوفیلین (spinophilin) اندازه گیری شد. اینجا اگر چه، استرادیول نوزادی تفاوت جنسی ایجاد میکند، توسط تنظیم کننده های بالادست سیکلوکسیژناز-2 ، یک آنزیم مسئول برای سنتز PGE₂. PGE₂ سپس به گیرنده ی پروستانوئید در سلول های post synaptic متصل میشود که موجب افزایش Camp و فعال شدگی پروتئین کیناز A میشود. فسفریلاسیون زیرواحدهای گیرنده ی گلوتامات نوع AMPA و افزایش ورود گیرنده های گلوتامات در غشا را نتیجه میدهد.

اگرچه ، هنوز مستقیم نشان داده نشده، این ممکن است شکل و استواری برآمدگی های دندریت را القا کند. (شکل 5)

بنابراین، علی رغم مشابهت های سطحی، تفاوت های جنسی در ریخت شناسی ممکن است شالوده ی سلولی و مولکولی بسیار دشوار وابسته به منطقه ی مغز داشته باشد. حتی برای قسمت های مختلف ساقه ی سلولی، مکانیسم زمینه ساز اثرگذاری هورمون بر ریخت شناسی را می تواند تغییر دهد، همانطور که در سیستم عصبی ماهیچه SNB نشان داده شده است. آندروژن ها هم اندازه SNB سوماتیک و هم محور دندریت در موش صحرایی و موش را افزایش میدهند. اگر چه تعجب آور است که هورمون در ماهیچه های هدف برای افزایش گسترش دندریت عمل میکند اما به طور مستقیم در نورون های حرکتی SNB برای کنترل سایز سوماتیک عمل میکند.



شکل 5. مکانیسم تغییرات ریخت شناسی القا شده با استرادیول در هیپوتالاموس موش صحرایی. A در هسته های خمیده (ARC) ، استرادیول بیان گلوتامیک اسید دکربوکسیلاز را افزایش میدهد، آنزیمی که برای تولید GABA مورد نیاز است. و آزاد شدن GABA را افزایش میدهد. این موجب افزایش پیچیدگی آستروسیت ها میشود. (B) در هسته های شکمی هیپوتالاموس (VMH) استرادیول آزاد شدن گلو تامات را از طریق کیناز PI3 افزایش میدهد

که سبب افزایش در طول دندریت اولیه نورون های VMH پست سیناپتیک میشود. (C) در منطقه ی preoptic استرادیول بیان سیکلواکسیژناز 2 را افزایش میدهد، که تولید پروستاگلاندین 2 را هم در نورون و هم در گلیا افزایش میدهد (PGE2) تراکم برآمدگی دندریت بر نورون های پست سیناپتیک را افزایش میدهد. استرادیول ممکن است از طریق میکروگلیا عمل کند زیرا ممانعت از اثرات فعال سازی میکروگلیا بر تراکم برآمدگی دندریت ها را ممانعت میکند.

3. اثرات مستقل از غده ی جنسی کروموزوم های جنسی

تاکنون، دید غالب این بود که اگر چه کروموزومها تعیین میکنند که کدام غده ی جنسی رشد کند، اما هورمون های غده ی جنسی سایر کارها را حتی تمایز جنسیتی که مرود توجه است را انجام میدهند. اکنون واضح است که ، اثرات مستقل از کروموزوم های جنسی بر مغز و رفتار وجود دارند.

3.1. مدل موشی ژنوتیپ چهار هسته ای (FCG)

مدل موشی FCG بر اساس اثرات کروموزوم جنسی مستقل از غده ی جنسی بر مغز و رفتار تعریف شده. در این مدل ژن تعیین کننده ی بیضه ، Sry از کروموزوم Y حذف شد و به جای آن اتوزوم (XY-Sry) گذاشته شد. با جفت گیری این نرها با ماده های نرمال ، زاده های XX با تخمدان یا بیضه و زاده های XY با تخمدان و بیضه تولید شده اند، که اجازه میدهد اثرات کروموزوم جنسی از اثرات غده ی جنسی جدا محسوب شود. اختلالات این مدل این است که نرهای XX و ماده های XY زایا نیستند و هیچ وقت نمیتوان به طور کامل احتمال نامحسوس تفاوت در ترشح هورمون توسط بیضه های XX و XY (یا تخمدان های XX و XY) را حذف کرد. اگر چه، تا کنون هیچ موردی گزارش نشده است. به علاوه، خود Sry بر روی مغز موش صحرایی اثرمیگذارد.

نتایج مدل موشی FCG تایید میکند که بسیاری از بهترین مطالعات تفاوت های جنسیتی در سیستم عصبی به نوع غده ی جنسی بستگی دارد و به دخالت واضح کروموزوم جنسی مکمل بستگی ندارد. اگرچه، نورون های میانه مغز

به دست آمده از جنین های XY بیان بیشتر تیروزین هیدروکسیلاز - آنزیم محدود کننده ی موش صحرایی از تولید دوپامین - را نسبت به نورون های جنین XX نشان میدهد، بدون توجه به نوع غده ی جنسی. این یافته در موش صحرایی پیشنهاد میکند که تفاوت های جنسی در مغز میانی و نورون های دوپامین دیانسفالیک در طول زندگی جنینی پیش از هر تفاوت جنسی در تستوسترون پلازما ظاهر میشوند. در این مورد، اگرچه، ماده ها از نظر ژنتیکی مقدار بیشتری دوپامین، فعالیت TH و تعداد سلول های فعال ایمنی TH دارند.

تفاوت های جنسی در عصب وازوپرسین از تیغه ی میانی همچنین تا حدودی به کروموزوم جنسی مکمل وابسته است زیرا موش FCG با یک کروموزوم Y وازوپرسین بیشتری نسبت به موش XX دارد، فارغ از اینکه آیا آنها بیضه یا تخمدان دارند. شواهدی برای اثرات مستقل کروموزوم جنسی از غده ی جنسی ، برای رفتارهای والدینی، خشونت، حساسیت درد، و رفتارهای اجتماعی یافته شده است.

Seney و همکارانش اخیرا مدل FCG را برای بررسی اثرات غده ی جنسی و کروموزوم های جنسی بر تمایزهای جنسی رفتارهای افسردگی و اضطراب که توسط تنش مزمن القا میشود، استفاده کردند. تنها غده های جنسی بر روی رفتار افسردگی در موش های FCG تحت تنش اثر میگذارد. برای اضطراب، اگر چه، هر دو نوع غده جنسی و کروموزوم جنسی مشارکت میکنند و آنها اثرات متضاد اعمال میکنند: اما داشتن بیضه ها رفتارهای اضطرابی را افزایش میدهد (مستقل از کروموزوم جنسی)، اما داشتن یک ژنوتیپ XY اضطراب را کاهش میدهد (مستقل از نوع غده ی جنسی). این نتیجه ، پیشگویی De Vries، 2004 را تایید میکند که در برخی موارد، هورمون های غده ی جنسی در گردش خون عمل میکنند تا اثرات جنسی ژنتیک را کامل کنند.

مثال دیگر از اثر متقابل پیچیده بین هورمون های غده جنسی و کروموزوم های جنسی، از مطالعه ی اخیر کروموزوم جنسی در بیان آروماتاز می آید. نورون های هیپوتالاموس موش و موش صحرایی نر بیان آروماتاز بیشتر و فعالیت آروماتاز بیشتری نسبت به ماده ها دارند. زیرا از آنجا که این قبل از افزایش تستوسترون در دوران بارداری است، نقشی برای هورمون های غده ی جنسی غیرممکن به نظر میرسد. به راستی، با استفاده از مدل موشی FCG ، Cisternas و همکاران در 2015 یافتند که جنین های XY بیان آروماتاز بیشتری نسبت به جنین های XX در

پایانه و منطقه ی آمیگدالوئید پیشین در E16 دارند، که مستقل از نوع غده ی جنسی است. زیرا سنتز آروماتاز برای بسیاری از اثرات تستوسترون بر تفاوت جنسی مغز لازم است، این مطلب پیشنهاد میکند که یک سناریو جایی که کروموزوم جنسی در هماهنگی با هورمون های غده ی جنسی کار میکند وجود دارد تا اثرات تستوسترون در برخی مناطق مغز را بالا ببرد.

برای هیچ کدام از اثرات کروموزوم های جنسی مستقل از غده ی جنسی، داشتن ژن مسئول شناخته شده ذکر نشده است. کاندیداهای محتمل واضح شامل ژن های کروموزوم Y که در نرها بیان میشود یا ژن های دوبرابر شده ی X در ماده ها (مخصوصا آن یکی که از غیر فعال شدن رهایی پیدا کرده است) هستند. به روش دیگر Cox و همکارانش در 2015 اخیرا نشان دادند که موش با تنها یک کروموزوم X (X0, XY) بیان وازوپرسین بیشتری در آمیگدال دارد و کمتر از آنهایی که دو تا کروموزوم X (XX,XXY) دارند، اشاره دارد به اینکه ژن های کروموزوم X مسئول این اثرات هستند. به دلیل اینکه کروموزوم X به طور نامتقارن به ارث رسیده است (زاده های ماده X را از هر دو والد پدری و مادری دریافت میکنند، در حالیکه زاده های نر X را تنها از پدر دریافت میکنند) بیان نامساوی آل مادری و پدری منابع محتمل تفاوت های جنسی نورونی هستند.

3.2. تکامل در غیاب غده های جنسی

شواهد دیگری که برای اثرات کروموزوم های جنسی مستقل از غده جنسی وجود دارد از آنجا می آید که موش، ژن عامل استروئیدی 1 (SF1) را از دست میدهد، که نه تخمدان و نه بیضه شکل نمیگیرند. این موش ها فرصتی دارند که تکامل ژنتیکی نر و ماده را در غیاب هورمون های غده ی جنسی آزمایش کنند. همانطور که توسط دید سنتی تمایز جنسی وابسته به هورمون پیشگویی می شود، بسیاری از تفاوت های جنسی در بدن، مغز، و رفتار در موش های که عامل SF1 مختل شده دارند حذف می شود، اگر چه، استثنائاتی وجود دارد. به عنوان مثال، یک تفاوت جنسی در نیتریک اکسیداز نورونی در AVPV در مختل شده های SF1 پایدار می ماند، که نشان میدهد این تفاوت مستقل از غده ی جنسی است. محدودیت مدل مختل شده های SF1 این است که غده های آدرنال هم

شکل نمی گیرند، و ناهنجاری های مغزی در مختل شده ها وجود دارد که احتمالا ارتباطی با حذف غده ی جنسی ندارد.

4. نقش سیستم ایمنی

یک دهه ی پیش، سیستم ایمنی غیر محتمل بود که حتی در مرور مفهومی تمایز جنسی مغز مورد توجه قرار بگیرد. این مورد با تعدادی یافته جدید که نقش مهم سلول های ایمنی یا مولکول های علامت رسان ایمنی در تمایز جنسی مغز را مورد بررسی قرار نداده بود. در بحث فوق ما قبلا با دو مثال مواجهه هستیم. علامت رسانی TNFaR2/NFjB ، معمولا با مرگ سلولی در سیستم ایمنی همراه است، که در تمایز جنسی AVPV دخیل است (بخش 2.1.2) و PGE2 ، به طور معمول با تورم در قشر مغز همراه است که برای تمایز جنسی POA لازم است (بخش 2.3.2) همانطور که قبلا بحث کردیم، تفاوت های جنسی در پاسخ ایمنی قشر مغز ممکن است تفاوت هایی در مغز موجب میشود و یافته های بیشتر به نقش ضروری میکروگلیا ، سلول های ایمنی ذاتی مغز در تمایز جنسی اشاره دارد.

4.1. اثرات سیستم ایمنی قشر و حاشیه بر مغز

نرها و ماده ها اغلب تفاوت هایی در فعال سازی ایمنی قشر به یک محرک دارند، که ماده ها عموما پاسخ بیشتری دارند. که ممکن است توضیح این باشد که چرا زن ها وقوع بیشتری از بیماری های خودایمنی دارند، شامل آنهایی که برمغز اثر میگذارند از قبیل مالتیپل اسکلروزیز (MS). موش ماده همچنین حساستر از نر در مدل MS چونندگان است (آنسفالومیلیت خود ایمنی تجربی) که توسط پروتئین پایه ای میلین تزریق شده و عوامل تقویت ایمنی نزدیک گره های لنفاوی حاشیه مغز القا شده است. در مرحله ی ابتدایی القا بیماری، موش نر تعداد کمتری سلول های ایمنی گره لنفاوی نسبت به ماده ها تولید میکند و سلول های واکنشگر کمتری که سیتوکیناز التهابی تولید میکند، حاصل میشود. حتی اگر لنفوسیت های T ماده ها در موش هر دو جنس تولید شود، نرها هنوز از شروع بیماری

حفظ شده اند. بنابراین، حاشیه ی مغز نر و ماده موش کاملا متفاوت به بیماری یکسان پاسخ میدهند که نتیجه ی در معرض گذاشتن مغز به محرک های مختلف است. آستروئیدهای مغز نقش مهمی در هر دو مدل بیماری انسانی و موشی MS دارند، اما اثرات مستقل از غده جنسی مهم هم وجود دارند، همانطور که در مطالعاتی که ژنوتیپ چهار هسته ای موش ر استفاده کردند، نشان داده شده است (بخش 3). موش XX دوره بیماری شدیدتری در پاسخ به تزریق پروتئین میلینی نسبت به موش XY نشان میدهد، فارغ از نوع غده ی جنسی. اگرچه، وقتی که جنسیت سلول های ایمنی ثابت نگه داشته میشود (سیستم ایمنی XX در حیوان XX یا XY) موش با سیستم عصبی XY پاتولوژی شدیدتری نشان میدهد. این ممکن است به مشاهدات بالینی مربوط باشد که اگرچه MS در زن ها شایعتر است، مردها رشد بیماری سریعتری دارند.

4.2. پاسخ ایمنی مغز

همانطور که سلول های مسئول سلامت ایمنی سیستم نورون های مرکزی، میکروگلیا به طور پیوسته پارانشیم را از هر اختلالی نجات میدهند وقتی فعال شدند، انتقال از ظاهر بسیار منشعب به آمیبی شکل و افزایش تولید مولکول های پیش-التهاب میدهند. آستروسیت ها هم علامت های پیش التهاب در پاسخ به یک جراحی یا چالش ایمنی تولید می کنند و در التهاب عصبی بسیاری از بیماری های عصبی دخیلند.

مطالعات بر روی جوندگان اخیرا تفاوت هایی در پاسخ میکروگلیا و آستروسیت ها وابسته به اینکه از نر یا ماده کشت شده اند، نشان داده شده است. برای مثال، در پاسخ به لیپو پلی ساکارید (LPS) متشکل از سلولهای باکتری که پاسخ ایمنی قوی القا میکند، مقدار mRNA سیتوکیناز پیش التهابی در آستروسیت های مشتق شده از غشا مغزی نوزادان موش نر نسبت به ماده ها بالاتر است. علاوه بر آن پاسخ التهابی در گلیاهایی که از ماده های تازه متولد شده که با تستوسترون پروپیونات 24 ساعت قبل تیمار شده اند، مردانه است. معلوم نیست که این اثرات تستوسترون پایداری دارند یا نه ، زیرا تاخیرات طولانی تر بعد از در معرض هورمون بودن آزمایش نشده است. در مطالعه ای شبیه این، میکروگلیا و آستروسیت های کشت شده از نوزادان موش صحرائی نر ، افزایش بیشتری در mRNA برای

سیتوکیناز پیش التهابی IL-1b در پاسخ به چالش LPS در محیط زنده نسبت به گلیای ماده ها نشان داد. به علاوه، اثرات متضاد بکارگیری استرادیول بر گلیایی که از زاده های موش صحرایی نر در مقابل ماده کشت شده است: هورمون اثر ضد التهابی بر گلیای نرها تولید میکند اما اثر پیش التهابی بر گلیای ماده ها میگذارد.

تفاوت در تعداد و ریختشناسی سلول ایمنی مغز هم گزارش شده است. پس از زایمان، بیشتر میکروگلیا آمیبی شکل یا تنومند هستند که یک حالت فعال را پیشنهاد میکند. تفاوت های جنسی در مجتمع سازی میکروگلیا در روز اول زندگی در موش های صحرایی گزارش شده است و با ماده هایی که گلیایی بیشتر و تعداد بیشتری میکروگلیایی آمیبی شکل و تنومند در برخی مناطق مغز دارند. این روند چهار روز دیرتر، با تعداد زیادی از میکروگلیای سرتاسری و میکروگلیایی آمیبی شکل و تنومند در نرها معکوس می شود. 30 امین روز پس از زایمان و در بزرگسالی، تفاوت جنسی دوباره با ماده های که میکروگلیای بیشتری دارند، معکوس میشود مخصوصا آنهایی که فرآیند طولانی و ضخیم دارند. تفاوت های جنسیتی در بیان ژن میکروگلیا در غیاب هر فعال سازی ایمنی اگزوزن هم تنها در سومین روز پس از زایمان موش گزارش شده است.

نقش این تغییر جهت تفاوت های جنسی در تعداد میکروگلیا، ظاهر و بیان ژن شناخته نشده است اما ممکن است به مردانه سازی POA ارتباط داشته باشد. همانطور که قبلا ذکر شد، موش های صحرایی نر برآمدگی های دندریت بیشتری بر نورون های POA دارند و این تفاوت های جنسی بر تولید PGE2 بستگی دارد (بخش 2.3.2). نرها هم حدود 25٪ تراکم بالاتر میکروگلیا و دوبرابر میکروگلیایی آمیبی شکل نسبت به ماده ها در POA نوزادی دارند. تولید PGE2، تراکم میکروگلیا و برآمدگی های دندریت در POA در پاسخ به استرادیول نوزادی افزایش می یابند. همکاری مدیریت ممانعت میکروگلیا ها، این اثرات استرادیول را متوقف میکند و مردانگی برخی رفتارهای جنسی نر را جلوگیری میکند، که پیشنهاد میکند که میکروگلیا برای مردانگی ظاهر و عملکرد POA ضروری است.

میکروگلیا هم ممکن است نقشی در تفاوت های جنسی در برگسالی داشته باشد. آلودینا (درد مکانیکی حساسیت بالا) حاصل جراحت نورون های قشر مغز است که وابسته به مسیر میکروگلیا در نرها اما یک مسیر T-سلول در ماده ها است. در حمایت آن، ممانعت کننده های گلیا به طور وابسته در غده ی جنسی نرهای سالم اما نه موش

های ماده معکوس عمل میکنند. ممانعت میکروگلیا هیچ اثر طولیتری در جلوگیری از آلودینا در نرها پس از اخته کردن ندارد که نشان میدهد که تفاوت جنسی در عملکردهای میکروگلیا به آلودینایی که توسط شرایط دیگر ایجاد میشود، و شاید هم به اختلالات التهاب عصبی جزئی از قبیل MS و بیماری آلزایمر، افسردگی و دردهای مزمن گسترش می یابد همه اینها در ماده ها رایج تراند تا در نرها.

5. نقش اپی ژنتیک

تنظیم اپی ژنتیک کنترل فعالیت ژن در میان تغییرات در ساختار کروماتین (DNA و پروتئین های مربوط به آن) است. بر اساس این تعریف، کسی می تواند نزاع کند که عملکرد هورمون استروئیدی به طور روتین وقایع اپی ژنتیک کوچک را درگیر میکند. بعد از اتصال لیگاندهای مربوطه شان، گیرنده های استروئیدی، پروتئین هایی با فعالیت اصلاح شده ی هیستونی را به کار می گیرد، اصلاح هیستون ها به بازکردن پیچش کروماتین در منطقه ی ژن های مسئول استروئید کمک میکنند، رونویسی ژن افزایش می یابد. بر این اساس ممکن است پیشبینی شود که تفاوت های جنسی که با هورمون میانجیگری میشوند، نیازمند سیستم اپی ژنتیک هستند. اصلاحات اپی ژنتیک هم کاندیداهای خوبی برای هر نوع از حافظه های سلولی هستند از قبیل تغییرات طولانی مدت در بیان ژن که زمینه ساز تفاوت های جنسی در ظاهر و شیمیایی فنوتیپ سلولها است در پاسخ به در معرض هورمون های غده ی جنسی قرار گرفتن.

بهترین مطالعه ی اپی ژنتیک شامل متیلاسیون DNA ، استیلاسیون هیستون ها و متیلاسیون هیستون است. کارهای اخیر نشان داده است که هر کدام از دو برای تمایز جنسی مغز در طول تکامل لازم اند و بین مغز و ماده تفاوت وجود دارد (برای بحث کاملتر Forger, 2016 را ببینید) یکی از مطالعات اولیه، که تفاوت های جنسی را در علائم اپی ژنتیک آزمایش کردند دریافت که موش های نر نوزاد استیلاسیون بیشتری نسبت به ماده ها بر باقی مانده لیزین 9 تا 14 هیستون 3 دارند و تریمتیلاسیون بیشتری بر لیزین 9 هیستون 3 در کورتکس (قشر) و هیپوکامپوس نوزادی دارند که تفاوت های جنسی در متیلاسیون DNA ژن های گیرنده ی استروئید می یابند،

برخی از اینها میتواند با تیمار استرادیول ماده ها برعکس شود و بنابراین احتمالا به دلیل اثرات برنامه ریزی استروئیدهاست. در زیر ما مرور کردیم مطالعاتی که اثرات استیلایسیون هیستون دستکاری شده یا متیلایسیون DNA بر تکامل تفاوت جنسی را مطالعه کردند، همانطور آنهایی که بر تفاوت های جنسی در توزیع علائم اپی ژنتیک مخصوص در امتداد ژنوم گزارش داده اند .

5.1. اثرات مکانیسم های اپی ژنتیک دستکاری شده

بهترین اصلاحات هیستونی شناخته شده، اضافه کردن کووالانسی گروه های استیل به دنباله ی هیستونی است که ساختار هیستونی را باز میکند و معمولا بیان ژن را افزایش میدهد. داستیلایز هیستون (HDACs) گروههای استیل را برمیدارد و با سرکوب بیان ژن عموما مشارکت دارد. برای تعیین اینکه آیا تفاوت جنسی در تعداد و حجم BNSTp (بخش 2.1) استیلایسیون هیستون را نیاز دارد یا نه، ما تزریقات ممانعت کننده های استیلایز هیستونی زیرپوستی به موش در دو روز اول زندگی را انجام دادیم. حیوانات در از شیر گرفتن و آزمایشات مغزی از بین میرفتند. ما دریافتیم که ممانعت کننده های نوزادی HDAC از مردانگی BNST در نرها و ماده های تیمار شده با تستوسترون جلوگیری میکند، در حالیکه هیچ اثری در کنترل ماده ها ندارد. در مطالعه ای با ساختار مشابه، مدیریت داخل بطن مغزی ممانعت کننده ی HDAC بر موش های صحرایی تازه متولد شده، رفتارهای جنسی مردانه را در بزرگسالی متوقف میکند. این مطالعات پیشنهاد میکند که استیلایسیون هیستون ها (واینجا، احتمالا، سرکوب برخی ژن یا ژنها) برای مردانگی ظاهر BNST و رفتار جنسی در جوندگان لازم است.

استیلایسیون DNA معمولا با سرکوب ژن مشارکت دارد و توسط خانواده ای از متیل ترانسفراز های DNA تسریع بخشیده شده است. همانطور که در بخش 2.3.2 تراکم برآمدگی دندریت در POA نرها نسبت به ماده ها و ماده هایی که در نوزادی با استرادیول تیمار شده اند، بیشتر است. Nugent و همکاران 2015 اخیرا اثر ممانعت کنندگی متیل ترانسفراز DNA در طول دور روز اول زندگی بر روی تراکم برآمدگی دندریت و رفتارهای جنسی نر در موش های صحرایی را آزمایش کردند. انسداد موقتی متیلایسیون DNA تراکم برآمدگی های دندریت در POA و رفتار

جنسی نر در بزرگسالی ماده ها را افزایش میدهد در حالیکه در نرها اثر کمی دارد و یا اثر ندارد. این پیشنهاد میکند که تکامل شبه نر در ماده ها توسط متیلاسیون ژن عموماً سرکوب میشود.

5.2. تفاوت های جنسی در علائم اپی ژنتیک در ژنوم

در روش دیگر، چندین گروه اخیراً درباره ی توزیع علائم اپی ژنتیک ژنوم در مغز نرها و ماده ها گزارش داده اند. Ghahramani و همکاران در سال 2014 تولید مثل کاهش یافته بی سولفیدی حاصل از آزمایش تفاوت های جنسی و اثرات نوزادی تستوسترون بر متیلوم DNA جسم مخطط و BNST/POA موش را بکار بردند. اگرچه کمتر از 100 ژن وقتی که مقایسه میکنیم نرها و ماده های کنترل را در 4 روز پس از زایمان متیله شدند، اما 1000 ژن در بزرگسالی متیله شده اند. یک الگوی مشابه وقتی که ماده های کنترل و ماده های که علامت تزریق تستوسترون در روز تولد دارند، دیده شد. از آنجا که همه حیواناتی که در بزرگسالی کشته میشوند، پیش از بلوغ گنادکتومی شدند و کپسول های silastic یکسان که با تستوسترون پر شده اند، تفاوت های جنسی که در بزرگسالان دیده شده نمیتواند با اثرات استروئید های غده ی جنسی ارتباط داشته باشد اما به جای آن اثرات دیر هنگام نوزادانی که در معرض هورمون قرار گرفتند را بازتاب میکند.

به علاوه، عدم تقارن جنسی قوی در توزیع ژن هایی با متیلاسیون متفاوت در نرها و ماده ها وجود دارد: تقریباً 90٪ مناطق متیله شده در همه اتوزوم ها در نرها (یا ماده هایی که با تستوسترون تیمار شده اند) بیشتر متیله شده اند.

دومین مطالعه ی گسترده ژنومی حدود 250 ژن در موش بزرگسال BNST/POA مرتبط با تفاوت جنسی در تری متیلاسیون هیستون 3 لیزین 4 ($H3K4me3$ اصلاحاتی که اغلب در رونویسی بخش آغازین مکان فعال ژن یافت می شود) شناخته شد. ژن هایی که در این مطالعه یافت شدند یک انحراف جنسی هم نشان میدهند که حدود 70٪ آنها $H3K4me3$ بیشتری در ماده ها دارند. به علاوه، در هیچ مطالعه ای ارتباط خوبی بین تفاوت های جنسی در اصلاحات اپی ژنتیک و بیان ژن وجود نداشت. بنابراین بر اساس این مطالعات، رونویسی ژن در نرها و ماده ها، که ژن های کمی با بیان جنسی دوگانه، حداقل در هموژنیتته ی مناطق مغزی نامتناسج از قبیل هیپوتالاموس یا قشر

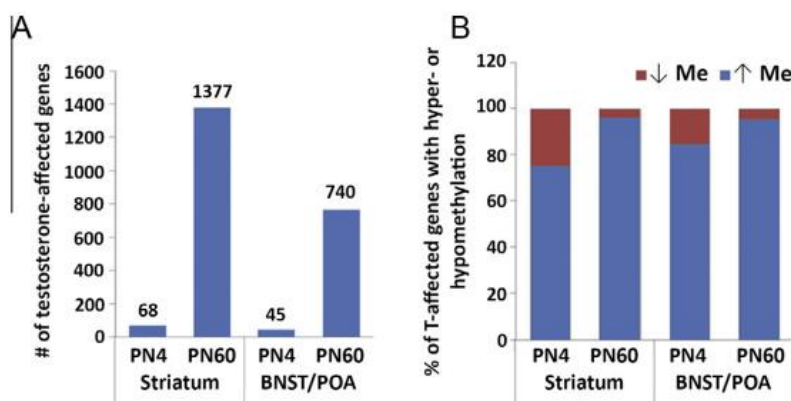
حاشیه ای مغز نشان میدهند؛ را مقایسه میکنیم. پیامد مطالعات متیلاسیون DNA و H3K4me3 این است که حتی وقتی بیان ژن در نرها و ماده ها یکسان است، شالوده ی اپی ژنتیک این ها ممکن است متفاوت باشد.

5.3. کروموزوم های جنسی و اپی ژنتیک

تاکنون فراگیرترین تفاوت جنسی که اپی ژنتیک را درگیر میکند فرآیند غیر فعال شدن تصادفی X است. غیرفعال کردن یکی از کروموزوم های X در همه سلول های ماده پستانداران رخ میدهد و در هیچ کدام از سلولهای نر رخ نمیدهد و از طریق اصلاحات اپی ژنتیک انبوه برای غیر فعال کردن کروموزوم رخ میدهد. هدف قابل قبول برای غیر فعال شدن کروموزوم X این است که بیان ژن را به نرها مشابه کند با یکسان کردن مقدار ژن های X در ماده. اگرچه، حالت غیرفعال باید به طور مداوم حفظ شود و این یک تقاضای مداوم در عملکرد اپی ژنتیک در سلولهای XX است. دروزوفیلا کروموزوم X غیر فعال ندارد اما بخش های وسیعی از کروموزوم Y غیرفعال شده اند و این نشاندهنده ی بیان ژن های اتوزوم است، شاید بخاطر اینکه عوامل مکانیسم اپی ژنتیک (به عنوان مثال آنزیم های که علائم غیرفعال سازی بر Y را انجام میدهند) در عرضه محدود اند. تاکنون، تفاوت های جنسی در بیان ژن اتوزوم به علت غیرفعال شدن کروموزوم X در مغز پستانداران نشان داده نشده اند اما میتوانند به خوبی در آینده انجام شوند.

اثر متقابل پیچیده که بین مکانیسم های اپی ژنتیک و کروموزوم های جنسی محتمل است توسط در نظر گرفتن ژن های 2 نسخه ای X نشان داده شده اند: Kdm5c, Kdm6a. هر دوی این ژنها از غیرفعال شدن در برخی بافتهای موش فرار میکنند و بیان بالاتری در مغز موشهای ماده نسبت به نر دارند. ژن هایی که غیرفعال سازی کروموزوم X را فراری میدهند اغلب با افزایش H3K4me3 ارتباط دارند و برآستی هر دو Kdm5c, Kdm6a به داشتن مقدار زیادی H3K4me3 در BNST/POA ماده در مطالعاتی که در بالا ذکر شد، شناخته شده اند. شناخته شد که محصولات پروتئین این ژن ها متیلاسیون را تغییر میدهند. Kdm5c دمتیلاز لیزین است که گروه متیل را از لیزین موقعیت 4 دنباله ی هیستونی حذف میکند. Kdm6a به عبارت دیگر، فعال کننده ی رونویسی است که علائم سرکوب متیلاسیون هیستون در H3K27 را حذف میکند. بنابراین، این موردی است که یک علامت فعال سازی

هیستون H3K4me3 و کروموزوم جنسی برای تولید تفاوت جنسی در بیان نورونی دو ژن ترکیب میشوند که پروتئینی که تولید میکند ممکن است متیلاسیون هیستونی را با یک میزان از ژن دیگر تغییر دهد.



شکل 6. اثرات تیمار نوزادی با تستوسترون بر متیلاسیون DNA موش ماده. (A) تعداد ژن ها که متیله میشوند به طور قابل توجهی بین ماده شاهد و ماده های تیمار شده با تستوسترون در روز پس از تولد متفاوت است. جسم مخطط و هسته های بستری پایانه ها/ مناطق preoptic هیپوتالاموس BNST/POA در روزهای پس از زایمان آزمایش شد. متیلاسیون DNA کمتر از 100 ژن بر PN4 اثر گذاشته و بسیاری بیشتر از آن در PN60 در مناطق مغزی هر دو اثر پذیرفتند. (B) درصد ژن هایی که متیلاسیون کم یا زیاد را در هر سن در هر منطقه ی مغز نشان میدهند، نمایش داده شده. در هر دو سن و در هر دو منطقه ی مغز. که اکثریت ژن ها با یک تفاوت در متیلاسیون هستند که ماده ها بیشتر از PNO که تستوسترون دریافت کرده اند متیله میشوند.

6. برهمکنش های محیط-مغز

یک محیط خارجی فردی می تواند همچنین نقش مهمی در تکامل تفاوت های جنسی نورونی ایفا کند. اگرچه، اثرات محیطی ممکن محدود شده اند اما اینجا ما سه مورد از برهمکنش های محیط - مغز که از دیدگاه متفاوت مطالعه شده اند را بیان میکنیم. ما آزمایش کردیم که چگونه برهمکنش ها با گونه های یکسان میتوانند در تفاوت های جنسی در سیستم عصبی مشارکت کنند با استفاده از مثال هایی از مراقبت مادری در موش های صحرائی (بخش 6.1). ما بعد از آن مورد توجه قرار میدهیم که چگونه برهمکنش ها با سایر گونه ها ممکن است منجر به اثرات

مخصوص جنسیت بر مغز و رفتار شود با توجه به اثرات فلور روده بر مغز (بخش 6.2) در بالا بخش 4 ما دیدیم که پاسخ به چالش ایمنی میتواند در جنسیت ها تغییر کند: در بخش 6.3 ما چندین جنبه از پاسخ به تنش های محیطی را کشف کردیم که در سطح مولکولی نشان داد که چطور مغزهای نر و ماده ممکن است به طور متفاوت به یک محرک خارجی یکسان پاسخ دهند.

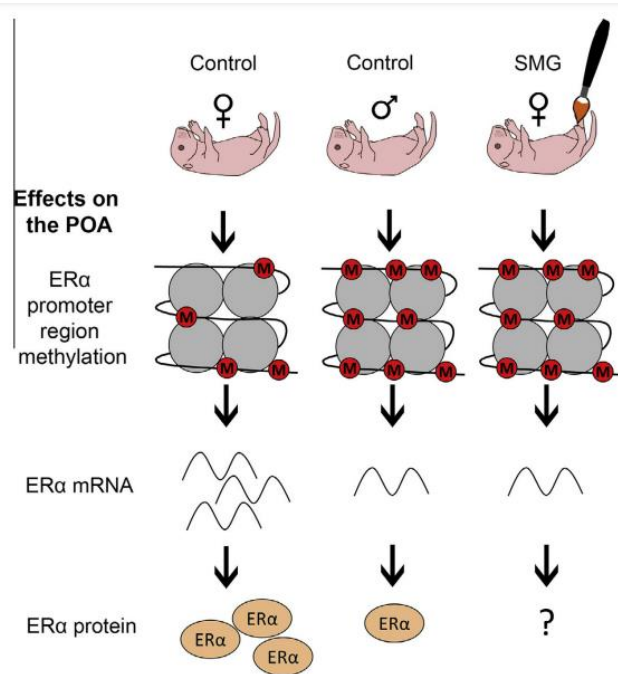
6.1. برهمکنش ها با گونه های یکسان - مراقبت مادری

بسیاری از تفاوت های جنسی در مغز خیلی زود در تکامل پس از زایمان شکل میگیرند، وقتی که بیشتر زاده های پستانداران کاملا به مراقبت مادری برای رشد و حیات نیاز دارند. در موش های صحرایی، لیسیدن اندام تناسلی قسمتی از مراقبت مادری است و زاده های نر لیسیدن بیشتر از ماده ها دریافت میکنند به علت تنظیم تستوسترون بویایی که در ادرار نرها وجود دارد. این وابستگی به هورمون در محرک های مادری تفاوت دارد که به تکامل سلولی، مولکولی و تفاوت های رفتاری جنسی در زاده ها ارتباط دارد.

در موش POA صحرایی نوزاد به عنوان مثال، mRNA گیرنده ی استروژن آلفا ERA و مقدار پروتئین در نرها نسبت به ماده ها پایین تر است و و تفاوت های جنسی مرتبط در متیلاسیون DNA منطقه ی پروموتور ERA دیده شده است با مقدار متیلاسیون بیشتر در نرها (شکل 7) تفاوت های جنسی در بیان و متیلاسیون ERA ممانعت میشود وقتی که تیمار مادری شبیه سازی شده در ماده ها افزایش می یابد. (شکل 7) به طور مشابه، بیان ERA و الگوهای متیلاسیون ژن در آمیگدال در موش های صحرایی ماده که توسط تیمار مادری مشابه افزایش می یابد، مردانه شده است. قابل ذکر است که مطالعات پیشین بر اثرات تغییرات طبیعی مراقبت مادری (لیسیدن کم در مقابل زیاد) بر زاده های ماده بزرگسال اثر متضاد دارد، از جمله، موش های صحرایی ماده توسط افزایش لیسیدن مادری بیان بیشتر ERA در POA و همینطور کاهش متیلاسیون پروموتور ERA پرورنده میشوند. اختلافات بین این گزارشات ممکن است مرتبط با تفاوت در الگوی تجربی، سن نمونه ها و یا نواحی مغز نمونه گیری شده باشد. با

اینحال، هر دو این مطالعات ، نقش تاثیرگذار که تجربیات اولیه ممکن است در تنظیم تفاوت های جنسی در مغز ایفا کنند را تاکید میکنند.

تنوع در مراقبت مادری همچنین تکامل تفاوت های جنسی در طناب عصبی را تحت تاثیر قرار میدهد. وقتی لیسیدن تناسلی کاهش یافته است، تعداد، اندازه ی سوماتیکی و طول دندریت نورون های حرکتی SNB در زاده های نر کاهش یافته است. مکانیسمی که این اثرات را تحت تاثیر قرار میدهد هنوز مانده تا تعیین شود اما اکسیتوسین احتمالاً نقشی ایفا میکند. تحریک تناسلی آزاد شدن اکسیتوسین را از هیپوتالاموس به lumbosacral طناب عصبی القا میکند جایی که SNB قرار دارد. اکسیتوسین میتواند ظاهر نورون های SNB را از طریق اثرگذاری بر علامت دهی گلوتامات تغییر میدهد زیرا اکسیتوسین، نورون های گلوتامات در محیط آزمایش را تحریک میکند و در محیط زنده گیرنده های مسدود NMDA گلوتامات را که طول دندریت SNB را کاهش میدهند را تحریک میکند.



شکل 7. تفاوت های جنسی و اثراتی تحریک نظافتی مادری بر متیلاسیون پرموتور گیرنده ی آلفای استروژن در منطقه ی PREOPTIC هیپوتالاموس POA. در POA موش صحرائی نوزاد، متیلاسیون پرموتور ERα (در نرها نسبت به ماده ها بیشتر است) و تفاوت های جنسی مرتبط در ERα mRNA و پروتئینها با سطوح پایین تر در نرها دیده شد. تحریک نظافت مادری SMG ماده ها ، الگوی متیلاسیون پرموتور ERα و بیان آن را مردانه میکند.

6.2. برهمکنش بین سایر گونه ها - باکتری های روده

پستانداران در روابط وابسته به همزیستی با سایر گونه ها زندگی میکنند، نزدیکترین با باکتری های که در همه سطح بدن که با جهان حراج ارتباط دارد، اجتماع دارند. باکتری های روده ، مجموعه ای از میکروارگانیسم ها زنده در سیستم گوارش ما هستند که مولکولهایی مانند زنجیره های کوتاه اسیدچرب، پیش ساز انتقال دهنده های عصبی (مانند تریپتوفان) و هورمون های عصبی (مانند سروتونین) آزاد میکنند که ممکن است فیزیولوژی و رفتار مغز را تحت تاثیر قرار دهد. شواهد برای اینها از مطالعاتی می آید که موش و باکتری های نرمال (به طور مرسوم اجتماع تشکیل میدهند) را مقایسه کردند، با آنهایی که تهی از باکتری هستند. موش ماده و نر خالی از میکروب، رفتارهای اضطرابی کمتری نشان میدهند و مقدار متغیر هورمون های تنش در مقایسه با موش دارای باکتری اجتماع کننده نشان دادند و این اثرات می تواند توسط مدفوع منتقل کننده از حیوانات معمولی به حیوانات عاری از باکتری برعکس شود. نکته ی مهم این است که باکتری های نر و ماده موش ممکن است متفاوت باشند حتی وقتی که رژیم و شرایط زندگی یکسانی دریافت میکنند.

این موضوع، احتمال اینکه برخی از تفاوت های مشاهده شده ی جنسی در رفتارهای اضطرابی (بخش 6.3 را ببینید) توسط باکتری ها حاصل شده باشند؛ را افزایش میدهد.

باکتری خیلی زود در زندگی ما حاضر میشد همچنین در مردانگی سیستم سروتونین هیپوکامپال مشارکت میکند. موش ماده بزرگسال نسبت به نر مقدار بیشتری سروتونین و مهمترین متابولیتش 5-هیدروکسین دللاستیک (5-HIAA) در هیپوکامپوس دارد. زیرا سروتونین مقدار گیرنده های گلوکوکورتیکوئید مربوط به هیپوکامپوس را کاهش میدهد، این اتفاق ممکن است با مشارکت کاهش حساسیت فیدبک منفی محور آدرنال هیپوفیز-هیپوتالاموس در ماده ها باشد. تفاوت های جنسی در سروتونین و 5-HIAA به باکتری وابسته است زیرا وقتی موش های عاری از باکتری افزایش مییابند آنها ناپدید میشوند. باکتری بعد از شیر گرفتن حیوان عاری از باکتری، مقدار سروتونین هیپوکامپوس یا 5-HIAA را تغییر نمیدهند که پیشنهاد میکند که در معرض قرار گرفتن باید زودتر در طی تکامل اتفاق بیافتد.

نتایج مقدماتی هم اثری از باکتری بر تکامل تفاوت های جنسی در مناطق مغزی عصبی وازوپرسین که در اضطراب درگیر هستند، را پیشنهاد میدهد. به عنوان مثال، موش نر عموماً واکنش ایمنی وازوپرسین بیشتری نسبت به ماده ها در هسته های *mediodorsal* تالاموس دارد، اما این تفاوت به طور قابل ملاحظه ای در موش های بزرگسال عاری از میکروب کاهش می یابد. اثرات مشابه در سایر مناطق تزریق وازوپرسین دیده نشده است که پیشنهاد میکند که باکتری احتمالاً اثرات مخصوص منطقه خاصی بر تفاوت جنسی در مغز دارد.

دریافت ما از محور مغز- روده در مراحل ابتدایی است و هنوز نیاز به انجام کارهای زیادی برای شناسایی شدن مکانیسم زمینه ساز اثرات باکتری بر تمایز جنسی مغز دارد. تنظیم هورمون های استروئیدی یک مکانیسم بالقوه است اگرچه، باکتری ها میتوانند مقدار تستوسترون در موش میزبان را تغییر دهند و یک باکتری که به طور فراوان در روده ی انسان یافت میشود حداقل یک اندروژن سنتز میکند به عنوان مثال *11b* هیدروکسی اندروست *4-ene-3*، 17-دیون.

6.3. پاسخ های دوشکلی جنسی به محرک یکسان - پاسخ استرس

ماده ها دوبرابر مردها از اختلالات مربوط به استرس شامل اضطراب و افسردگی متاثر میشوند. این تفاوت های جنسی که در زمان بلوغ ظاهر میشوند و پس از یائسگی کمتر برجسته اند، یک نقش برای هورمون های استروئیدی جنسی پیشنهاد میکند. در حقیقت، تیمارها که سطوح استروئیدهای غده ی جنسی را تغییر میدهند، شدت و خطر اختلالات مربوط به استرس را تغییر میدهند. مطالعه ی سوبستراهای عصبی مرتبط با استرس در جوندگان افشا کرده است که تفاوت های جنسی که در سطح سلولی و مولکولی در نقش واسطه ی پاسخ استرس وجود دارند شامل محور *HPA*، لوکوس *coeruleus* و هیپوکامپوس میباشد.

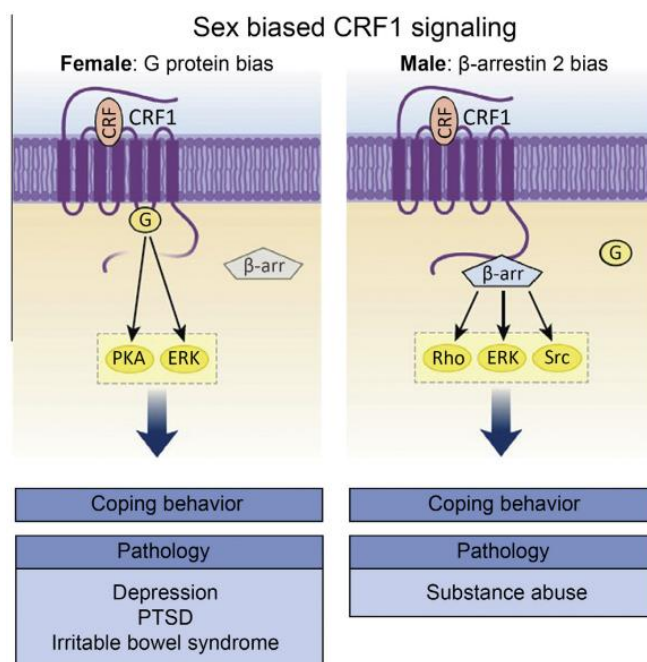
6.3.1. تفاوت های جنسی در محور HPA

پاسخ استرس با آزاد کردن عامل-آزاد کننده ی-کورتیکوتروپین (CRF) از هسته های هیپوتالاموس (PVN) آغاز میشود، که این محرک ها هورمون آدرنوکورتیکوتروپیک (ACTH) از هیپوفیز و گلوکوکورتیکوئیدها را از غده ی جنسی آزاد میکند؛ سپس استرس توسط فیدبک منفی در سطح هیپوکامپوس هیپوتالاموس و هیپوفیز پاسخ میدهد. عوامل استرس زا هم کاهش CRF توسط PVN و مناطق لیمبیک به سیستم عصبی مرکزی را القا میکند. CRF1 و گیرنده اش برترین واسطه گر سایکوپاتولوژی مربوط به استرس در نظر گرفته میشوند زیرا بیان متغیر هر دو به تکامل شرایط از قبیل اختلال استرس پس از سانحه و افسردگی بزرگتر مربوط است.

تفاوت های جنسی در محور HPA به علت اثرات خمیده هورمون های غده ی جنسی بزرگ ظاهر میشود. در جوندگان، نرها معمولاً سطوح کمتری از ACTH و گلوکوکورتیکوئیدها تحت هر دو شرایط معمولی و استرس دارند اما اختگی ترشح CRF هیپوتالامیک و تعداد نورون های CRF در PVN را افزایش می دهد و تیمار با دهیدرو تستوسترون (یک اندروژن غیرآروماتاز) جلوی این تغییرات را میگیرد. در مقابل، تیمار ماده ها با استرادیول گنادکومی شده ACTH و گلوکوکورتیکوئیدها تحت شرایط استرس و معمولی را افزایش می دهد. استروژن ها هم ممکن است فیدبک منفی و پایان پاسخ استرس را ممانعت کنند. بنابراین، آندروژن ها و استروژن ها ممکن است مقدار هورمون های استرس در جهت مخالف را تنظیم کنند و با عمل کردن در جهات متفاوت محور HPA استروژن در گردش خون ممکن است مادهها را نسبت به استرس حساس تر کند.

مکانیسم مولکولی دقیق عملکرد هورمون غده ی جنسی بر محور HPA هنوز شناخته نشده اما موش صحرایی ماده مقدار پایه CRF mRNA بیشتری در PVN نسبت به نرها دارد. منطقه ی پروموتور ژن CRF عوامل گیرنده ی هر دو استروژن و اندروژن را دارد و نورون های تولید کننده ی CRF در PVN گیرنده های استروژن و آندروژن را بیان میکند. بنابراین، اثرات هورمون های غده ی جنسی بر تولید CRF ممکن است مستقیم باشد. مکانیسم های اپی ژنتیک مکن است در تفاوت های جنسی در پاسخ محور HPA به استرس مشارکت کند، در PVN موش

صحرائی به عنوان مثال، استرس مزمن خفیف ، متیلاسیون DNA منطقه ی پروموتور ژن CRF تنها در ماده ها را افزایش می دهد.



شکل 8. تفاوت جنسی در گیرنده ی عامل آزادکننده ی کورتیکوتروپین 1 که آبخار علامت دهی را علامت میدهد. در موش های صحرائی ماده، سطح پایین تری از ارتباط CRF1 با بتا آرسستین 2 دارد که علامت دهی از طریق مسیر وابسته به پروتئین G را منحرف میکند. بر خلاف آن، گیرنده ی CRF1 با بتاآرسستین در نرها در ارتباط است که به نوبه ی خود منجر به نتایج رفتاری و فیزیولوژیکی مخصوص جنسیت در سلامتی و بیماری میشود. پاتولوژی خاص ، سندرم روده ی تحریک پذیر ، هنوز به طور مستقیم به مسیر علامت دهی در موش نر و ماده مرتبط نشده اما مثالهایی هستند از پاتولوژی مربوط به استرس که در یک جنس نسبت به دیگری شایعترند .

6.3.2. لوکوس coeruleus (LC) و هیپوکامپوس

LC منبع بیشتر نوراپی نفرین ها در مغز است. به عنوان یک تنظیم کننده ی کلیدی برانگیختگی، LC دلالت بر بیش از حد برانگیختگی اغلب مشاهده شده در اختلالات مربوط به استرس دارد. نورون های تولید کننده ی CRF در PVN به LC طرح میریزد و CRF بیرون راندن نورون های LC در موش های صحرائی هر دو جنسیت را

تغییر میدهد. از نظر ریخت شناسی، اگرچه، نورون های LC ماده ها دندریت های گسترده تر و پیچیده تری دارند و ورودی سیناپتیک بیشتری دارند که ممکن است آن ها را نسبت به محرک های استرس، واکنش دهنده تر کند. دندریت های گسترده ی LC ماده هم گسترش می یابد در مناطق LC که ورودی ها را از مناطق مغز دریافت میکنند که در حال فرآوری ورودی، احساسات و درد هستند که میتواند پاسخ نورون های برانگیخته LC ماده را بیشتر افزایش دهد.

مطالعات عملکردی، تفاوت های جنسی در LC را که با عوامل استرس زا مورد هدف و افزایش قرار میگیرند شناسایی کرده است. به عنوان مثال، یک تفاوت جنسی در LC محرک مرتبط به استرس را ظاهر میسازد، با موش های صحرایی ماده پاسخ بزرگتری به محرک های یکسان نسبت به نرها دارد. یک تفاوت قابل ملاحظه ی جنسی هم در تردد گیرنده های CRF در پاسخ به استرس وجود دارد. تحت شرایط غیر استرسی، CRF1 در نورن های LC موش صحرایی نر در سیتوپلاسم و در غشا سلولی قابل ردیابی است جایی که در ماده ها گیرنده به سیتوپلاسم محدود شده است؛ استرس CRF1 را از غشا سلولی به سیتوپلاسم در نرها حرکت میدهد اما اثر متضاد در ماده ها دارد. این تفاوت در تردد گیرنده ممکن است ماده هارا نسبت به علامت دهی CRF1 بیشتر حساس کند. کینازهای گیرنده ی بتا آروستین 2 و G تصور میشود که تفاوت جنسی را در نتیجه القای ورود توسط اندوسیتها توسط جدا کردن CRF1 از پروتئین های وابسته به غشا G تنظیم میکند. حمایتی برای این مکانیسم از مطالعات شتاب ایمنی حاصل شد که از بافت کورتکس موش صحرایی استفاده شد، تحت شرایط نرمال، هیچ تفاوت جنسی در ارتباط با بتا آسیرین 2 و CRF1 وجود ندارد اما استرس این ارتباط در نرها را افزایش میدهد و در ماده ها بدون تغییر میماند.

ارتباط بین CRF1 و بتا آسیرین 2 پیامدهای مهمی دارد زیرا منجر به فعال سازی مسیرهای علامت دهی گیرنده توسط CRF1 تحت شرایط استرس میشود. در نتیجه، پاسخ های سلولی متفاوت، توسط استرس در نرها و ماده ها استنباط شده که به نوبه ی خود ممکن است منجر به نتایج فیزیولوژی و رفتاری مخصوص جنسیت در هر دو بیمار و سالم شود. تفاوت های جنسی در LC هم اینکه یک تجربه معمول چطوراست را تاکید میکند، از قبیل وقایع استرس زا، که میتواند اثرات مخصوص جنسیت را در سطوح سلولی و مولکولی القا کند. حتی در مواردی که سطوح

هورمون استرس و گیرنده های CRF بین جنسیت ها تغییر نمیکنند، پاسخ به عوامل استرس زا میتواند متفاوت کند.

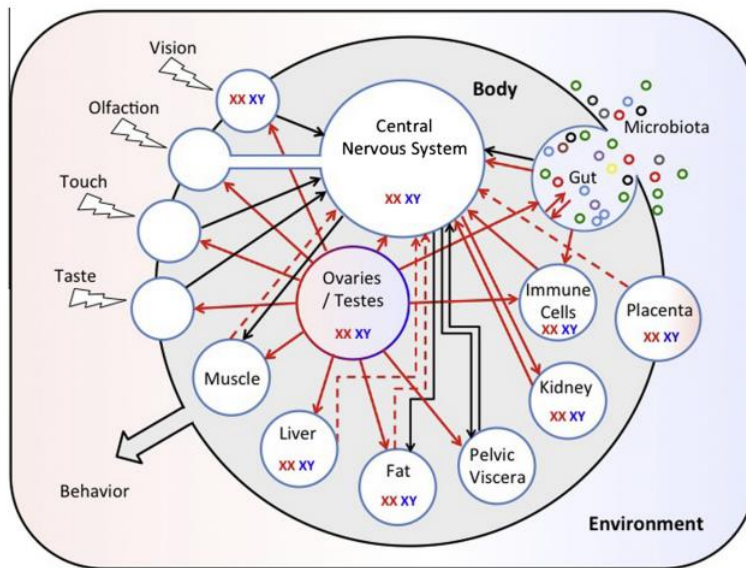
سیستم اندوکائینوئید هیپوکامپوس، مثال های دیگری را حاصل می کند از علامت دهی مولکولی مخصوص جنسیت در سیستم که در پاسخ استرس مشارکت دارد. اگرچه، تیمار کانابینوئید معمولا در بخشی از قسمت های آمریکا استفاده میشدند تا شرایطی از قبیل پس ضربه های اختلال استرس را تیمار کنند. در موش های صحرایی، سرکوب استرادیول GABAergic، انتقال سیناپتیک در قطعات کشت شده ی ماده ها، اما نه در نرها را ممانعت میکند و که آنرا توسط تولید اندوکائینوئید پس از سیناپتیک انجام میدهد که به نوبه ی خود آزاد شدن GABA توسط سلول پریسیناپتیک را سرکوب میکند. اخیرا Tabatadze و همکاران در 2015 وقایع مولکولی زمینه ساز این اثر مخصوص جنسیت بر انتقال نورونی را توصیف کردند. در ماده ها، استرادیول یک ارتباط بین ERA و گیرنده ی متابولیتی گلوتامات 1 (mGluR1) را القا میکند که منجر به فعال سازی فسفولیپاز C میشود که به نوبه ی خود، اینوزیتول 1،4،5 تریفسفاتاز (IP3) تولید میکند، گیرنده ی IP3 را فعال میکند (IP3R) و آزاد شدن کلسیم را تحریک میکند، که منجر به سنتز اندوکائینوئید و آزاد شدن آن از سلول پست سیناپتیک میشود. در نرها، پاسخ این مسیر به استرادیول به مقدار قابل توجهی کاهش می یابد. جالب توجه است که، هیچ تفاوت جنسی در مقدار پایه ERA، mGluR1، IP3 یا IP3R، وجود ندارد دوباره نشان میدهد که حتی وقتی ایفای نقش کنندگان کلیدی در یک مسیر علامت دهی در سطوح مشابهی در نرها و ماده ها بیان شدند، ممکن است هنوز پاسخ مخصوص جنسیت وجود داشته باشد.

7. نشانه های نامساعد درباره مدل مطلوب ما از تمایز جنسی

همانطور که از بخش گذشته مشخص است، یکی از رایجترین روش هایی که آزمایش میکند که آیا تفاوت جنسی مورد نظر منجر به ایجاد اثراتی بر استروئیدهای غده ی جنسی میشود یا نه، این است که جوندگان ماده را در زمان نوزادی با استرادیول و تستوسترون تیمار کنند. مطالعات اخیر اگرچه، حقیقت نامطلوبی را فاش میکند: این تیمارها

هیچ چیز نزدیک به نر طبیعی در سطح اپی ژنوم یا رونویسی تولید نمیکند. در مطالعه Ghahramani و همکاران 2014 به عنوان مثال، تیمار موش های ماده با تستوسترون در روزهای تولد DNA متیله شده در BNSTp و جسم مخطط در بزرگسالان را مردانه میکند. اگرچه، اثر از نظر آماری خیلی قابل توجه بود، حالت متیله شدن کمتر از نصف ژن ها که توسط تیمار تستوسترون نوزادان ماده اثر پذیرفتند (36٪ و 47٪ برای BNST/POA و جسم مخطط، به ترتیب) همچنین در متیلاسیون بین نرها و ماده های نرمال تفاوت میکند. در سطح رونویسی Del Pino Sans و همکاران در سال 2015 اخیراً 89 ژن یافتند که در سطوح مختلف در AVPV نوزادان نر و ماده موش صحرائی بیان میشوند. اما بیشتر از 300 ژن هستند که توسط تیمار استرادیول نوزادان ماده به طور قابل توجهی تغییر یافته اند. مشکل بزرگتر، تنها 6 ژن بین دو لیست مشترک هستند! به عبارت دیگر، به منظور بیان ژن ، کمتر از 2٪ از ژن ها با تیمار استرادیول ماده تغییر یافته و بین جنس ها متفاوت اند.

عجیب نیست که یک تزریق استرادیول و تستوسترون به طور کامل قرار گرفتن در معرض هورمونهای پیچیده نر نرمال را تقلید نمیکند که از زمان قبل از زایمان شروع شده ، در اوج های جدای از هم رخ میدهد و ممکن است ترشح غده ی جنسی را درگیر کند. علاوه بر آن، مقدار استروئید که به ماده های تازه به دنیا آمده تزریق میشود اغلب دارویی هستند و هر توزیع مستقل از غده ی جنسی کروموزوم های جنسی توسط تزریق هورمون تقلید نخواهد شد. اگرچه، این مطالعات فاش میکند که ماده های مردانه شده بیشتر شبیه جنس سومی هستند تا شبیه نرها باشند. جالب است که برای تعداد زیادی متغیرهای وابسته، تستوسترون نوزادی (یا استرادیول) یک فنوتیپ تولید کردند که از نر نرمال تفاوت قابل ملاحظه ای نداشت. ممکن است به ایده ی "مجراسازی" که اولین بار توسط Waddington مطرح شد و برای تمایز جنسی توسط McCarthy و همکاران تنظیم شد ، ربط داشته باشد: تکامل مجراسازی است به یکی از دو نتیجه ی نر یا ماده است. با توجه به متیله شدن و رونویسی مثال های بالا، شاید تنها یک ژن کلیدی برای تنظیم مناسب مورد نیاز باشد تا تکامل نرمال نر حاصل شود. چنین مجراسازی میتواند نیرومندی در مواجهه با محیط یا تنوع ژنتیکی را حاصل کند.



شکل 9. "ارگان جنسی" به عنوان مجموعه ای از اثرات حاشیه ای بر تفاوت های جنسی در سیستم عصبی مرکزی تعریف شده است برخی از آنها اینجا نشان داده شده اند. سیستم عصبی مرکزی در بدن جنسیت ها به طور متفاوت جاسازی شده. خطهای توپر یک اثر جنسی از یک ارگان به دیگری را نشان میدهد. خط های نقطه چینی اثری مربوط به شواهد ضمنی دارد اما تا کنون نشان داده نشده. خطهای مشکی ارتباط نورونی را نشان میدهد. خطهای قرمز ارتباط هومورال را نشان میدهد. XXXY ارگان هایی را نشان میدهد که در آنها کروموزوم های جنسی اثرات مشخصی دارند: در بیشتر موارد معلوم نیست که آیا اثرات با ارگانها میانجیگری میشوند یا غیرمستقیم از طریق اثرات سایر ارگانها هستند. بدن به نوبه ی خود، در یک محیط جاسازی شده که روی فرد اثر میگذارد که با توجه به جنسیت فرق دارد. دایره های کم رنگ در بالای سمت راست بسیاری از گونه های میکروارگانیسمها هستند که به طور معمول در روده ها یا روی پوست ما زندگی میکنند. در سمت چپ بینایی، بویایی لامسه و چشایی همه به طور متفاوت در نرها و ماده ها بیان میشوند.

8. از اینجا به کجا میرویم؟

بحث فوق، چندین زمینه ی مرتبط پیشنهاد میکند که از مطالعات اخیر ظاهر شده اند و احتمالاً ادامه میدهند تا رشته ی تمایز جنسی مغز را شکل دهند. این شامل نقش سلول های غیر عصبی، سیستم ایمنی و محیط میشود.

تا کنون، تنها سلولهای غیر عصبی مورد توجه بودند وقتی که بحث میشود که تفاوت های جنسی مغز ، سلولهای غده ی جنسی بودند. ماهیچه ها گاهی اوقات شامل آنهايي بودند که به تمایز جنسی نورو ن های حرکتی SNB علاقه مند بودند و تفاوت های جنسی در تعداد و ظاهر آستروسیت ها در مناطق چندگانه ی مغز جوانان در طول 25 سال گذشته گزارش داده اند. اخیرا گزارشی از تفاوت های جنسی در میکروگلیا وجود داشت و شواهدی که گلیا نقش ضروری در تکامل تفاوت های جنسی در ظاهر و رفتار نورو ن ها ایفا میکند. بخش 2.3.3 و 4.2. یافته های اخیر هم پیشنهاد میکند که گلیا احتمالا زمینه ساز تفاوت های جنسی در التهاب نورو نی و اختلالات التهاب عصبی است. علاوه بر سلولهای ایمنی که با مغز باقی میمانند تفاوت های جنسی در پاسخ های ایمنی حاشیه وجود دارند که میتواند بر عملکرد نورال مغز و استعداد بیماری اثر بگذارد. علاوه بر آن، اخیرا رگ های لنفاوی عملکردی کشف شده اند که در طناب عصبی جاسازی شدند و تا گره های لنفاوی گردنی کشیده شده اند. اگرچه، خیلی زود است که دلایل این یافته ها برای تفاوت های جنسی (یا هر عملکرد مغزی) را بدانیم، اما این مورد باورهای مدت زمان درازی را به چالش می کشد که سیستم عصبی مرکزی ، عروق لنفاوی را کم دارد و پیشنهاد میکند که هنوز مطالب زیادی برای یادگرفتن در مواجهه مغز و ایمنی داریم.

اگرچه، این تنها شروع است: بسیاری از بافت های دیگر احتمالا مشارکت کننده های مهمی برای تمایز نورو نی هستند. به عنوان مثال، اگرچه، ما به طور نورال درباره کبد و بافت چربی فکر نمیکنیم که دوشکلی جنسی داشته باشند، بیان 72٪ همه ژن های دیده شده در کبد و 68٪ آنها در بافت چربی بین موش نر و ماده بزرگسال فرق دارد. این ارگان ها ، اتصالات و ابران و اوران با سیستم مرکزی عصبی دارند و هورمون ها و سایر محصولات که به مغز می رسند را تولید میکنند. همه ارگان ها در بدن از نظر جنسی تا حدی تمایز یافته اند و مغز باید در محیط دوشکلی عمل کند. همه بدن نیاز دارند که به طور کامل برای درک تمایز جنسی مغز بررسی شوند و ما اخیرا واژه ی "ارگان جنسی" را برای این ایده، ابداع کرده ایم. بررسی های آینده ممکن است شروع به ترکیب برخی از این اثرات کند. عوامل بیرون از بدن یا در ارتباط با محیط و بدن از قبیل باکتری ها، همچنین به طور وابسته به جنس بر مغز اثر میگذارند. (بخش 6) برای توضیح اینکه اثرات محیطی بقای طولانی مدتی دارند، حافظه ی این نمایش و تجربه ها

عموما اپی ژنتیک را درگیر میکنند بنابراین محتمل است که ما نقشهای بیشتری برای اپی ژنتیک در تمایز مغز ببینیم. انحراف جنسی مشاهده شده در ژن ها با تفاوت های جنسی در متیلاسیون DNA یا اصلاحات هیستون (بخش 5.2) پیشنهاد میکند که عوامل استرس زا، تجربیات، داروها یا بیماری هایی که هدف یک نوع از مکانیسم اپی ژنتیک هستند ممکن است اثرات متفاوتی بر نرها و ماده ها داشته باشند.

پیشرفت در زمینه ی تمایز جنسی ممکن است به حرکت در امتداد مدل های سنتی موش و موش صحرایی باشد. اگرچه، مطالعه ی این گونه ها دانش ما را از مکانیسم های سلولی و مولکولی زمینه ساز تفاوت های جنسی در مغز به شدت افزایش داده است اما شمول ارگانیسم های مدل جدید میتواند روزنه ی جدیدی بر سوالاتی باشد که مدل های سنتی قادر به پاسخگویی نیستند. کار کردن بر گونه های اجتماعی بالاتر، موش صحرایی سیاه، پیشنهاد میکند که قوانین تمایز جنسی مغز ممکن است وابسته به صفات تاریخیچه ی حیات تفاوت کند. جایی که گونه های خود ما مورد توجه قرار گرفتند جالب توجه است که ما هنوز هم تنها درک سستی از چنین سوالات اساسی به عنوان سهم نسبی استروژن و آندروژن در مردانگی مغز داریم، عمدتا براساس مطالعات موردی و استنتاج، و تنها چند آزمایش مستقیم بوجود داشته.

این برخی از جهات است که میتواند بر مبنای فشارهای اخیر در رشته ی تمایز جنسی پیشگویی شود اما همانطور که در پاراگراف اول ذکر شد، ما ممکن است در یک نقطه ی تغییر جهت باشیم، همانطور که بیشتر دانشمندان اعصاب هر دو جنس را در طراحی مطالعاتشان را شامل میکنند ما میتوانیم افزایش کشفیات جدید تفاوت های جنسی نورونی را پیشبینی کنیم. بسیاری از این ها احتمالا توسط پژوهشگران جدید رشته انجام میشود که چشم انداز جدیدی را می آورند و ممکن است ما را در جهاتی که امروز در ذهن مجسم میکنیم هدایت کنند.

References

- Acaz-Fonseca, E., Duran, J.C., Carrero, P., Garcia-Segura, L.M., Arevalo, M.A., 2015. Sex differences in glia reactivity after cortical brain injury. *Glia* 63 (11), 1966–1981.
- Ahern, T.H., Krug, S., Carr, A.V., Murray, E.K., Fitzpatrick, E., Bengston, L., McCutcheon, J., De Vries, G.J., Forger, N.G., 2013. Cell death atlas of the postnatal mouse ventral forebrain and hypothalamus: effects of age and sex. *J. Comp. Neurol.* 521 (11), 2551–2569.
- Ahmed, E.I., Zehr, J.L., Schulz, K.M., Lorenz, B.H., DonCarlos, L.L., Sisk, C.L., 2008. Pubertal hormones modulate the addition of new cells to sexually dimorphic brain regions. *Nat. Neurosci.* 11 (9), 995–997.
- Allen, L.S., Gorski, R.A., 1990. Sex difference in the bed nucleus of the stria terminalis of the human brain. *J. Comp. Neurol.* 302 (4), 697–706.
- Amateau, S.K., McCarthy, M.M., 2002. A novel mechanism of dendritic spine plasticity involving estradiol induction of prostaglandin-E2. *J. Neurosci.* 22 (19), 8586–8596.
- Amateau, S.K., McCarthy, M.M., 2004. Induction of PGE2 by estradiol mediates developmental masculinization of sex behavior. *Nat. Neurosci.* 7 (6), 643–650.
- Arai, Y., Sekine, Y., Murakami, S., 1996. Estrogen and apoptosis in the developing sexually dimorphic preoptic area in female rats. *Neurosci. Res.* 25 (4), 403–407.
- Arias, C., Zepeda, A., Hernandez-Ortega, K., Leal-Galicia, P., Lojero, C., CamachoArroyo, I., 2009. Sex and estrous cycle-dependent differences in glial fibrillary acidic protein immunoreactivity in the adult rat hippocampus. *Horm. Behav.* 55 (1), 257–263.
- Arnold, A.P., 2012. The end of gonad-centric sex determination in mammals. *Trends Genet.* 28 (2), 55–61.
- Aston-Jones, G., Cohen, J.D., 2005. An integrative theory of locus coeruleusnorepinephrine function: adaptive gain and optimal performance. *Annu. Rev. Neurosci.* 28, 403–450.
- Aussel, C., Masseyeff, R., 1983. Comparative binding properties of rat and human alpha-fetoproteins for arachidonic acid and estradiol. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* 42 (2), 261–269.
- Bakker, J., De Mees, C., Douhard, Q., Balthazart, J., Gabant, P., Szpirer, J., Szpirer, C., 2006. Alpha-fetoprotein protects the developing female mouse brain from masculinization and defeminization by estrogens. *Nat. Neurosci.* 9 (2), 220–226.
- Bakker, J., De Mees, C., Szpirer, J., Szpirer, C., Balthazart, J., 2007. Exposure to oestrogen prenatally does not interfere with the normal female-typical development of odour preferences. *J. Neuroendocrinol.* 19 (5), 329–334.
- Bangasser, D.A., Curtis, A., Reyes, B.A., Bethea, T.T., Parastatidis, I., Ischiropoulos, H., Van Bockstaele, E.J., Valentino, R.J., 2010. Sex differences in corticotropin-releasing factor receptor signaling and trafficking: potential role in female vulnerability to stress-related psychopathology. *Mol. Psychiatry* 15 (9), 896–904, 877.
- Bangasser, D.A., Valentino, R.J., 2012. Sex differences in molecular and cellular substrates of stress. *Cell. Mol. Neurobiol.* 32 (5), 709–723.
- Bangasser, D.A., Zhang, X., Garachh, V., Hanhauser, E., Valentino, R.J., 2011. Sexual dimorphism in locus coeruleus dendritic morphology: a structural basis for sex differences in emotional arousal. *Physiol. Behav.* 103 (3–4), 342–351.
- Banki, C.M., Bissette, G., Arato, M., O'Connor, L., Nemeroff, C.B., 1987. CSF corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in depression and schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 144 (7), 873–877.
- Bao, A.M., Fischer, D.F., Wu, Y.H., Hol, E.M., Balesar, R., Unmehopa, U.A., Zhou, J.N., Swaab, D.F., 2006. A direct androgenic involvement in the expression of human corticotropin-releasing hormone. *Mol. Psychiatry* 11 (6), 567–576.
- Bao, A.M., Hestiantoro, A., Van Someren, E.J., Swaab, D.F., Zhou, J.N., 2005. Colocalization of corticotropin-releasing hormone and oestrogen receptoralpha in the paraventricular nucleus of the hypothalamus in mood disorders. *Brain* 128 (Pt 6), 1301–1313.

- Bebbington, P., Dunn, G., Jenkins, R., Lewis, G., Brugha, T., Farrel, M., Meltzer, H., 2003. The influence of age and sex on the prevalence of depressive conditions: report from the National Survey of Psychiatric Morbidity. *Int. Rev. Psychiatr.* 15, 74–83.
- Beery, A.K., Zucker, I., 2011. Sex bias in neuroscience and biomedical research. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 35 (3), 565–572.
- Beeson, P.B., 1994. Age and sex associations of 40 autoimmune diseases. *Am. J. Med.* 96 (5), 457–462.
- Beyer, C., Eusterschulte, B., Pilgrim, C., Reisert, I., 1992. Sex steroids do not alter sex differences in tyrosine hydroxylase activity of dopaminergic neurons in vitro. *Cell Tissue Res.* 270 (3), 547–552.
- Beyer, C., Green, S.J., Hutchison, J.B., 1994. Androgens influence sexual differentiation of embryonic mouse hypothalamic aromatase neurons in vitro. *Endocrinology* 135 (3), 1220–1226.
- Beyer, C., Pilgrim, C., Reisert, I., 1991. Dopamine content and metabolism in mesencephalic and diencephalic cell cultures: sex differences and effects of sex steroids. *J. Neurosci.* 11 (5), 1325–1333.
- Bingaman, E.W., Magnuson, D.J., Gray, T.S., Handa, R.J., 1994. Androgen inhibits the increases in hypothalamic corticotropin-releasing hormone (CRH) and CRH immunoreactivity following gonadectomy. *Neuroendocrinology* 59 (3), 228–234.
- Blanchard, D.C., Griebel, G., Blanchard, R.J., 1995. Gender bias in the preclinical psychopharmacology of anxiety: male models for (predominantly) female disorders. *J. Psychopharmacol.* 9 (2), 79–82.
- Blaschke, A.J., Weiner, J.A., Chun, J., 1998. Programmed cell death is a universal feature of embryonic and postnatal neuroproliferative regions throughout the central nervous system. *J. Comp. Neurol.* 396 (1), 39–50.
- Bonthuis, P.J., Rissman, E.F., 2013. Neural growth hormone implicated in body weight sex differences. *Endocrinology* 154 (10), 3826–3835.
- Bowers, J.M., Waddell, J., McCarthy, M.M., 2010. A developmental sex difference in hippocampal neurogenesis is mediated by endogenous oestradiol. *Biol. Sex Differ.* 1 (1), 8.
- Breedlove, S.M., Arnold, A.P., 1981. Sexually dimorphic motor nucleus in the rat lumbar spinal cord: response to adult hormone manipulation, absence in androgen-insensitive rats. *Brain Res.* 225 (2), 297–307.
- Bremner, J.D., Licinio, J., Darnell, A., Krystal, J.H., Owens, M.J., Southwick, S.M., Nemeroff, C.B., Charney, D.S., 1997. Elevated CSF corticotropin-releasing factor concentrations in posttraumatic stress disorder. *Am. J. Psychiatry* 154 (5), 624–629.
- Budefeld, T., Grgurevic, N., Tobet, S.A., Majdic, G., 2008. Sex differences in brain developing in the presence or absence of gonads. *Dev. Neurobiol.* 68 (7), 981–995.
- Burgess, L.H., Handa, R.J., 1992. Chronic estrogen-induced alterations in adrenocorticotropin and corticosterone secretion, and glucocorticoid receptor-mediated functions in female rats. *Endocrinology* 131 (3), 1261–1269.
- Burgess, L.H., Handa, R.J., 1993. Estrogen-induced alterations in the regulation of mineralocorticoid and glucocorticoid receptor messenger RNA expression in the female rat anterior pituitary gland and brain. *Mol. Cell. Neurosci.* 4 (2), 191–198.
- Byne, W., Lasco, M.S., Kemether, E., Shinwari, A., Edgar, M.A., Morgello, S., Jones, L.B., Tobet, S., 2000. The interstitial nuclei of the human anterior hypothalamus: an investigation of sexual variation in volume and cell size, number and density. *Brain Res.* 856 (1–2), 254–258.
- Carruth, L.L., Reisert, I., Arnold, A.P., 2002. Sex chromosome genes directly affect brain sexual differentiation. *Nat. Neurosci.* 5 (10), 933–934.
- Champagne, F.A., Weaver, I.C., Diorio, J., Dymov, S., Szyf, M., Meaney, M.J., 2006. Maternal care associated with methylation of the estrogen receptor-alpha1b promoter and estrogen receptor-alpha expression in the medial preoptic area of female offspring. *Endocrinology* 147 (6), 2909–2915.
- Chung, W.C., Swaab, D.F., De Vries, G.J., 2000. Apoptosis during sexual differentiation of the bed nucleus of the stria terminalis in the rat brain. *J. Neurobiol.* 43 (3), 234–243.

Cisternas, C.D., Tome, K., Caeiro, X.E., Dadam, F.M., Garcia-Segura, L.M., Cambiasso, M.J., 2015. Sex chromosome complement determines sex differences in aromatase expression and regulation in the stria terminalis and anterior amygdala of the developing mouse brain. *Mol. Cell. Endocrinol.* 414, 99–110.

Clarke, G., Grenham, S., Scully, P., Fitzgerald, P., Moloney, R.D., Shanahan, F., Dinan, T.G., Cryan, J.F., 2013. The microbiome–gut–brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner. *Mol. Psychiatry* 18 (6), 666–673.

Clarke, G., Stilling, R.M., Kennedy, P.J., Stanton, C., Cryan, J.F., Dinan, T.G., 2014. Minireview: gut microbiota: the neglected endocrine organ. *Mol. Endocrinol.* 28 (8), 1221–1238.

Clarkson, J., Herbison, A.E., 2006. Postnatal development of kisspeptin neurons in mouse hypothalamus; sexual dimorphism and projections to gonadotropin-releasing hormone neurons. *Endocrinology* 147 (12), 5817–5825.

Collado, P., Beyer, C., Hutchison, J.B., Holman, S.D., 1995. Hypothalamic distribution of astrocytes is gender-related in Mongolian gerbils. *Neurosci. Lett.* 184 (2), 86–89.

Cosgrove, M.S., Wolberger, C., 2005. How does the histone code work? *Biochem. Cell Biol.* 83 (4), 468–476.

Cox, K.H., Quinlivan, K.M., Eschendoeder, A., Didrick, P.M., Eugster, E.A., Rissman, E. F., 2015. Number of X-chromosome genes influences social behavior and vasopressin gene expression in mice. *Psychoneuroendocrinology* 51, 271–281.

Cox, K.H., Rissman, E.F., 2011. Sex differences in juvenile mouse social behavior are influenced by sex chromosomes and social context. *Genes Brain Behav.* 10 (4), 465–472.

Crain, J.M., Nikodemova, M., Watters, J.J., 2013. Microglia express distinct M1 and M2 phenotypic markers in the postnatal and adult central nervous system in male and female mice. *J. Neurosci. Res.* 91 (9), 1143–1151.

Critchlow, V., Liebelt, R.A., Bar-Sela, M., Mountcastle, W., Lipscomb, H.S., 1963. Sex difference in resting pituitary–adrenal function in the rat. *Am. J. Physiol.* 205 (5), 807–815.

Csankovszki, G., Nagy, A., Jaenisch, R., 2001. Synergism of Xist RNA, DNA methylation, and histone hypoacetylation in maintaining X chromosome inactivation. *J. Cell Biol.* 153 (4), 773–784.

Curtis, A.L., Bethea, T., Valentino, R.J., 2006. Sexually dimorphic responses of the brain norepinephrine system to stress and corticotropin-releasing factor. *Neuropsychopharmacology* 31 (3), 544–554.

Davies, W., Isles, A.R., Burgoyne, P.S., Wilkinson, L.S., 2006. X-linked imprinting: effects on brain and behaviour. *BioEssays* 28 (1), 35–44.

Davis, E.C., Popper, P., Gorski, R.A., 1996. The role of apoptosis in sexual differentiation of the rat sexually dimorphic nucleus of the preoptic area. *Brain Res.* 734 (1–2), 10–18.

De Vries, G.J., 2004. Minireview: sex differences in adult and developing brains: compensation, compensation, compensation. *Endocrinology* 145 (3), 1063–1068.

De Vries, G.J., Forger, N.G., 2015. Sex differences in the brain: a whole body perspective. *Biol. Sex Differ.* 6, 15.

De Vries, G.J., Jardon, M., Reza, M., Rosen, G.J., Immerman, E., Forger, N.G., 2008. Sexual differentiation of vasopressin innervation of the brain: cell death versus phenotypic differentiation. *Endocrinology* 149 (9), 4632–4637.

De Vries, G.J., Panzica, G.C., 2006. Sexual differentiation of central vasopressin and vasotocin systems in vertebrates: different mechanisms, similar endpoints. *Neuroscience* 138 (3), 947–955.

De Vries, G.J., Rissman, E.F., Simerly, R.B., Yang, L.Y., Scordalakes, E.M., Auger, C.J., Swain, A., Lovell-Badge, R., Burgoyne, P.S., Arnold, A.P., 2002. A model system for study of sex chromosome effects on sexually dimorphic neural and behavioral traits. *J. Neurosci.* 22 (20), 9005–9014.

Del Pino Sans, J., Krishnan, S., Aggison, L.K., Adams, H.L., Shrikant, M.M., LopezGiraldez, F., Petersen, S.L., 2015. Microarray analysis of neonatal rat anteroventral periventricular transcriptomes identifies the proapoptotic *Cugbp2* gene as sex-specific and regulated by estradiol. *Neuroscience* 303, 312–322.

Dewing, P., Chiang, C.W., Sinchak, K., Sim, H., Fernagut, P.O., Kelly, S., Chesselet, M.F., Micevych, P.E., Albrecht, K.H., Harley, V.R., Vilain, E., 2006. Direct regulation of adult brain function by the male-specific factor SRY. *Curr. Biol.* 16 (4), 415–420.

DiBlasio, C.J., Hammett, J., Malcolm, J.B., Judge, B.A., Womack, J.H., Kincade, M.C., Ogles, M.L., Mancini, J.G., Patterson, A.L., Wake, R.W., Derweesh, I.H., 2008. Prevalence and predictive factors for the development of de novo psychiatric illness in patients receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Can. J. Urol.* 15 (5), 4249–4256.

DonCarlos, L.L., 1996. Developmental profile and regulation of estrogen receptor (ER) mRNA expression in the preoptic area of prenatal rats. *Brain Res. Dev. Brain Res.* 94 (2), 224–233.

Du, S., Itoh, N., Askarinam, S., Hill, H., Arnold, A.P., Voskuhl, R.R., 2014. XY sex chromosome complement, compared with XX, in the CNS confers greater neurodegeneration during experimental autoimmune encephalomyelitis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 111 (7), 2806–2811.

Duncko, R., Kiss, A., Skultetyova, I., Rusnak, M., Jezova, D., 2001. Corticotropin-releasing hormone mRNA levels in response to chronic mild stress rise in male but not in female rats while tyrosine hydroxylase mRNA levels decrease in both sexes. *Psychoneuroendocrinology* 26 (1), 77–89.

Edelmann, M., Wolfe, C., Scordalakes, E.M., Rissman, E.F., Tobet, S., 2007. Neuronal nitric oxide synthase and calbindin delineate sex differences in the developing hypothalamus and preoptic area. *Dev. Neurobiol.* 67 (10), 1371–1381.

Edelmann, M.N., Auger, A.P., 2011. Epigenetic impact of simulated maternal grooming on estrogen receptor alpha within the developing amygdala. *Brain Behav. Immun.* 25 (7), 1299–1304.

Fishman, R.B., Breedlove, S.M., 1992. Local perineal implants of anti-androgen block masculinization of the spinal nucleus of the bulbocavernosus. *Brain Res. Dev. Brain Res.* 70 (2), 283–286.

Fishman, R.B., Chism, L., Firestone, G.L., Breedlove, S.M., 1990. Evidence for androgen receptors in sexually dimorphic perineal muscles of neonatal male rats. Absence of androgen accumulation by the perineal motoneurons. *J. Neurobiol.* 21 (5), 694–704.

Forger, N.G., 2006. Cell death and sexual differentiation of the nervous system. *Neuroscience* 138 (3), 929–938.

Forger, N.G., 2009. The organizational hypothesis and final common pathways: sexual differentiation of the spinal cord and peripheral nervous system. *Horm. Behav.* 55 (5), 605–610.

Forger, N.G., 2016. Epigenetic mechanisms in sexual differentiation of the brain and behavior. *Philos. Trans. R. Soc. B* (in press).

Forger, N.G., Breedlove, S.M., 1986. Sexual dimorphism in human and canine spinal cord: role of early androgen. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 83 (19), 7527–7531.

Forger, N.G., Breedlove, S.M., 1987. Seasonal variation in mammalian striated muscle mass and motoneuron morphology. *J. Neurobiol.* 18 (2), 155–165.

Forger, N.G., De Vries, G.J., Breedlove, S.M., 2015. Sexual differentiation of brain and behavior. In: Plant, T.M., Zeleznik, A.J. (Eds.), *Knobil and Neill's Physiology of Reproduction*, fourth ed. Elsevier, Amsterdam, pp. 2109–2155.

Forger, N.G., Roberts, S.L., Wong, V., Breedlove, S.M., 1993. Ciliary neurotrophic factor maintains motoneurons and their target muscles in developing rats. *J. Neurosci.* 13 (11), 4720–4726.

Forger, N.G., Rosen, G.J., Waters, E.M., Jacob, D., Simerly, R.B., de Vries, G.J., 2004. Deletion of Bax eliminates sex differences in the mouse forebrain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101 (37), 13666–13671.

Forger, N.G., Wong, V., Breedlove, S.M., 1995. Ciliary neurotrophic factor arrests muscle and motoneuron degeneration in androgen-insensitive rats. *J. Neurobiol.* 28 (3), 354–362.

Foster, J.A., McVey Neufeld, K.A., 2013. Gut–brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends Neurosci.* 36 (5), 305–312.

Francisco, F.O., Lemos, B., 2014. How do y-chromosomes modulate genome-wide epigenetic states: genome folding, chromatin sinks, and gene expression. *J. Genom.* 2, 94–103.

Freeman, L.M., Watson, N.V., Breedlove, S.M., 1996. Androgen spares androgeninsensitive motoneurons from apoptosis in the spinal nucleus of the bulbocavernosus in rats. *Horm. Behav.* 30 (4), 424–433.

Gatewood, J.D., Wills, A., Shetty, S., Xu, J., Arnold, A.P., Burgoyne, P.S., Rissman, E.F., 2006. Sex chromosome complement and gonadal sex influence aggressive and parental behaviors in mice. *J. Neurosci.* 26 (8), 2335–2342.

Ghahramani, N.M., Ngun, T.C., Chen, P.Y., Tian, Y., Krishnan, S., Muir, S., Rubbi, L., Arnold, A.P., de Vries, G.J., Forger, N.G., Pellegrini, M., Vilain, E., 2014. The effects of perinatal testosterone exposure on the DNA methylome of the mouse brain are late-emerging. *Biol. Sex Differ.* 5, 8.

Gilmore, R.F., Varnum, M.M., Forger, N.G., 2012. Effects of blocking developmental cell death on sexually dimorphic calbindin cell groups in the preoptic area and bed nucleus of the stria terminalis. *Biol. Sex Differ.* 3, 5.

Gioiosa, L., Chen, X., Watkins, R., Klanfer, N., Bryant, C.D., Evans, C.J., Arnold, A.P., 2008. Sex chromosome complement affects nociception in tests of acute and chronic exposure to morphine in mice. *Horm. Behav.* 53 (1), 124–130.

Goel, N., Bale, T.L., 2010. Sex differences in the serotonergic influence on the hypothalamic–pituitary–adrenal stress axis. *Endocrinology* 151 (4), 1784–1794.

Gold, P.W., Chrousos, G.P., 2002. Organization of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression: high vs low CRH/NE states. *Mol. Psychiatry* 7 (3), 254–275.

Gonzalez-Martinez, D., De Mees, C., Douhard, Q., Szpirer, C., Bakker, J., 2008. Absence of gonadotropin-releasing hormone 1 and Kiss1 activation in alphetoprotein knockout mice: prenatal estrogens defeminize the potential to show preovulatory luteinizing hormone surges. *Endocrinology* 149 (5), 2333–2340.

Gotsiridze, T., Kang, N., Jacob, D., Forger, N.G., 2007. Development of sex differences in the principal nucleus of the bed nucleus of the stria terminalis of mice: role of Bax-dependent cell death. *Dev. Neurobiol.* 67 (3), 355–362.

Greer, G.R., Grob, C.S., Halberstadt, A.L., 2014. PTSD symptom reports of patients evaluated for the New Mexico Medical Cannabis Program. *J. Psychoactive Drugs* 46 (1), 73–77.

Griffin, G.D., Flanagan-Cato, L.M., 2009. Sex differences in the dendritic arbor of hypothalamic ventromedial nucleus neurons. *Physiol. Behav.* 97 (2), 151–156.

Handa, R.J., Burgess, L.H., Kerr, J.E., O’Keefe, J.A., 1994. Gonadal steroid hormone receptors and sex differences in the hypothalamo–pituitary–adrenal axis. *Horm. Behav.* 28 (4), 464–476.

Hebbeler, S.L., Verhovshek, T., Sengelaub, D.R., 2002. N-methyl-D-aspartate receptor blockade inhibits estrogenic support of dendritic growth in a sexually dimorphic rat spinal nucleus. *J. Comp. Neurol.* 451 (2), 142–152.

Henderson, R.G., Brown, A.E., Tobet, S.A., 1999. Sex differences in cell migration in the preoptic area/anterior hypothalamus of mice. *J. Neurobiol.* 41 (2), 252–266.

Herbison, A.E., 2008. Estrogen positive feedback to gonadotropin-releasing hormone (GnRH) neurons in the rodent: the case for the rostral periventricular area of the third ventricle (RP3V). *Brain Res. Rev.* 57 (2), 277–287.

Hill, M.N., Patel, S., 2013. Translational evidence for the involvement of the endocannabinoid system in stress-related psychiatric illnesses. *Biol. Mood Anxiety Disord.* 3 (1), 19.

Hisasue, S.-I., Seney, M.L., Immerman, E., Forger, N.G., 2010. Control of cell number in the bed nucleus of the stria terminalis of mice: role of testosterone metabolites and estrogen receptor subtypes. *J. Sex Med.* 7, 1401–1409.

Holmes, M.M., Goldman, B.D., Goldman, S.L., Seney, M.L., Forger, N.G., 2009. Neuroendocrinology and sexual differentiation in eusocial mammals. *Front. Neuroendocrinol.* 30 (4), 519–533.

Hong, S., Cho, Y.W., Yu, L.R., Yu, H., Veenstra, T.D., Ge, K., 2007. Identification of JmjC domain-containing UTX and JMJD3 as histone H3 lysine 27 demethylases. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 104 (47), 18439–18444.

Huang, G.Z., Woolley, C.S., 2012. Estradiol acutely suppresses inhibition in the hippocampus through a sex-specific endocannabinoid and mGluR-dependent mechanism. *Neuron* 74 (5), 801–808.

- Ikeda, Y., Luo, X., Abbud, R., Nilson, J.H., Parker, K.L., 1995. The nuclear receptor steroidogenic factor 1 is essential for the formation of the ventromedial hypothalamic nucleus. *Mol. Endocrinol.* 9 (4), 478–486.
- Imwalle, D.B., Bateman, H.L., Wills, A., Honda, S., Harada, N., Rissman, E.F., 2006. Impairment of spatial learning by estradiol treatment in female mice is attenuated by estradiol exposure during development. *Horm. Behav.* 50 (5), 693–698.
- Iwase, S., Lan, F., Bayliss, P., de la Torre-Ubieta, L., Huarte, M., Qi, H.H., Whetstine, J. R., Bonni, A., Roberts, T.M., Shi, Y., 2007. The X-linked mental retardation gene SMCX/JARID1C defines a family of histone H3 lysine 4 demethylases. *Cell* 128 (6), 1077–1088.
- Jacob, D.A., Bengston, C.L., Forger, N.G., 2005. Effects of Bax gene deletion on muscle and motoneuron degeneration in a sexually dimorphic neuromuscular system. *J. Neurosci.* 25 (23), 5638–5644.
- Jedema, H.P., Grace, A.A., 2004. Corticotropin-releasing hormone directly activates noradrenergic neurons of the locus ceruleus recorded in vitro. *J. Neurosci.* 24 (43), 9703–9713.
- Jo, Y.H., Stoeckel, M.E., Freund-Mercier, M.J., Schlichter, R., 1998. Oxytocin modulates glutamatergic synaptic transmission between cultured neonatal spinal cord dorsal horn neurons. *J. Neurosci.* 18 (7), 2377–2386.
- Johnson, R.T., Breedlove, S.M., Jordan, C.L., 2008. Sex differences and laterality in astrocyte number and complexity in the adult rat medial amygdala. *J. Comp. Neurol.* 511 (5), 599–609.
- Jordan, C.L., Breedlove, S.M., Arnold, A.P., 1991. Ontogeny of steroid accumulation in spinal lumbar motoneurons of the rat: implications for androgen's site of action during synapse elimination. *J. Comp. Neurol.* 313 (3), 441–448.
- Jordan, C.L., Padgett, B., Hershey, J., Prins, G., Arnold, A., 1997. Ontogeny of androgen receptor immunoreactivity in lumbar motoneurons and in the sexually dimorphic levator ani muscle of male rats. *J. Comp. Neurol.* 379 (1), 88–98.
- Kashimada, K., Koopman, P., 2010. Sry: the master switch in mammalian sex determination. *Development* 137 (23), 3921–3930.
- Kato, Y., Nakashima, S., Maekawa, F., Tsukahara, S., 2012. Involvement of postnatal apoptosis on sex difference in number of cells generated during late fetal period in the sexually dimorphic nucleus of the preoptic area in rats. *Neurosci. Lett.* 516 (2), 290–295.
- Kauffman, A.S., Gottsch, M.L., Roa, J., Byquist, A.C., Crown, A., Clifton, D.K., Hoffman, G.E., Steiner, R.A., Tena-Sempere, M., 2007. Sexual differentiation of Kiss1 gene expression in the brain of the rat. *Endocrinology* 148 (4), 1774–1783.
- Kelly, D.A., Varnum, M.M., Krentzel, A.A., Krug, S., Forger, N.G., 2013. Differential control of sex differences in estrogen receptor α in the bed nucleus of the stria terminalis and anteroventral periventricular nucleus. *Endocrinology* 154 (10), 3836–3846.
- Kessler, R.C., 2003. Epidemiology of women and depression. *J. Affect. Disord.* 74 (1), 5–13.
- Khalil, A.M., Driscoll, D.J., 2007. Trimethylation of histone H3 lysine 4 is an epigenetic mark at regions escaping mammalian X inactivation. *Epigenetics* 2 (2), 114–118.
- Kim, S., Voskuhl, R.R., 1999. Decreased IL-12 production underlies the decreased ability of male lymph node cells to induce experimental autoimmune encephalomyelitis. *J. Immunol.* 162 (9), 5561–5568.
- Kimura, D., 2002. Sex hormones influence human cognitive pattern. *Neuro Endocrinol. Lett.* 23 (Suppl. 4), 67–77.
- Kininis, M., Chen, B.S., Diehl, A.G., Isaacs, G.D., Zhang, T., Siepel, A.C., Clark, A.G., Kraus, W.L., 2007. Genomic analyses of transcription factor binding, histone acetylation, and gene expression reveal mechanistically distinct classes of estrogen-regulated promoters. *Mol. Cell. Biol.* 27 (14), 5090–5104.
- Kishimoto, M., Fujiki, R., Takezawa, S., Sasaki, Y., Nakamura, T., Yamaoka, K., Kitagawa, H., Kato, S., 2006. Nuclear receptor mediated gene regulation through chromatin remodeling and histone modifications. *Endocr. J.* 53 (2), 157–172.
- Kitay, J.I., 1961. Sex differences in adrenal cortical secretion in the rat. *Endocrinology* 68, 818–824.

- Knoll, J.G., Wolfe, C.A., Tobet, S.A., 2007. Estrogen modulates neuronal movements within the developing preoptic area-anterior hypothalamus. *Eur. J. Neurosci.* 26 (5), 1091–1099.
- Konkle, A.T., McCarthy, M.M., 2011. Developmental time course of estradiol, testosterone, and dihydrotestosterone levels in discrete regions of male and female rat brain. *Endocrinology* 152 (1), 223–235.
- Koob, G.F., 1999. Corticotropin-releasing factor, norepinephrine, and stress. *Biol. Psychiatry* 46 (9), 1167–1180.
- Koopman, P., Gubbay, J., Vivian, N., Goodfellow, P., Lovell-Badge, R., 1991. Male development of chromosomally female mice transgenic for *Sry*. *Nature* 351 (6322), 117–121.
- Krentzel, A.A., Remage-Healey, L., 2015. Sex differences and rapid estrogen signaling: a look at songbird audition. *Front. Neuroendocrinol.* 38, 37–49.
- Krishnan, S., Intlekofer, K.A., Aggison, L.K., Petersen, S.L., 2009. Central role of TRAFinteracting protein in a new model of brain sexual differentiation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 106 (39), 16692–16697.
- Kroemer, G., Martin, S.J., 2005. Caspase-independent cell death. *Nat. Med.* 11 (7), 725–730.
- Kuan, C.Y., Roth, K.A., Flavell, R.A., Rakic, P., 2000. Mechanisms of programmed cell death in the developing brain. *Trends Neurosci.* 23 (7), 291–297.
- Kurian, J.R., Olesen, K.M., Auger, A.P., 2010. Sex differences in epigenetic regulation of the estrogen receptor- α promoter within the developing preoptic area. *Endocrinology* 151 (5), 2297–2305.
- Kurz, E.M., Sengelaub, D.R., Arnold, A.P., 1986. Androgens regulate the dendritic length of mammalian motoneurons in adulthood. *Science* 232 (4748), 395–398.
- Lenz, K.M., McCarthy, M.M., 2015. A starring role for microglia in brain sex differences. *Neuroscientist* 21 (3), 306–321.
- Lenz, K.M., Nugent, B.M., Haliyur, R., McCarthy, M.M., 2013. Microglia are essential to masculinization of brain and behavior. *J. Neurosci.* 33 (7), 2761–2772.
- Lenz, K.M., Sengelaub, D.R., 2006. Maternal licking influences dendritic development of motoneurons in a sexually dimorphic neuromuscular system. *Brain Res.* 1092 (1), 87–99.
- Lenz, K.M., Sengelaub, D.R., 2010. Maternal care effects on the development of a sexually dimorphic motor system: the role of spinal oxytocin. *Horm. Behav.* 58 (4), 575–581.
- Lenz, K.M., Wright, C.L., Martin, R.C., McCarthy, M.M., 2011. Prostaglandin E(2) regulates AMPA receptor phosphorylation and promotes membrane insertion in preoptic area neurons and glia during sexual differentiation. *PLoS ONE* 6 (4), e18500.
- Loram, L.C., Sholar, P.W., Taylor, F.R., Wiesler, J.L., Babb, J.A., Strand, K.A., Berkelhammer, D., Day, H.E., Maier, S.F., Watkins, L.R., 2012. Sex and estradiol influence glial pro-inflammatory responses to lipopolysaccharide in rats. *Psychoneuroendocrinology* 37 (10), 1688–1699.
- Louveau, A., Smirnov, I., Keyes, T.J., Eccles, J.D., Rouhani, S.J., Peske, J.D., Derecki, N.C., Castle, D., Mandell, J.W., Lee, K.S., Harris, T.H., Kipnis, J., 2015. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. *Nature* 523 (7560), 337–341.
- Luttrell, L.M., Lefkowitz, R.J., 2002. The role of beta-arrestins in the termination and transduction of G-protein-coupled receptor signals. *J. Cell Sci.* 115 (Pt 3), 455–465.
- Madeira, M.D., Ferreira-Silva, L., Paula-Barbosa, M.M., 2001. Influence of sex and estrus cycle on the sexual dimorphisms of the hypothalamic ventromedial nucleus: stereological evaluation and Golgi study. *J. Comp. Neurol.* 432 (3), 329–345.
- Majdic, G., Tobet, S., 2011. Cooperation of sex chromosomal genes and endocrine influences for hypothalamic sexual differentiation. *Front. Neuroendocrinol.* 32 (2), 137–145.
- Markle, J.G., Frank, D.N., Mortin-Toth, S., Robertson, C.E., Feazel, L.M., RolleKampczyk, U., von Bergen, M., McCoy, K.D., Macpherson, A.J., Danska, J.S., 2013. Sex differences in the gut microbiome drive hormone-dependent regulation of autoimmunity. *Science* 339 (6123), 1084–1088.
- Matsuda, K.I., Mori, H., Nugent, B.M., Pfaff, D.W., McCarthy, M.M., Kawata, M., 2011. Histone deacetylation during brain development is essential for permanent masculinization of sexual behavior. *Endocrinology* 152 (7), 2760–2767.

- Mauvais-Jarvis, F., 2015. Sex differences in metabolic homeostasis, diabetes, and obesity. *Biol. Sex Differ.* 6, 14.
- McCarthy, M.M., 2011. A lumpers versus splitters approach to sexual differentiation of the brain. *Front. Neuroendocrinol.* 32 (2), 114–123.
- McCarthy, M.M., Nugent, B.M., 2013. Epigenetic contributions to hormonally mediated sexual differentiation of the brain. *J. Neuroendocrinol.* 25 (11), 1133–1140.
- McCarthy, M.M., Pickett, L.A., VanRyzin, J.W., Kight, K.E., 2015. Surprising origins of sex differences in the brain. *Horm. Behav.* (Epub ahead of print).
- McCarthy, M.M., Wright, C.L., Schwarz, J.M., 2009. New tricks by an old dogma: mechanisms of the organizational/activational hypothesis of steroid-mediated sexual differentiation of brain and behavior. *Horm. Behav.* 55 (5), 655–665.
- McEwen, B.S., Plapinger, L., Chaptal, C., Gerlach, J., Wallach, G., 1975. Role of fetoneonatal estrogen binding proteins in the associations of estrogen with neonatal brain cell nuclear receptors. *Brain Res.* 96 (2), 400–406.
- Mechakra-Tahiri, S.D., Zunzunegui, M.V., Preville, M., Dube, M., 2010. Gender, social relationships and depressive disorders in adults aged 65 and over in Quebec. *Chronic Dis. Can.* 30 (2), 56–65.
- Merali, Z., Du, L., Hrdina, P., Palkovits, M., Faludi, G., Poulter, M.O., Anisman, H., 2004. Dysregulation in the suicide brain: mRNA expression of corticotropin-releasing hormone receptors and GABA(A) receptor subunits in frontal cortical brain region. *J. Neurosci.* 24 (6), 1478–1485.
- Micevych, P., Sinchak, K., 2011. The neurosteroid progesterone underlies estrogen positive feedback of the LH surge. *Front. Endocrinol.* 2, 90.
- Miller, K.K., Perlis, R.H., Papakostas, G.I., Mischoulon, D., Losifescu, D.V., Brick, D.J., Fava, M., 2009. Low-dose transdermal testosterone augmentation therapy improves depression severity in women. *CNS Spectr.* 14 (12), 688–694.
- Mirandola, L., Wade, R., Verma, R., Pena, C., Hosiriluck, N., Figueroa, J.A., Cobos, E., Jenkins, M.R., Chiriva-Internati, M., 2015. Sex-driven differences in immunological responses: challenges and opportunities for the immunotherapies of the third millennium. *Int. Rev. Immunol.* 34 (2), 134–142.
- Mong, J.A., Kurzweil, R.L., Davis, A.M., Rocca, M.S., McCarthy, M.M., 1996. Evidence for sexual differentiation of glia in rat brain. *Horm. Behav.* 30 (4), 553–562.
- Mong, J.A., McCarthy, M.M., 1999. Steroid-induced developmental plasticity in hypothalamic astrocytes: implications for synaptic patterning. *J. Neurobiol.* 40 (4), 602–619.
- Mong, J.A., McCarthy, M.M., 2002. Ontogeny of sexually dimorphic astrocytes in the neonatal rat arcuate. *Brain Res. Dev. Brain Res.* 139 (2), 151–158.
- Mong, J.A., Nunez, J.L., McCarthy, M.M., 2002. GABA mediates steroid-induced astrocyte differentiation in the neonatal rat hypothalamus. *J. Neuroendocrinol.* 14 (1), 45–55.
- Moore, C.L., 1985. Sex differences in urinary odors produced by young laboratory rats (*Rattus norvegicus*). *J. Comp. Psychol.* 99 (3), 336–341.
- Moore, C.L., Dou, H., Juraska, J.M., 1992. Maternal stimulation affects the number of motor neurons in a sexually dimorphic nucleus of the lumbar spinal cord. *Brain Res.* 572 (1–2), 52–56.
- Murray, E.K., Hien, A., de Vries, G.J., Forger, N.G., 2009. Epigenetic control of sexual differentiation of the bed nucleus of the stria terminalis. *Endocrinology* 150 (9), 4241–4247.
- Naftolin, F., 1994. Brain aromatization of androgens. *J. Reprod. Med.* 39 (4), 257–261.
- Negri-Cesi, P., Colciago, A., Motta, M., Martini, L., Celotti, F., 2001. Aromatase expression and activity in male and female cultured rat hypothalamic neurons: effect of androgens. *Mol. Cell. Endocrinol.* 178 (1–2), 1–10.
- Nemeroff, C.B., Widerlov, E., Bissette, G., Walleus, H., Karlsson, I., Eklund, K., Kilts, C. D., Loosen, P.T., Vale, W., 1984. Elevated concentrations of CSF corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in depressed patients. *Science* 226 (4680), 1342–1344.

- Niel, L., Willemsen, K.R., Volante, S.N., Monks, D.A., 2008. Sexual dimorphism and androgen regulation of satellite cell population in differentiating rat levator ani muscle. *Dev. Neurobiol.* 68 (1), 115–122.
- Ninkovic, J., Gotz, M., 2013. Fate specification in the adult brain – lessons for eliciting neurogenesis from glial cells. *BioEssays* 35 (3), 242–252.
- Nordeen, E.J., Nordeen, K.W., Sengelaub, D.R., Arnold, A.P., 1985. Androgens prevent normally occurring cell death in a sexually dimorphic spinal nucleus. *Science* 229 (4714), 671–673.
- Nugent, B.M., Wright, C.L., Shetty, A.C., Hodes, G.E., Lenz, K.M., Mahurkar, A., Russo, S.J., Devine, S.E., McCarthy, M.M., 2015. Brain feminization requires active repression of masculinization via DNA methylation. *Nat. Neurosci.* 18 (5), 690–697.
- Oomen, C.A., Girardi, C.E., Cahyadi, R., Verbeek, E.C., Krugers, H., Joels, M., Lucassen, P.J., 2009. Opposite effects of early maternal deprivation on neurogenesis in male versus female rats. *PLoS ONE* 4 (1), e3675.
- Oppenheim, R.W., 1985. Cyclic GMP and neurone death. *Nature* 313 (5999), 248.
- Orikasa, C., Kondo, Y., Hayashi, S., McEwen, B.S., Sakuma, Y., 2002. Sexually dimorphic expression of estrogen receptor beta in the anteroventral periventricular nucleus of the rat preoptic area: implication in luteinizing hormone surge. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99 (5), 3306–3311.
- Orikasa, C., Sakuma, Y., 2010. Estrogen configures sexual dimorphism in the preoptic area of C57BL/6J and ddN strains of mice. *J. Comp. Neurol.* 518 (17), 3618–3629.
- Peters, N.V., Paul, M.J., Chassaing, B., Gewirtz, A.T., De Vries, G.J., 2015. Microbiota impact vasopressin immunoreactivity in adult swiss-webster mice in a sexdependent manner. In: Poster No. P3.07. Society for Behavioral Neuroendocrinology 19th Annual Meeting, Pacific Grove, CA.
- Phoenix, C.H., Goy, R.W., Gerall, A.A., Young, W.C., 1959. Organizing action of prenatally administered testosterone propionate on the tissues mediating mating behavior in the female guinea pig. *Endocrinology* 65, 369–382.
- Planas, B., Kolb, P.E., Raskind, M.A., Miller, M.A., 1995. Sex difference in coexpression by galanin neurons accounts for sexual dimorphism of vasopressin in the bed nucleus of the stria terminalis. *Endocrinology* 136 (2), 727–733.
- Rand, M.N., Breedlove, S.M., 1995. Androgen alters the dendritic arbors of SNB motoneurons by acting upon their target muscles. *J. Neurosci.* 15 (6), 4408–4416.
- Ransohoff, R.M., Brown, M.A., 2012. Innate immunity in the central nervous system. *J. Clin. Invest.* 122 (4), 1164–1171.
- Resko, J.A., 1985. Gonadal hormones during sexual differentiation in vertebrates. In: Adler, N., Pfaff, D., Goy, R. (Eds.), *Handbook of Behavioral Neurobiology*. Plenum Press, New York, NY, pp. 21–42.
- Reyes, B.A., Fox, K., Valentino, R.J., Van Bockstaele, E.J., 2006. Agonist-induced internalization of corticotropin-releasing factor receptors in noradrenergic neurons of the rat locus coeruleus. *Eur. J. Neurosci.* 23 (11), 2991–2998.
- Reyes, B.A., Valentino, R.J., Xu, G., Van Bockstaele, E.J., 2005. Hypothalamic projections to locus coeruleus neurons in rat brain. *Eur. J. Neurosci.* 22 (1), 93–106.
- Reyes, F.I., Boroditsky, R.S., Winter, J.S., Faiman, C., 1974. Studies on human sexual development. II. Fetal and maternal serum gonadotropin and sex steroid concentrations. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 38 (4), 612–617.
- Ridlon, J.M., Ikegawa, S., Alves, J.M., Zhou, B., Kobayashi, A., Iida, T., Mitamura, K., Tanabe, G., Serrano, M., De Guzman, A., Cooper, P., Buck, G.A., Hylemon, P.B., 2013. *Clostridium scindens*: a human gut microbe with a high potential to convert glucocorticoids into androgens. *J. Lipid Res.* 54 (9), 2437–2449.
- Robel, P., Baulieu, E.E., 1995. Neurosteroids: biosynthesis and function. *Crit. Rev. Neurobiol.* 9 (4), 383–394.
- Roselli, C.E., Liu, M., Hurn, P.D., 2009. Brain aromatization: classic roles and new perspectives. *Semin. Reprod. Med.* 27 (3), 207–217.
- Roth, K.A., D'Sa, C., 2001. Apoptosis and brain development. *Ment. Retard. Dev. Disabil. Res. Rev.* 7 (4), 261–266.

- Santos-Galindo, M., Acaz-Fonseca, E., Bellini, M.J., Garcia-Segura, L.M., 2011. Sex differences in the inflammatory response of primary astrocytes to lipopolysaccharide. *Biol. Sex Differ.* 2, 7.
- Schwarz, J.M., Liang, S.L., Thompson, S.M., McCarthy, M.M., 2008. Estradiol induces hypothalamic dendritic spines by enhancing glutamate release: a mechanism for organizational sex differences. *Neuron* 58 (4), 584–598.
- Schwarz, J.M., Nugent, B.M., McCarthy, M.M., 2010. Developmental and hormone-induced epigenetic changes to estrogen and progesterone receptor genes in brain are dynamic across the life span. *Endocrinology* 151 (10), 4871–4881.
- Schwarz, J.M., Sholar, P.W., Bilbo, S.D., 2012. Sex differences in microglial colonization of the developing rat brain. *J. Neurochem.* 120 (6), 948–963.
- Sechzer, J.A., Rabinowitz, V.C., Denmark, F.L., McGinn, M.F., Weeks, B.M., Wilkens, C. L., 1994. Sex and gender bias in animal research and in clinical studies of cancer, cardiovascular disease, and depression. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 736, 21–48.
- Semaan, S.J., Murray, E.K., Poling, M.C., Dhamija, S., Forger, N.G., Kauffman, A.S., 2010. BAX-dependent and BAX-independent regulation of Kiss1 neuron development in mice. *Endocrinology* 151 (12), 5807–5817.
- Semont, A., Fache, M., Hery, F., Faudon, M., Youssouf, F., Hery, M., 2000. Regulation of central corticosteroid receptors following short-term activation of serotonin transmission by 5-hydroxy-L-tryptophan or fluoxetine. *J. Neuroendocrinol.* 12 (8), 736–744.
- Seney, M.L., Ekong, K.I., Ding, Y., Tseng, G.C., Sibille, E., 2013. Sex chromosome complement regulates expression of mood-related genes. *Biol. Sex Differ.* 4 (1), 20.
- Sengelaub, D.R., Forger, N.G., 2008. The spinal nucleus of the bulbocavernosus: firsts in androgen-dependent neural sex differences. *Horm. Behav.* 53 (5), 596–612.
- Shen, E.Y., Ahern, T.H., Cheung, I., Straubhaar, J., Dincer, A., Houston, I., de Vries, G.J., Akbarian, S., Forger, N.G., 2015. Epigenetics and sex differences in the brain: a genome-wide comparison of histone-3 lysine-4 trimethylation (H3K4me3) in male and female mice. *Exp. Neurol.* 268, 21–29.
- Shinoda, K., Lei, H., Yoshii, H., Nomura, M., Nagano, M., Shiba, H., Sasaki, H., Osawa, Y., Ninomiya, Y., Niwa, O., et al., 1995. Developmental defects of the ventromedial hypothalamic nucleus and pituitary gonadotroph in the Ftz-F1 disrupted mice. *Dev. Dyn.* 204 (1), 22–29.
- Shors, T.J., Chua, C., Falduto, J., 2001. Sex differences and opposite effects of stress on dendritic spine density in the male versus female hippocampus. *J. Neurosci.* 21 (16), 6292–6297.
- Simerly, R.B., Swanson, L.W., Handa, R.J., Gorski, R.A., 1985. Influence of perinatal androgen on the sexually dimorphic distribution of tyrosine hydroxylase-immunoreactive cells and fibers in the anteroventral periventricular nucleus of the rat. *Neuroendocrinology* 40 (6), 501–510.
- Smith-Bouvier, D.L., Divekar, A.A., Sasidhar, M., Du, S., Tiwari-Woodruff, S.K., King, J. K., Arnold, A.P., Singh, R.R., Voskuhl, R.R., 2008. A role for sex chromosome complement in the female bias in autoimmune disease. *J. Exp. Med.* 205 (5), 1099–1108.
- Sonnenberg, C.M., Beekman, A.T., Deeg, D.J., van Tilburg, W., 2000. Sex differences in late-life depression. *Acta Psychiatr. Scand.* 101 (4), 286–292.
- Sorge, R.E., LaCroix-Fralish, M.L., Tuttle, A.H., Sotocinal, S.G., Austin, J.S., Ritchie, J., Chanda, M.L., Graham, A.C., Topham, L., Beggs, S., Salter, M.W., Mogil, J.S., 2011. Spinal cord Toll-like receptor 4 mediates inflammatory and neuropathic hypersensitivity in male but not female mice. *J. Neurosci.* 31 (43), 15450–15454.
- Sorge, R.E., Mapplebeck, J.C., Rosen, S., Beggs, S., Taves, S., Alexander, J.K., Martin, L.J., Austin, J.S., Sotocinal, S.G., Chen, D., Yang, M., Shi, X.Q., Huang, H., Pillon, N.J., Bilan, P.J., Tu, Y., Klip, A., Ji, R.R., Zhang, J., Salter, M.W., Mogil, J.S., 2015. Different immune cells mediate mechanical pain hypersensitivity in male and female mice. *Nat. Neurosci.* 18 (8), 1081–1083.
- Southwick, S.M., Bremner, J.D., Rasmusson, A., Morgan 3rd, C.A., Arnsten, A., Charney, D.S., 1999. Role of norepinephrine in the pathophysiology and treatment of posttraumatic stress disorder. *Biol. Psychiatry* 46 (9), 1192–1204.

- Spence, R.D., Voskuhl, R.R., 2012. Neuroprotective effects of estrogens and androgens in CNS inflammation and neurodegeneration. *Front. Neuroendocrinol.* 33 (1), 105–115.
- Spencer, T.E., Jenster, G., Burcin, M.M., Allis, C.D., Zhou, J., Mizzen, C.A., McKenna, N. J., Onate, S.A., Tsai, S.Y., Tsai, M.J., O'Malley, B.W., 1997. Steroid receptor coactivator-1 is a histone acetyltransferase. *Nature* 389 (6647), 194–198.
- Sterrenburg, L., Gaszner, B., Boerrigter, J., Santbergen, L., Bramini, M., Elliott, E., Chen, A., Peeters, B.W., Roubos, E.W., Kozicz, T., 2011. Chronic stress induces sex-specific alterations in methylation and expression of corticotropin-releasing factor gene in the rat. *PLoS ONE* 6 (11), e28128.
- Suárez, I., Bodega, G., Rubio, M., Fernández, B., 1992. Sexual dimorphism in the hamster cerebellum demonstrated by glial fibrillary acidic protein (GFAP) and vimentin immunoreactivity. *Glia* 5 (1), 10–16.
- Swift-Gallant, A., Monks, D.A., 2013. Androgen receptor expression in satellite cells of the neonatal levator ani of the rat. *Dev. Neurobiol.* 73 (6), 448–454.
- Tabatadze, N., Huang, G., May, R.M., Jain, A., Woolley, C.S., 2015. Sex differences in molecular signaling at inhibitory synapses in the hippocampus. *J. Neurosci.* 35 (32), 11252–11265.
- Tetel, M.J., 2009. Nuclear receptor coactivators: essential players for steroid hormone action in the brain and in behaviour. *J. Neuroendocrinol.* 21 (4), 229–237.
- Thornton, J., Zehr, J.L., Loose, M.D., 2009. Effects of prenatal androgens on rhesus monkeys: a model system to explore the organizational hypothesis in primates. *Horm. Behav.* 55 (5), 633–645.
- Tonelli, L.H., Holmes, A., Postolache, T.T., 2008. Intranasal immune challenge induces sex-dependent depressive-like behavior and cytokine expression in the brain. *Neuropsychopharmacology* 33 (5), 1038–1048.
- Toran-Allerand, C.D., 1984. On the genesis of sexual differentiation of the central nervous system: morphogenetic consequences of steroidal exposure and possible role of α -fetoprotein. In: De Vries, G.J., De Bruin, J.P.C., Uylings, H.B. M., Corner, M.A. (Eds.), *Sex Differences in the Brain: The Relation between Structure and Function*. Elsevier, Amsterdam, pp. 63–98.
- Town, T., Nikolic, V., Tan, J., 2005. The microglial “activation” continuum: from innate to adaptive responses. *J. Neuroinflamm.* 2, 24.
- Tsai, H.W., Grant, P.A., Rissman, E.F., 2009. Sex differences in histone modifications in the neonatal mouse brain. *Epigenetics* 4 (1), 47–53.
- Tsukahara, S., Hojo, R., Kuroda, Y., Fujimaki, H., 2008. Estrogen modulates Bcl-2 family protein expression in the sexually dimorphic nucleus of the preoptic area of postnatal rats. *Neurosci. Lett.* 432 (1), 58–63.
- Tsukahara, S., Kakeyama, M., Toyofuku, Y., 2006. Sex differences in the level of Bcl-2 family proteins and caspase-3 activation in the sexually dimorphic nuclei of the preoptic area in postnatal rats. *J. Neurobiol.* 66 (13), 1411–1419.
- Valentino, R.J., Van Bockstaele, E., Bangasser, D., 2013. Sex-specific cell signaling: the corticotropin-releasing factor receptor model. *Trends Pharmacol. Sci.* 34 (8), 437–444.
- Vamvakopoulos, N.C., Chrousos, G.P., 1993. Evidence of direct estrogenic regulation of human corticotropin-releasing hormone gene expression. Potential implications for the sexual dimorphism of the stress response and immune/ inflammatory reaction. *J. Clin. Invest.* 92 (4), 1896–1902.
- Veenema, A.H., Bredewold, R., De Vries, G.J., 2013. Sex-specific modulation of juvenile social play by vasopressin. *Psychoneuroendocrinology* 38 (11), 2554–2561.
- Vegeto, E., Benedusi, V., Maggi, A., 2008. Estrogen anti-inflammatory activity in brain: a therapeutic opportunity for menopause and neurodegenerative diseases. *Front. Neuroendocrinol.* 29 (4), 507–519.
- Viau, V., Bingham, B., Davis, J., Lee, P., Wong, M., 2005. Gender and puberty interact on the stress-induced activation of parvocellular neurosecretory neurons and corticotropin-releasing hormone messenger ribonucleic acid expression in the rat. *Endocrinology* 146 (1), 137–146.
- Voskuhl, R.R., Gold, S.M., 2012. Sex-related factors in multiple sclerosis susceptibility and progression. *Nat. Rev. Neurol.* 8 (5), 255–263.

- Voskuhl, R.R., Pitchekian-Halabi, H., MacKenzie-Graham, A., McFarland, H.F., Raine, C.S., 1996. Gender differences in autoimmune demyelination in the mouse: implications for multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 39 (6), 724–733.
- Waddell, J., Bangasser, D.A., Shors, T.J., 2008. The basolateral nucleus of the amygdala is necessary to induce the opposing effects of stressful experience on learning in males and females. *J. Neurosci.* 28 (20), 5290–5294.
- Waddington, C.H., 1959. Canalization of development and genetic assimilation of acquired characters. *Nature* 183 (4676), 1654–1655.
- Wallen, K., 2005. Hormonal influences on sexually differentiated behavior in nonhuman primates. *Front. Neuroendocrinol.* 26 (1), 7–26.
- Wang, S.S., Kamphuis, W., Huitinga, I., Zhou, J.N., Swaab, D.F., 2008. Gene expression analysis in the human hypothalamus in depression by laser microdissection and real-time PCR: the presence of multiple receptor imbalances. *Mol. Psychiatry* 13 (8), 786–799, 741.
- Wang, Z., Bullock, N.A., De Vries, G.J., 1993. Sexual differentiation of vasopressin projections of the bed nucleus of the stria terminalis and medial amygdaloid nucleus in rats. *Endocrinology* 132 (6), 2299–2306.
- Watkins, L.R., Hutchinson, M.R., Ledebor, A., Wieseler-Frank, J., Milligan, E.D., Maier, S.F., 2007. Norman Cousins Lecture. Glia as the “bad guys”: implications for improving clinical pain control and the clinical utility of opioids. *Brain Behav. Immun.* 21 (2), 131–146.
- Watson, N.V., Freeman, L.M., Breedlove, S.M., 2001. Neuronal size in the spinal nucleus of the bulbocavernosus: direct modulation by androgen in rats with mosaic androgen insensitivity. *J. Neurosci.* 21 (3), 1062–1066.
- Weickert, C.S., Elashoff, M., Richards, A.B., Sinclair, D., Bahn, S., Paabo, S., Khaitovich, P., Webster, M.J., 2009. Transcriptome analysis of male-female differences in prefrontal cortical development. *Mol. Psychiatry* 14 (6), 558–561.
- Weisz, J., Ward, I.L., 1980. Plasma testosterone and progesterone titers of pregnant rats, their male and female fetuses, and neonatal offspring. *Endocrinology* 106 (1), 306–316.
- Whitacre, C.C., Reingold, S.C., O’Looney, P.A., 1999. A gender gap in autoimmunity. *Science* 283 (5406), 1277–1278.
- White, F.A., Keller-Peck, C.R., Knudson, C.M., Korsmeyer, S.J., Snider, W.D., 1998. Widespread elimination of naturally occurring neuronal death in Bax-deficient mice. *J. Neurosci.* 18 (4), 1428–1439.
- Wijchers, P.J., Yandim, C., Panousopoulou, E., Ahmad, M., Harker, N., Saveliev, A., Burgoyne, P.S., Festenstein, R., 2010. Sexual dimorphism in mammalian autosomal gene regulation is determined not only by Sry but by sex chromosome complement as well. *Dev. Cell* 19 (3), 477–484.
- Wright, C.L., Burks, S.R., McCarthy, M.M., 2008. Identification of prostaglandin E2 receptors mediating perinatal masculinization of adult sex behavior and neuroanatomical correlates. *Dev. Neurobiol.* 68 (12), 1406–1419.
- Wright, C.L., McCarthy, M.M., 2009. Prostaglandin E2-induced masculinization of brain and behavior requires protein kinase A, AMPA/kainate, and metabotropic glutamate receptor signaling. *J. Neurosci.* 29 (42), 13274–13282.
- Wu, M.V., Manoli, D.S., Fraser, E.J., Coats, J.K., Tollkuhn, J., Honda, S., Harada, N., Shah, N.M., 2009. Estrogen masculinizes neural pathways and sex-specific behaviors. *Cell* 139 (1), 61–72.
- Xu, J., Deng, X., Disteche, C.M., 2008. Sex-specific expression of the X-linked histone demethylase gene *Jarid1c* in brain. *PLoS ONE* 3 (7), e2553.
- Xu, X., Coats, J.K., Yang, C.F., Wang, A., Ahmed, O.M., Alvarado, M., Izumi, T., Shah, N. M., 2012. Modular genetic control of sexually dimorphic behaviors. *Cell* 148 (3), 596–607.
- Yang, F., Deng, X., Ma, W., Berletch, J.B., Rabaia, N., Wei, G., Moore, J.M., Filippova, G. N., Xu, J., Liu, Y., Noble, W.S., Shendure, J., Disteche, C.M., 2015. The lncRNA Firre anchors the inactive X chromosome to the nucleolus by binding CTCF and maintains H3K27me3 methylation. *Genome Biol.* 16, 52.

Yang, X., Schadt, E.E., Wang, S., Wang, H., Arnold, A.P., Ingram-Drake, L., Drake, T.A., Lusk, A.J., 2006. Tissue-specific expression and regulation of sexually dimorphic genes in mice. *Genome Res.* 16 (8), 995–1004.

Yurkovetskiy, L., Burrows, M., Khan, A.A., Graham, L., Volchkov, P., Becker, L., Antonopoulos, D., Umesaki, Y., Chervonsky, A.V., 2013. Gender bias in autoimmunity is influenced by microbiota. *Immunity* 39 (2), 400–412.

Zhang, J.M., Konkle, A.T., Zup, S.L., McCarthy, M.M., 2008. Impact of sex and hormones on new cells in the developing rat hippocampus: a novel source of sex dimorphism? *Eur. J. Neurosci.* 27 (4), 791–800.

Zuloaga, D.G., Puts, D.A., Jordan, C.L., Breedlove, S.M., 2008. The role of androgen receptors in the masculinization of brain and behavior: what we've learned from the testicular feminization mutation. *Horm. Behav.* 53 (5), 613–626.

Zup, S.L., Carrier, H., Waters, E.M., Tabor, A., Bengston, L., Rosen, G.J., Simerly, R.B., Forger, N.G., 2003. Overexpression of bcl-2 reduces sex differences in neuron number in the brain and spinal cord. *J. Neurosci.* 23 (6), 2357–2362.