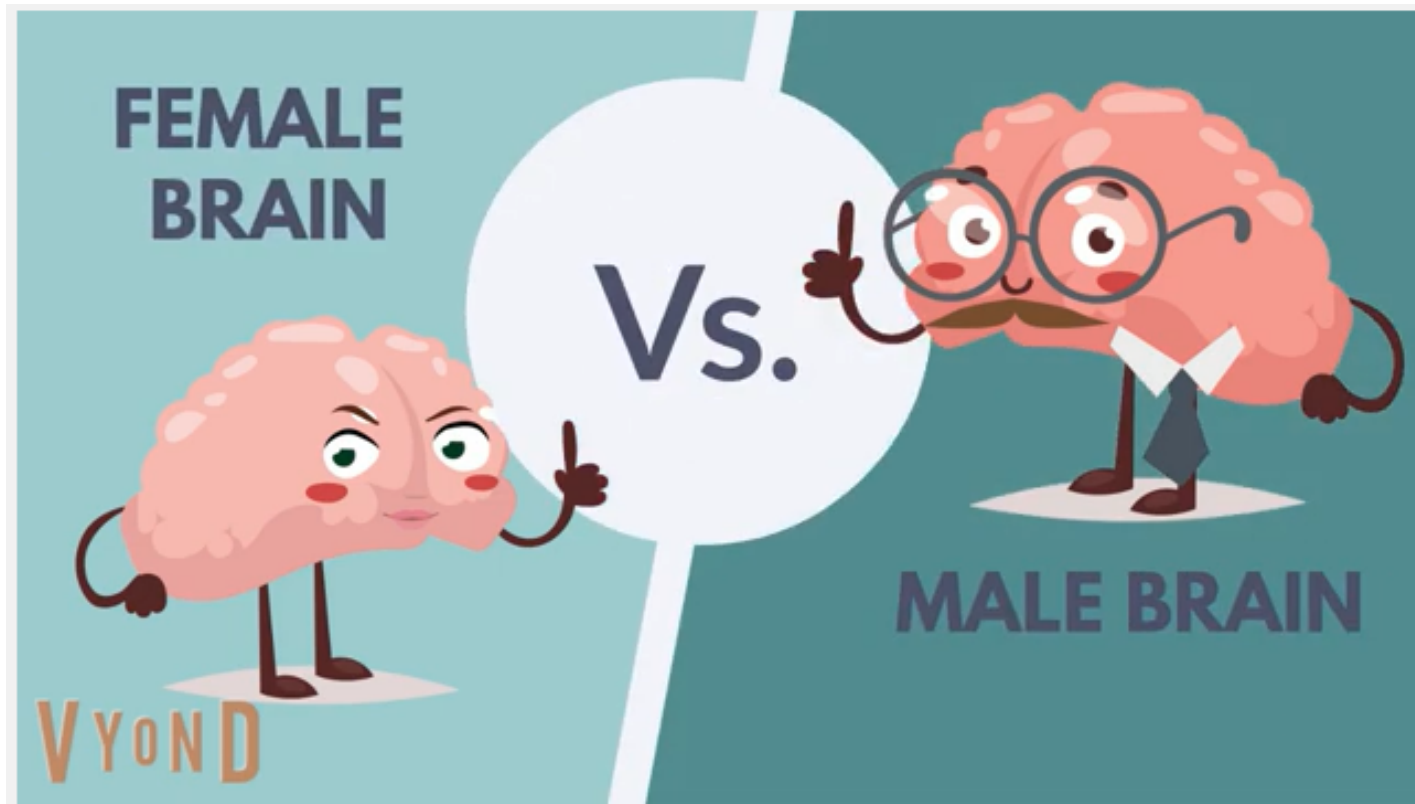


# CNS a pohlaví



<https://www.youtube.com/watch?v=q9EbaIOSszk>

# CNS a pohlaví

- muži mají větší mozek než ženy (i po korekci na velikost těla) – cca o 10%
  - platí pro všechny věkové kategorie
- ženy více bílé hmoty (multitasking), muži šedé (task focus)

Rozdíly – anatomie (velikost, počet buněk, morfologie buněk ...)

- konektivita
  - myelinizace
  - neurotransmise
  - chování (emoce, strach, nálady ...)
  - učení a paměť
  - prevalence chorob
  - imunita
- vliv pohlavních hormonů, genů na pohlavních chromozómech

Selected neuroanatomical sex differences in the rat.

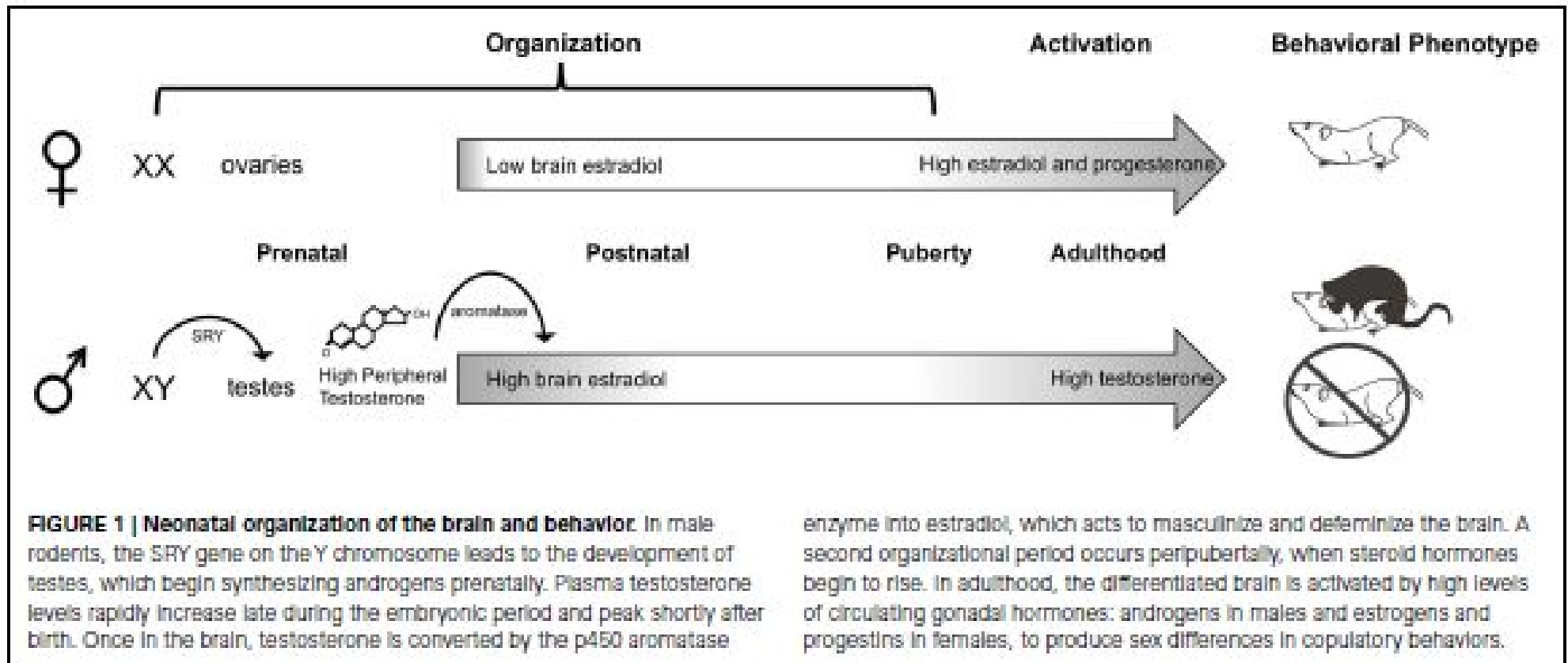
Structure/Region	Known roles	Sex difference	Basis of difference
Sexually dimorphic nucleus of the Preoptic Area (SDN-POA)	The POA is implicated in the regulation of male copulatory behavior [14]. Lesions of the SDN alone slow acquisition of this behavior. Potential human equivalent is INAH-3 [18].	2.6 times larger in males [19].	Perinatal aromatized androgen decreases neuronal apoptotic rates in males [20].
Anteroventral Periventricular Nucleus (AVPV)	Involved in regulating the luteinizing hormone surge in females [20] and male copulatory behavior [21].	2.2 times larger in females with a higher cell density [22].	Degeneration of cells in this region is greater in males [23] due to prenatal action of androgen
Bed Nucleus of Stria Terminalis (BNST)	Plays a role in the control of male sexual behavior [24], release of gonadotropin [25], and modulation of stress [26; 27].	The principal nucleus (BNSTp) is larger in volume in males [28].	The larger volume in males is due to sexually different apoptotic rates caused by testosterone [29].
Corpus Callosum	Conducts information between the two halves of the cortex [30].	Larger in neonatal males [31].	Organizational effects of testosterone lead to masculinization while feminization appears to be dependent on estrogens [32; 33].
Arcuate Nucleus (ARC)	Helps regulate the estrus cycle [34], appetite and body weight [35].	Neurokin-B neurons innervate capillary vessels in the ventromedial ARC in post-pubertal males only [6].	Dihydrotestosterone is responsible for the masculine projection pattern [36].
Amygdala	Strongly associated with emotion, decision-making and Pavlovian conditioning [37].	Adult males have a larger medial nucleus than adult females [38].	Treatment of females with estradiol masculinizes this nucleus [38].
		The posterodorsal aspect of the medial amygdala is 65% larger in males [39].	Activational effects of circulating androgens accounts for the larger region in males [40].
Cerebral cortex	Connected to a wide range of processes from memory [41] to language [42] to emotional processing [43].	Right posterior cortex is thicker than left but only in males [44].	Gonadal hormones play a role in maintaining the sex difference (ovariectomy masculinizes the cortex of females) [44].
Ventromedial Hypothalamic Nucleus (VMN)	Involved in the control of lordosis, mounting, and norepinephrine release [45]. High concentrations of steroid receptor mRNA have been observed in the ventrolateral VMN [46].	Females have less synapses in the ventrolateral VMN compared to males [8].	Organizational effects of aromatized testosterone appear to be crucial in establishing the masculine trait [47].
Substantia nigra pars compacta	Made up almost entirely of dopaminergic neurons. Dopamine is involved in control of motor activity [48].	Females have 20% fewer dopaminergic neurons [49].	A genetic component has been demonstrated in mice [50].

# Anatomie

## SDN-POA

- oblast důležitá pro projevy sexuálního chování, mateřského chování ...
- pro dimorfismus – klíčová produkce testosteronu z varlat v perinatálním období - „kritické období“ do 10 dnů po porodu u krys (ne vliv testosteronu na velikost SDN-POA v pozdějším věku)
- u krys – produkce testosteronu – dvě maxima - 18. den embrya a těsně po porodu
- podobně testosteron produkován i v embryonálním vývoji u lidí
- P450 aromatáza – konverze testosteronu na estradiol
- injekce 1mg testosteronu 4-denním samičkám u myší – mírné zvětšení SDN-POA i v dospělosti (pokud denně v tomto období tak stejná velikost v dospělosti jako u samečků), lze i injekcí estradiolu (perinatální kastrace opak)
- neurony – samčí více synapsí
- i astrocyty dimorfismus v té oblasti – větší množství výběžků u samců
- důležitým efektem estradiolu je zvýšení produkce PGE2
- více neuronů umírá v této oblasti ranně-postnatálně u samiček

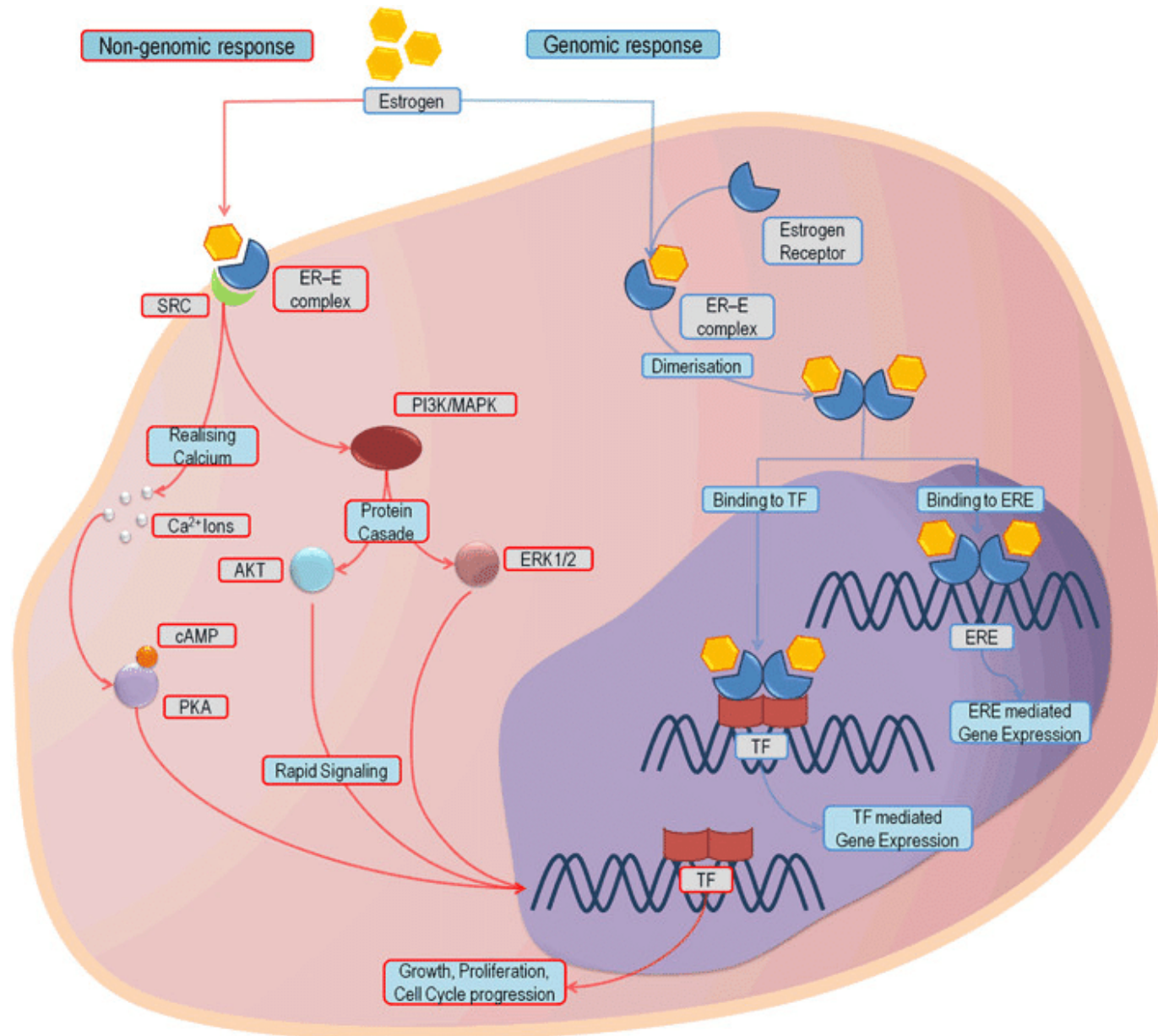
- „ženský mozek“ tedy přednastaven (bez testosteronu)
- KO myši pro ER a aromatázu – poruchy maskulinizace
- ale i role AR v maskulinizaci některých oblastí mozku důležitá





# Estrogeny

Jaderné a membránové receptory (ER $\alpha$ , ER $\beta$ , GPR-30)



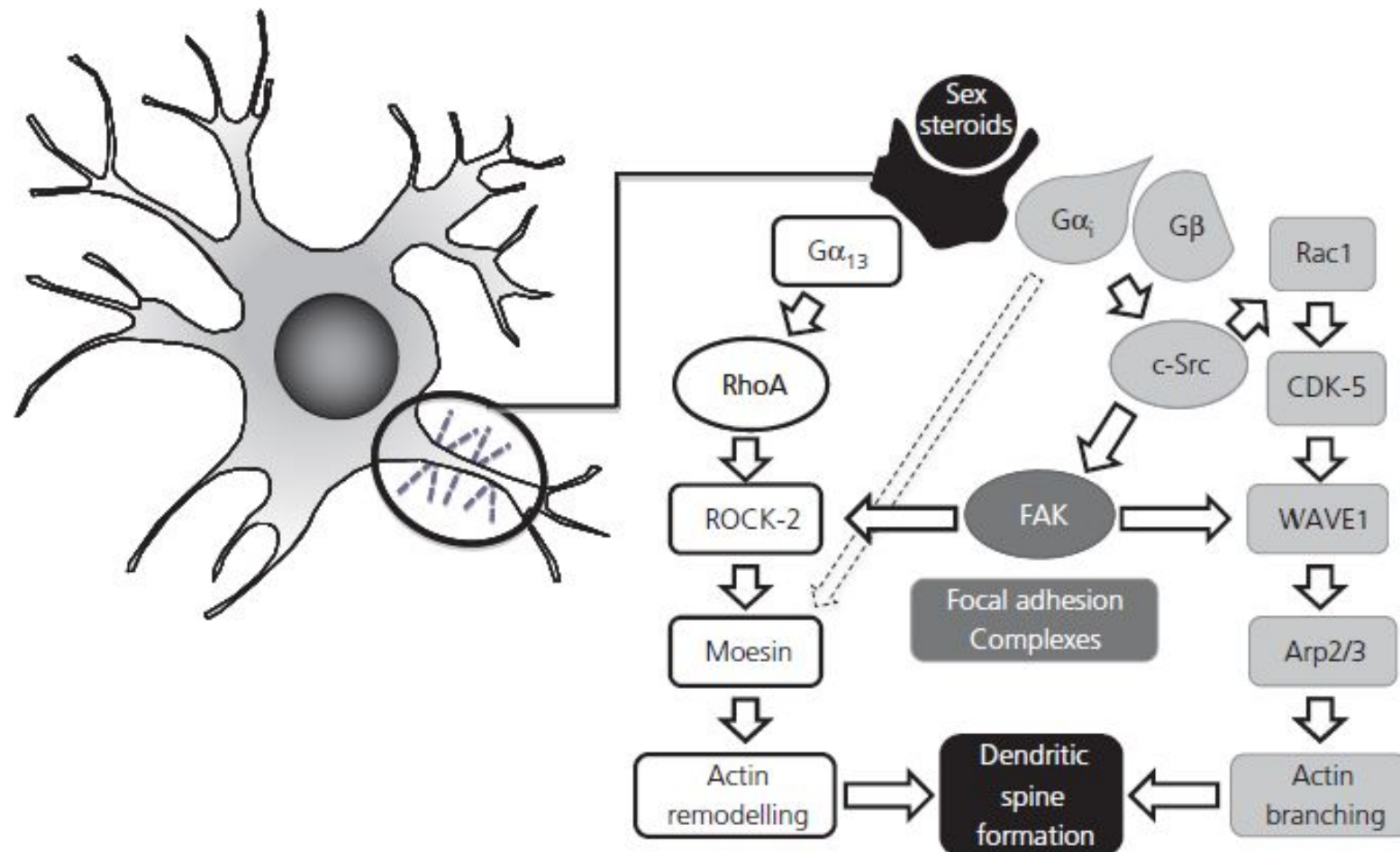
# Genomická signalizace:

- mouse cerebral cortex
- ER-regulované procesy

Biological process GO term or Pathway	Genes
<b>Network 1</b>	
Regulation of centrosome cycle	Gja1, Plk2
Inactivation of MAPK activity	Dusp4, Spred2
Cell-cell junction assembly	Gja1, Ugt8a
Regulation of tissue remodeling	Gja1, Tfrc
Regulation of mRNA splicing, via spliceosome	Gja1, Srrm4
Carbohydrate derivative transport	Gja1, Gltf
Regulation of signal transduction by p53 class mediator	Gja1, Spred2
Long-term potentiation	Gfap, Plk2
Regulation of cell junction assembly	Gja1, Tsc1
Lens development in camera-type eye	Cryab, Gja1, Tgfrb1
Regulation of phosphoprotein phosphatase activity	Nuak1, Tsc1
rRNA transport	Gja1, Tsc1, Tst
<b>Network 2</b>	
Cerebellum morphogenesis	Herc1, Pcnt
Vasoconstriction	Apln, Ednrb, Pdgfb
Vasodilation	Apln, Cnp, Pdgfb
<b>Network 3</b>	
Fatty acid elongation	Elov15, Hadha
Triglyceride biosynthesis	Elov15, Slc25a1
Histone H4 acetylation	Mll1, Phf15
Histone H3-K4 methylation	Mll1, Tet3
Regulation of ligase activity	Mid1ip1, Trib2
Lysine degradation	Hadha, Mll1
Negative regulation of protein complex disassembly	Gsn, Mid1ip1
<b>Network 4</b>	
Response to estradiol stimulus	Aqp4, Cryab, Igfbp2
Vasopressin-regulated water reabsorption	Adcy9, Aqp4
<b>Network 5</b>	
Myelination	Fa2h, Plip, Tsc1, Ugt8a
<b>Network 6</b>	
Meiotic chromosome separation	Bhlhe40, Top2a
<b>Network 1 and 2</b>	
Olfactory lobe development	ErbB4, Pcnt
Regulation of phosphatidylinositol 3-kinase activity	ErbB4, Pdgfb
Tissue regeneration	ErbB4, Gja1
Regulation of lipid kinase activity	ErbB4, Pdgfb
<b>Network 2 and 3</b>	
Positive regulation of fatty acid metabolic process	Irs2, Mid1ip1
Fatty acid beta oxidation	Hadha, Irs2
Regulation of polysaccharide metabolic process	Irs2, Pdgfb

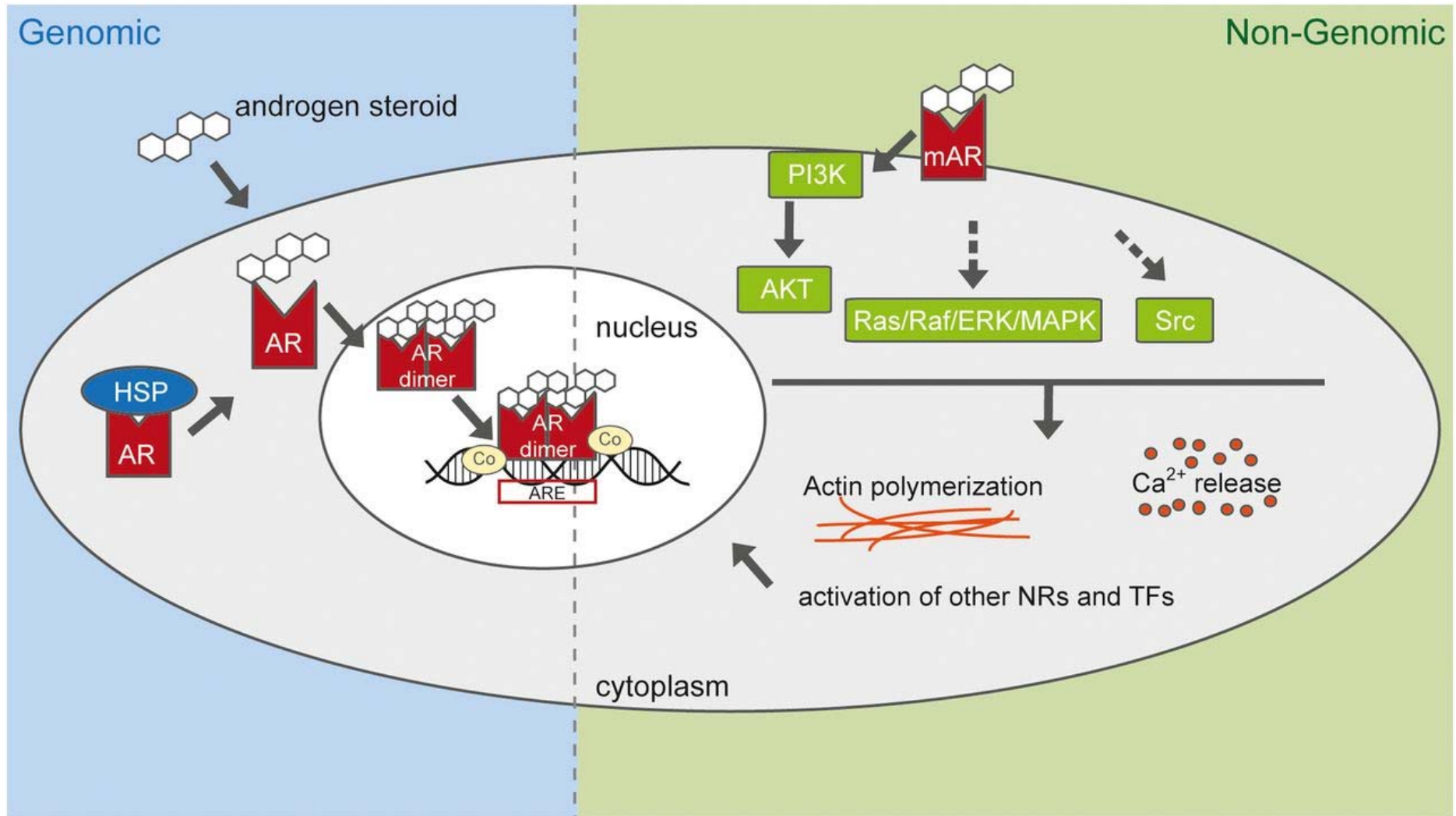
## Příklady negenomické signalizace:

- Akt – regulace přežívání
- Moesin – motilita, migrace
- FAK – regulace motility a migrace, tvorba pseudopodií, tvorba a zánik synapsí a regulace morfologie (přes regulace dynamiky aktinu)



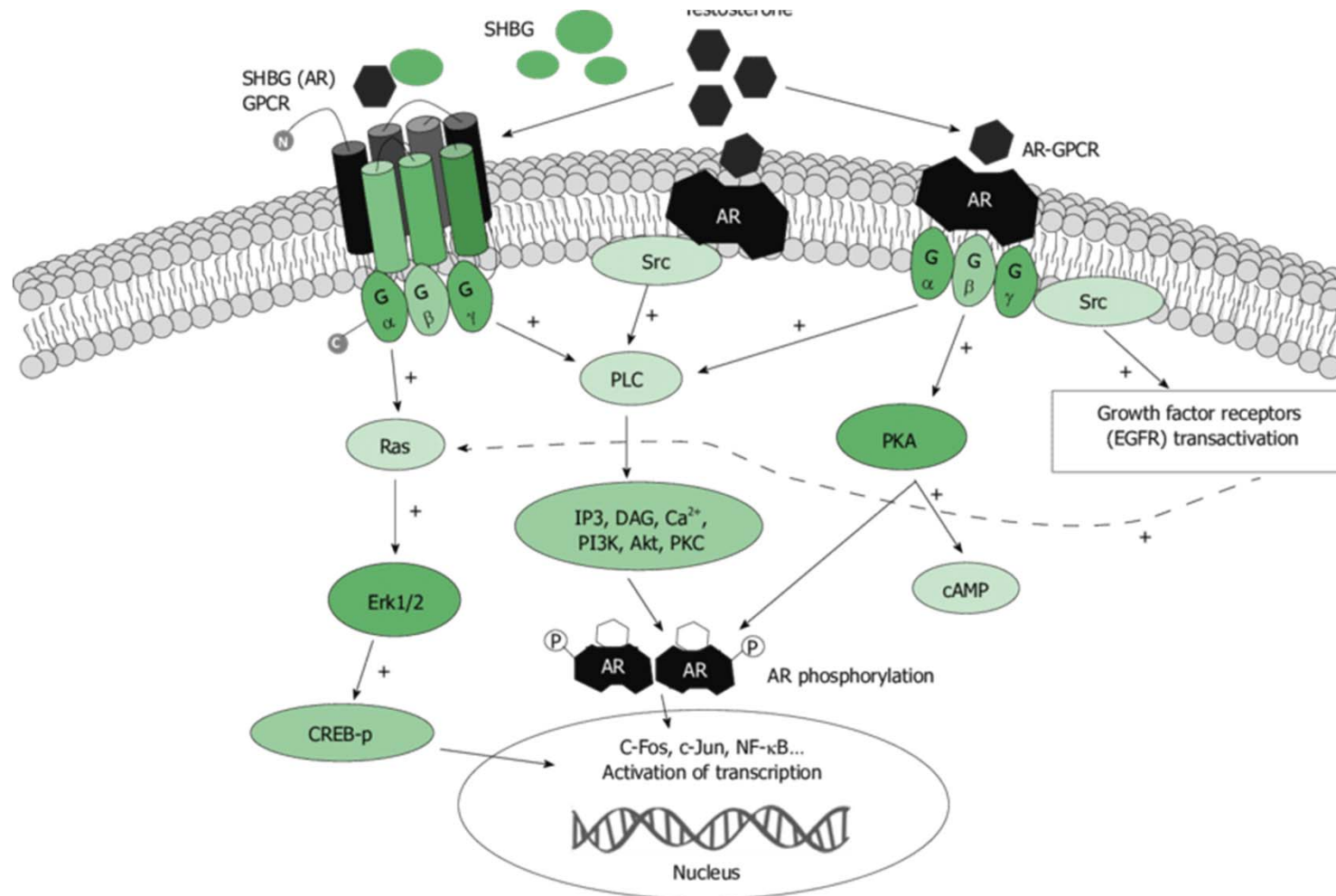


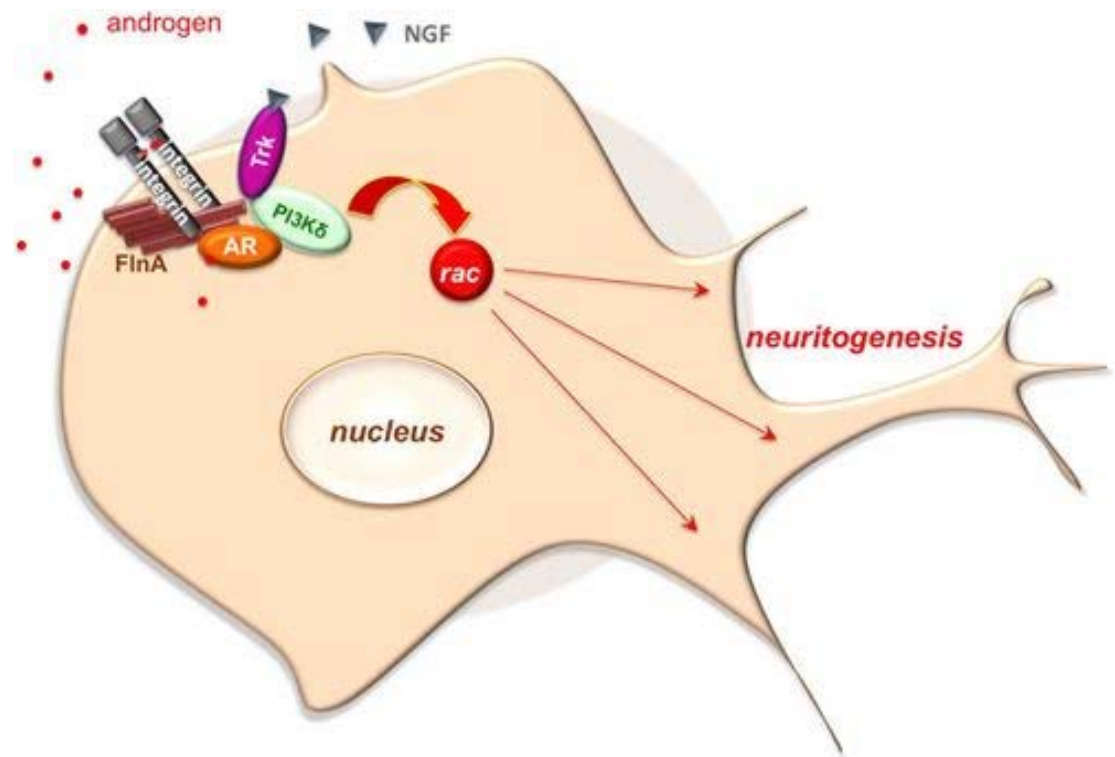
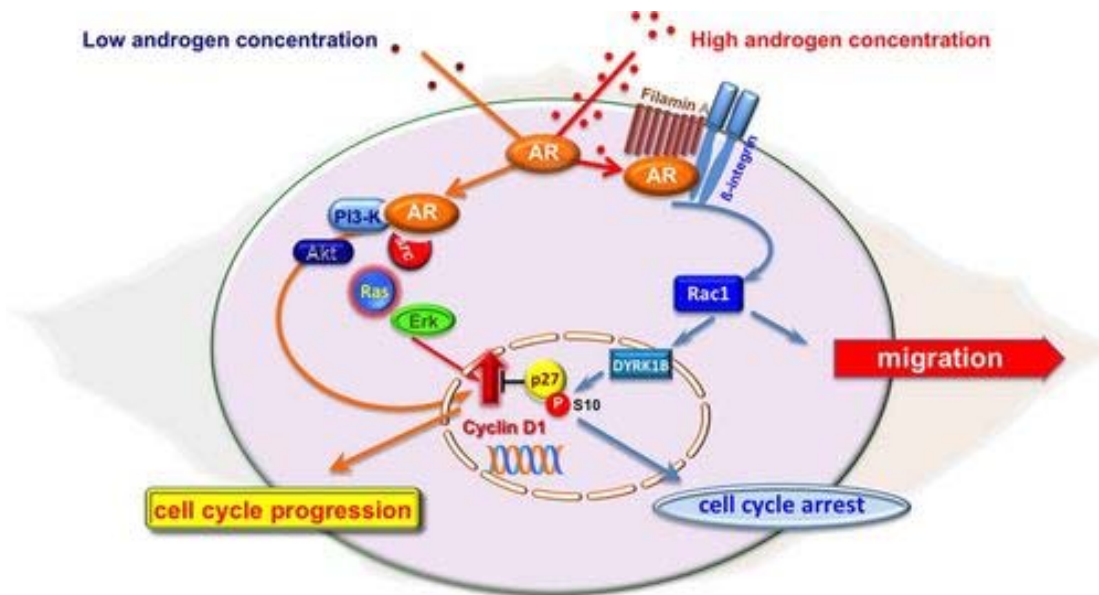
# Androgeny



# Membránové receptory:

- GPCR6A
- AR
- SHBGR

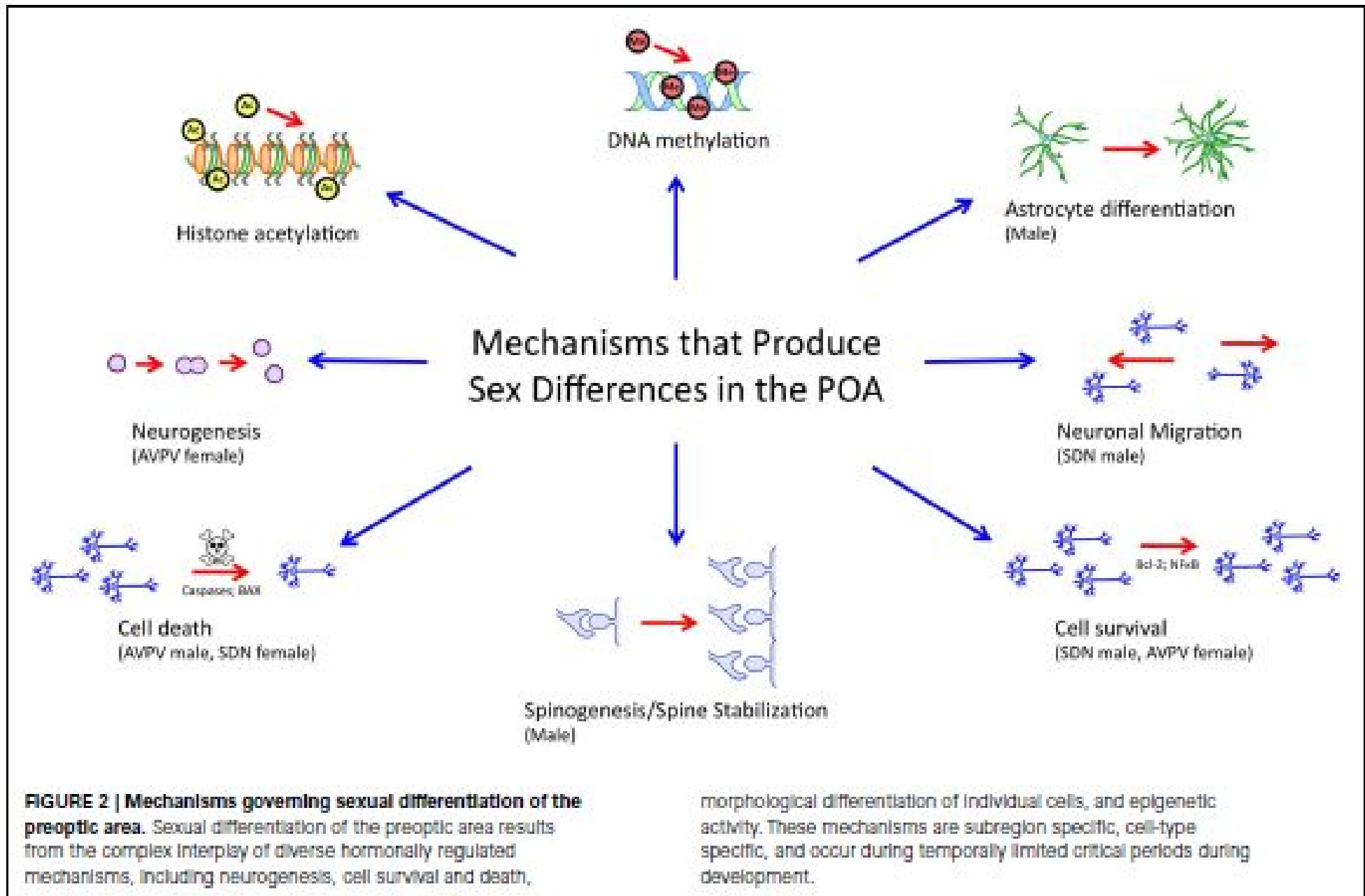




- rúst axonů
- regenerace axonů

# Epigenetika

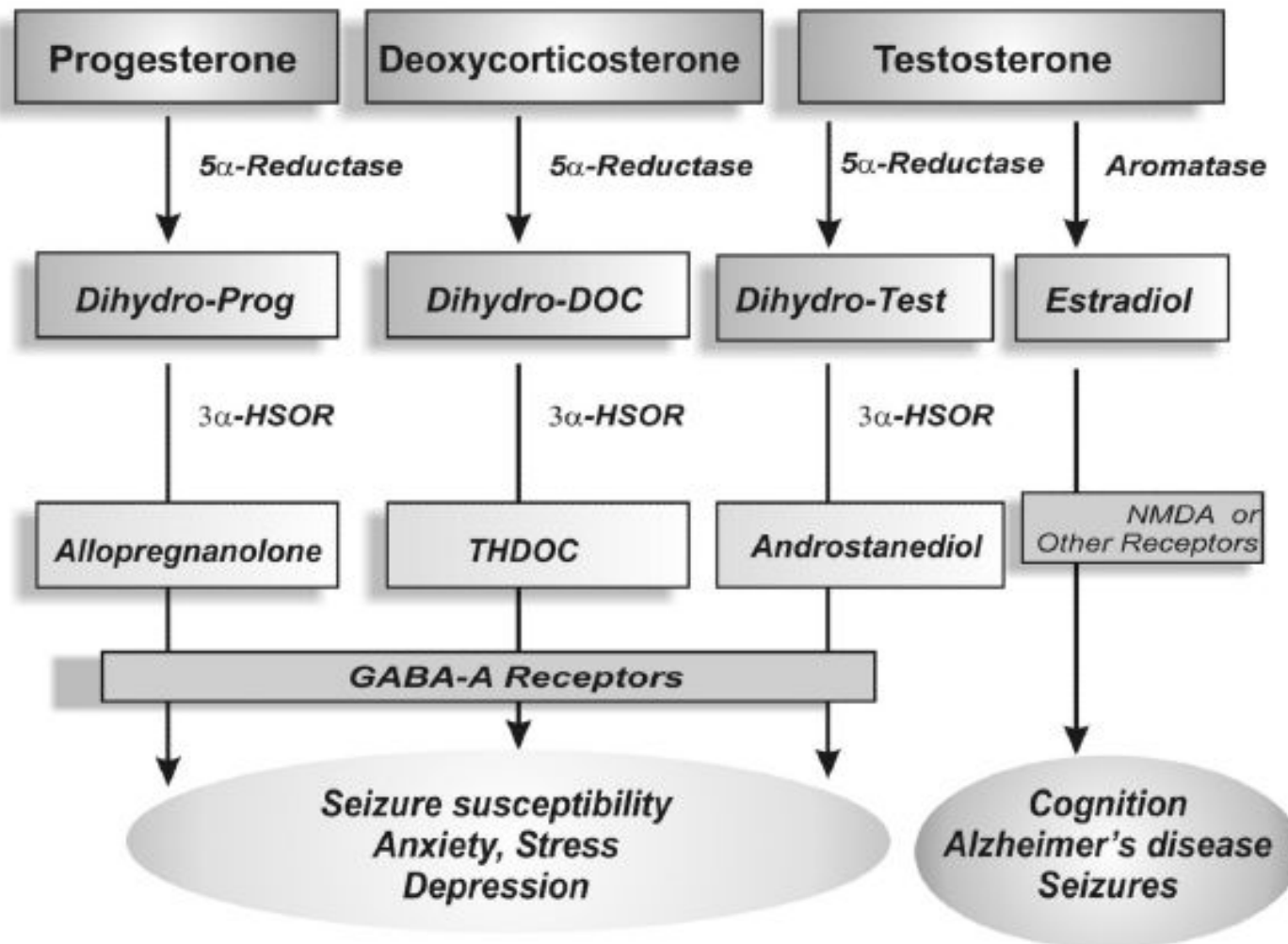
- rozdílná acetylace/metylace histonů v promotorech ER a aromatázy v POA oblasti
- rozdílná exprese ER u samečků a samic (i v jiných částech mozku)
  - i až do dospělosti
- inhibice HDAC v „kritickém období“ – redukce maskulinizace
- celkově nižší metylace v ER promotorech u samic (i site/sex-specific metylace)
- pohlavní hormony – vliv na aktivitu metyláz, ...
- samečci bez mateřské péče – nižší projevy mužského sexuálního chování v dospělosti – vliv na metylaci promotoru ER





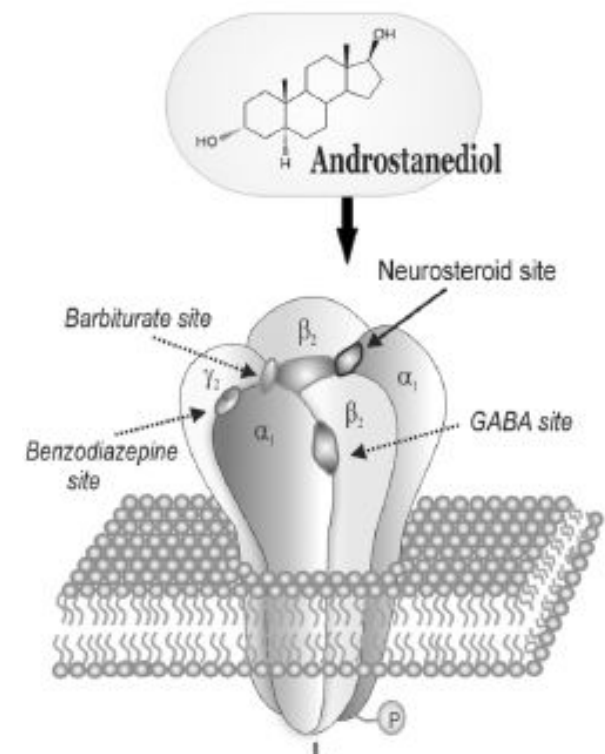
# Neurosteroidy

- syntéza v mozku z cirkulujících steroidů – genomická, nengenomická signální dráha
- lipofilní – průchod přes BBB



# Neurosteroidy

- modulátný excitability – modulace aktivity (+ i -) GABA
  - NMDAR (učení a paměť)



## Pharmacological profile of major neurosteroids.

Neurosteroid	Pharmacological Actions	Mechanism of Action
Allopregnanolone	Sedative-hypnotic Anxiolytic, anticonvulsant Antistress, neuroprotection	Potentiation of GABA-A receptor function
THDOC	Sedative-hypnotic Anxiolytic, anticonvulsant Antistress, neuroprotection	Potentiation of GABA-A receptor function
Androstenediol	Anxiolytic, anticonvulsant	Potentiation of GABA-A receptor function
Pregnenolone sulfate	Anxiogenic, proconvulsant Memory enhancing, neuroprotection	Inhibition of GABA-A receptor function Enhanced NMDA receptor function
Dehydroepiandrosterone sulfate	Anxiogenic, proconvulsant Memory enhancing Neurogenesis, neuroprotection	Inhibition of GABA-A receptor function Enhanced NMDA receptor function Anti-glucocorticoid action

## Myelinizace

- efekt pohlavních hormonů na gliové buňky
- progesteron – podpora proliferace oligodendrocytů, produkce myelinu a proteinových složek myelinu
- progesteron, estradiol, testosteron – podpora proliferace Schwannových buněk
  - neuroprotektce – podpora re-myelinizace

## Konektivita

- rozdílná aktivita komunikace mezi hemisférami během menstruačního cyklu
- pohlavní hormony - vliv na konektivitu mezi různými částmi mozku

# Imunita

ženy - silnější imunitní reakce

- větší odolnost k infekcím, parazitům
- vyšší titry protilátek

ale – častěji autoimunitní choroby - symptomy se často mění v těhotenství, nebo s měnícími se hladinami hormonů

Pohlavní hormony – imunomodulační funkce

- estradiol – posilující účinek na imunitu vs. testosteron

- některé imunitu-modulující geny i na pohl. chr.

pohlaví – rozdíly v množství mikroglíí a imunomodulátorů v některých oblastech CNS

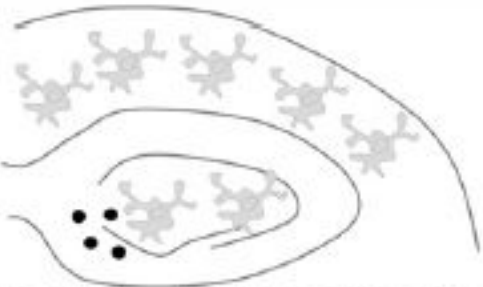
Krasy – samci – infekce E.coli den P4 – vliv na učení a paměť v dospělosti (ne v P30)

- samice - infekce E.coli den P4 – žádný efekt (ani v P30)
- tedy rozdíly v imunitě už od narození – reaktivita mikroglíí a astrocytů

- muži obecně citlivější na „early-life challenges“ (více neuronů hipokampu umírá u samců po časném odebrání od matky)


Mozek novorozenců – rozdíly v množství glií a produkci chemokinů

- během dospívání se rozdíly mění
- ale i v dospělosti ženy v hippocampu více mikroglíí



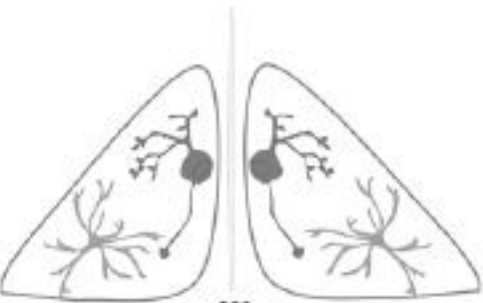
**CORTEX and HIPPOCAMPUS**

- sex difference in cell proliferation (BrdU+ cells) (M>F)
- sex difference in microglial colonization (M>F)
- sex difference in chemokine production (M>F)



**AMYGDALA nuclei**

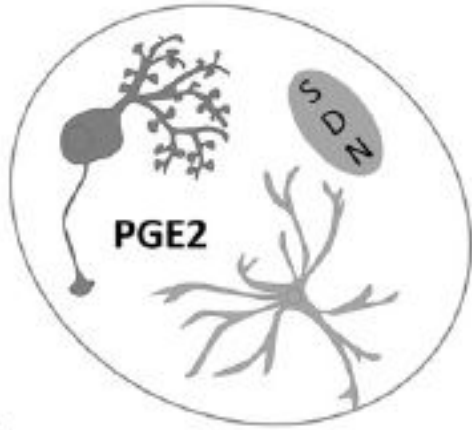
- sex difference in cell proliferation (BrdU+ cells) (F>M)
- sex difference in astrocyte proliferation (F>M)
- sex difference in chemokine production
- sex difference in microglial number (M>F)



III

**ARCUATE NUCLEUS**

- sex difference in synaptic patterning (F>M)
- sex difference in astrocyte complexity (M >F)



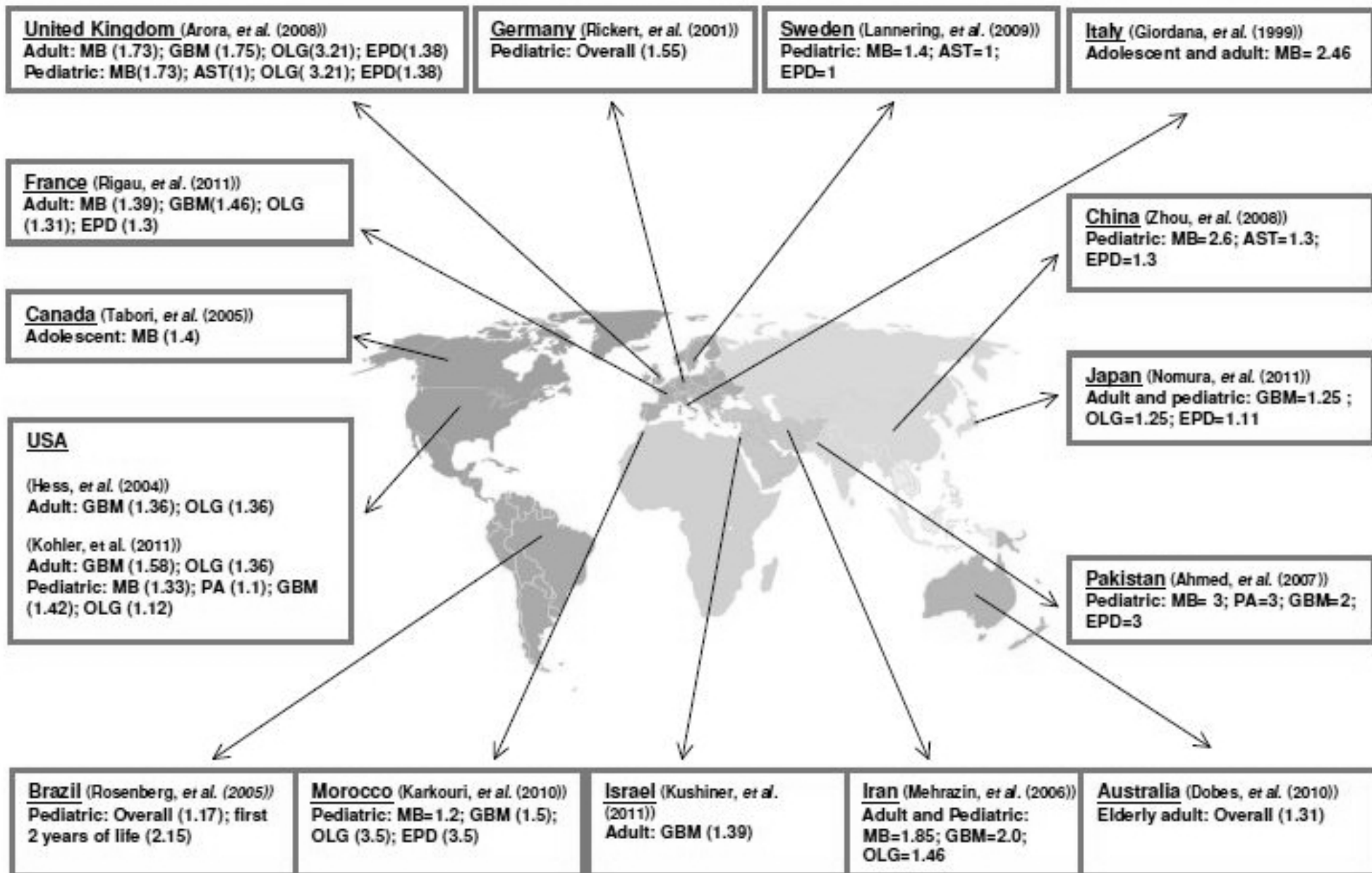
**PREOPTIC AREA**

- sex difference in synaptic patterning (M>F)
- sex difference in astrocyte complexity (M>F)
- sex difference in prostaglandin synthesis (M>F)
- sex difference in cell death within the SDN (F>M)



# Nádory mozku

- muži – vyšší výskyt nádorových onemocnění mozku (původem z glií a neuronů)



- vyšší výskyt u mužů je nezávislý na věku, stupni dospělosti ...
- platí i pro sekundární nádory mozku

**Table 1 Sex dependent pattern of brain metastases (BM)**

Study (year)	Total BM	BM (lung cancer)	BM (melanoma)	Survival
<i>Lagerwaard et al. (1999):</i>				
Male	810 (75%)	601 (83%)		
Female	269* (25%)	120 (17%)		
<i>Chao et al. (2006):</i>				
Male	687 (61%)			5.8 months
Female	443* (39%)			6.1 months
<i>Videtic et al. (2009):</i>				
Male		487 (58%)		5.5 months
Female		348 (42%)		6.3 months
<i>Arrieta et al. (2009):</i>				
Male		164 (56%)		
Female		129 (44%)		
<i>Assouline et al. (2011):</i>				
Male	164 (78%)			
Female	45* (22%)			
<i>Sampson et al. (1998):</i>				
Male			431 (64%)	
Female			239 (36%)	
<i>Hofmann et al. (2007):</i>				
Male			77 (58%)	17 weeks
Female			56 (42%)	36 weeks
<i>Raizer et al. (2008):</i>				
Male			217 (61%)	
Female			138 (39%)	

- u některých typů mozkových nádorů – rozdíly v incidenci jen u určitých subtypů
  - glioblastom
  - medulloblastom
  - ...

... a tedy rozdílné „mechanismy“ tumorigeneze u mužů a žen zde?

- muži i často horší prognóza než ženy (medulloblastom, gliomy ...)
  - platí i pro metastázy melanomu a karcinomu plic

#### Možné důvody

- rozdíly v metabolismu, imunitě, mikroprostředí, ...
- rozdíly v epigenetických modifikacích
- opět vlivy hormonů a genů z pohlavních chromozómů

p53 – 25% samiček (embryí) myší s KO p53 – umírá – neural tube defects

- overexpresse prodlužuje život samečkům Drozofil (u samiček spíše opak)
- u samečku s KO p53 častější tumorigeneze astrocytů

Rb – rozdíly v aktivitě u astrocytů dle pohlaví – rozdílná frekvence tumorigeneze mezi pohlavími u KO myší

Sex differences in neurological disease.

Disease	Sex Bias	Evidence for the role of hormones	Evidence for the role of genetics	Other factors affecting sex differences in disease
Alzheimer's Disease (AD)	Women demonstrate higher AD prevalence at older ages [143; 144].	Gonadal hormones implicated in gender-related cognitive deficits of AD but the interaction is complex [145]	APOE allele type [146; 147] (i.e. Less and slower rate of amyloid plaque formation in men due to APOE ε2 [148])	Greater degeneration in areas of orbitofrontal cortex, middle and posterior cingulate cortex, hypothalamus, and mammillary bodies in men, and anterior thalamic in women [149].
Parkinson's disease (PD)	Overrepresented in males [150; 151] Age at onset is later in women [152]. Pathological symptoms of PD differ among males and females [153; 154; 155]	Most women manifest PD after menopause [156] Estrogen affecting BDNF secretion [157] Early life estrogen decline seems to be more important [158; 159; 160]	Linkage to X chromosome markers in 362 families, and to Xq28 in 443 discordant sibling pairs [161; 162] Val66met polymorphism in BDNF in women [163]	Environmental factors [164] Anatomical and structural differences in dopaminergic systems among males and females [107]
Autism	There is a high male to female ratio in the prevalence of autism [165]	Gonadal hormones affecting oxytocin (OT) and arginine vasopressin (AVP) receptors [166; 167]	Single nucleotide polymorphisms in the OT receptor in the Chinese Han [168] and American Caucasian population [169]. SNPs in the vasopressin receptor (V1aR) gene [170; 171] X-chromosome has effects on cognition and social aspects [172; 173]	Alterations in oxytocin or arginine vasopressin activity, and differential processing of the oxytocin precursor [174; 175; 176]
Addiction	Drug addiction more frequent in men [12] Higher relapse rates, faster progression of compulsive drug abuse and dependence have in women [177; 178]	Estradiol levels correlate with drug induced reinforcing behavior whereas progesterone levels are negatively associated with addiction [179; 180; 181]	Genes encoded on sex chromosomes can affect sex-related differences in addiction (the four core genotype mice) [182]	Neuroanatomical differences in motivation systems among males and females [107] Sex-related alterations in the cortico-limbic-striatal system that mediates reward processing [183]
Depression	Women are twice as likely as men to develop depression during reproductive years [184]	Low estrogen levels in female rats mediated by influences on neurotransmitter levels [185] Low testosterone levels associate with risk for depression in young and middle aged-men [186; 187]	Heritability rates estimated to be 70% [188] Polymorphisms in serotonin gene, estrogen receptor 1 (ESR1) polymorphism in the presence of Val/Val genotype of the Val158Met polymorphism in the Catechol-O-methyl transferase (COMT) gene, longer CA repeats of human estrogen receptor 2 (ESR2), short CAG repeats in androgen receptor gene [189]	Maladaptive coping, pessimism, dependency, low self-esteem, victimization, sexual abuse, comorbid anxiety disorder more common in depressed women [190] Early life events increase depression rates in adult women [191]



# Alzheimer

- častější u žen
- i transgenní myší modely AD – časnější a větší patologické změny u samic
  - akumulace A $\beta$ , horší výsledky v cognitive a behavioral testech...
- protektivní úloha estrogenů – ale klesá po menopauze
  - ženy s AD nižší hladina estrogenů než kontroly
  - ovariectomie u myší – akumulace A $\beta$ 
    - (reverze dodáním E2)
    - ale ne u všech kmenů
      - (vliv genet. pozadí)
  - podporují expresi a aktivitu  $\alpha$ -sekretáz → ok štěpení APP
  - podpora clearance A $\beta$
  - studie kde HRT po menopauze protektivní úloha
    - (ale zde i kontroverze)
- zdá se že i testosteron má protektivní úlohu (muži s AD – nižší testosteron)
  - korelace s A $\beta$

# Alzheimer

Estrogeny – neuroprotektce – zlepšují paměť (regulace LTP, denzity synapsí ...)

- antiapoptotické
- inhibice akumulace A $\beta$  a hyperfosforylace tau

Androgeny – neuroprotektce – podpora růstu a regenerace axonů

- antiapoptotické (záleží na oblasti – hippocamp x striatum)
- inhibice akumulace A $\beta$  (regulace APP štěpení, clearance)
- regulace LTP, denzity synapsí ...
- nádory prostaty – antiandrogenní terapie – zvýšení A $\beta$
- některé účinky dány přeměnou na estradiol aromatázou
  - některé nikoli (KO myši pro aromatázu)

- muži – andropauza – pozvolná – pokles testosteronu cca o 2% ročně

# Parkinson

- častěji u mužů
- estrogeny – protekce nigrostriálních neuronů – genomická dráha
  - nengenomická dráha (aktivace Akt)
- v časných stádiích zmírnění příznaků
  - modulace aktivity dopaminových receptorů, TH, transportérů ...
  - brzký pokles hladiny – zvýšené riziko vzniku PD
- ale rozdíly v embryonálních DA-neuronech myších samců a samic (morfologie, aktivita, počet) ještě před vlivem pohlavních hormonů
- přímý vliv exprese genu Sry na expresi TH enzymu v substantia nigra
  - redukce TH-exprimujících neuronů v substantia nigra u KO Sry myší

# Autismus

- častěji u mužů
- několik teorií – extreme male brain, vliv X. chr, Y chr., ...

**Table 4.** Evidence for the effect of sex steroids in autism (see Text S1 for a fuller discussion).

Evidence	Key References
<b>From typically developing children</b>	
Eye contact is inversely related to fT	[45]
Quality of social relationships are inversely related to fT	[47]
Vocabulary size is inversely related to fT	[46]
Empathy is inversely related to fT	[48,49]
Autistic traits are positively associated with fT	[52,53]
Restricted interests are positively associated with fT	[47]
Systemizing is positively associated with fT	[18]
Rightward asymmetry in the isthmus of the corpus callosum is positively associated with fT	[51]
<b>From people with ASC</b>	
10 genes involved in sex steroid synthesis, transport, and/or metabolism associated with AS or AQ or empathy: <i>HSD11B1, LHCGR, CYP17A1, CYP19A1, SCP2, CYP11B1, ESR1, ESR2, HSD17B4, HSD17B2</i>	[169]
Timing of puberty: Boys with ASC enter puberty earlier. Girls with ASC enter puberty later	[170–172]
Testosterone related medical conditions in women with ASC and their mothers (e.g., PCOS, breast and ovarian cancers, acne)	[172]
Testosterone related characteristics in women with ASC and their mothers	[172,173]
Lower 2D:4D ratio in ASC, and parents	[174–176]
SRD5A1 and AR genes associated with ASC	[177,178]
Decreased expression of RORA gene and aromatase in post-mortem frontal and cerebellar tissue	[179,180]
Females with Congenital Adrenal Hyperplasia (CAH) have elevated AQ	[181]
Testosterone levels are elevated in ASC	[182]
Androstenedione levels are elevated in ASC	[183]

# Alkohol

- atrofie neuronů v určitých oblastech mozku u alkoholiků
- zdá se že u žen atrofie větší
- u žen k projevům stejných příznaků alkoholismu jako u mužů asi stačí kratší období zvýšeného příjmu alkoholu

# CMP

- častější u mužů, u žen ale větší poškození
- opět hormony i geny z pohlavních chromozomů
- rozdílná citlivost k hypoxii u některých neuronů mužů a žen

---

Ale nejen choroby – např. dyslexie 4x častější u chlapců než u dívek

Sex differences in behavioral traits in humans.

Trait	Sex Bias	Evidence for the role of hormones	Evidence for the role of genetic factors	Other factors affecting sex differences in behavior
Cognition	Men do better at spatial tasks [94] and mathematical problem solving [95]. Women do better on verbal fluency, articulation, and verbal memory tests [12].	Prenatal hormone effects shown from studies of CAH, Turner's and androgen insensitivity syndromes [96]	No reliable evidence for the effect of sex chromosome genes proven from studies of Turner's and XX males [97]	Greater brain asymmetry in men for both verbal and non-verbal tasks [98; 99]
Play behavior-movement	There are sex differences in choice of toys, gender of the play partner, social play [100] and movement [101; 102; 103]	Testosterone influences juvenile play [104] Prenatal androgen levels affect play behavior and movement [105; 106]	Genetics sex seems to affect play behavior more than prenatal hormone exposure [104]	Parents and other socializing agents (i.e. peers, community, and child's own cognitive processes) [107] Developmental experience [108], visual information [109] affect movement organization
Language	Women perform better on episodic memory [110] and verbal fluency tasks, men are better at visuospatial processing [111; 112; 113] Greater dependence of females on declarative memory and males on procedural memory [114; 115]	Estrogen influences word and declarative memory abilities in women [116; 117; 118; 119; 120; 121; 122; 123; 124] Testosterone influences word memory in men [125] Prenatal testosterone levels relate to language processing in girls [126]	Single nucleotide polymorphisms in the gene, brain derived neurotrophic factor (BDNF) affecting BDNF secretion rates, partly accounting for greater dependence of females on declarative memory and the sex differences observed in language-related tasks [127]	Greater degrees of left hemispheric lateralization of brain for language in males and the bilateral language processing in females [128] Faster development of hippocampal brain regions in girls, activation of certain brain regions such as hippocampus and parahippocampal gyrus [129; 130]
Aggression	Foul language, imitation of aggressive models, violence and physical aggression more common in males [131]	Estradiol and progesterone influencing the serotonergic system [132; 133] Weak association between testosterone and aggression in both sexes [134; 135] High testosterone levels leading to increased verbal aggression and impulsivity in women [136; 137]	Association between serotonin transporter gene polymorphisms and greater impulsivity in males but not females [138] Polymorphisms in monoamine oxidase-A (MAOA) gene associated with antisocial personality disorder and aggression in males [139]	Low self-control, high impulsivity and negative emotionality [140] Sex-specific disparities in the neural circuitry of impulse control and emotion regulation, as well as serotonergic systems [141] Larger orbitofrontal cortexes in women [142]

# Spánek

- muži a ženy spí jinak (ženy spí subjektivně „hůře“)
- ženy chodí spát dříve (do menopauzy)
- ženy – změny v kvalitě spánku během menstruačního cyklu (EEG, ...)
  - některé studie naznačují pozitivní vliv HRT na spánek po menopauze
- i studie na myších - akutní expozice estrogenům – myši spí kratší dobu

# Emoce

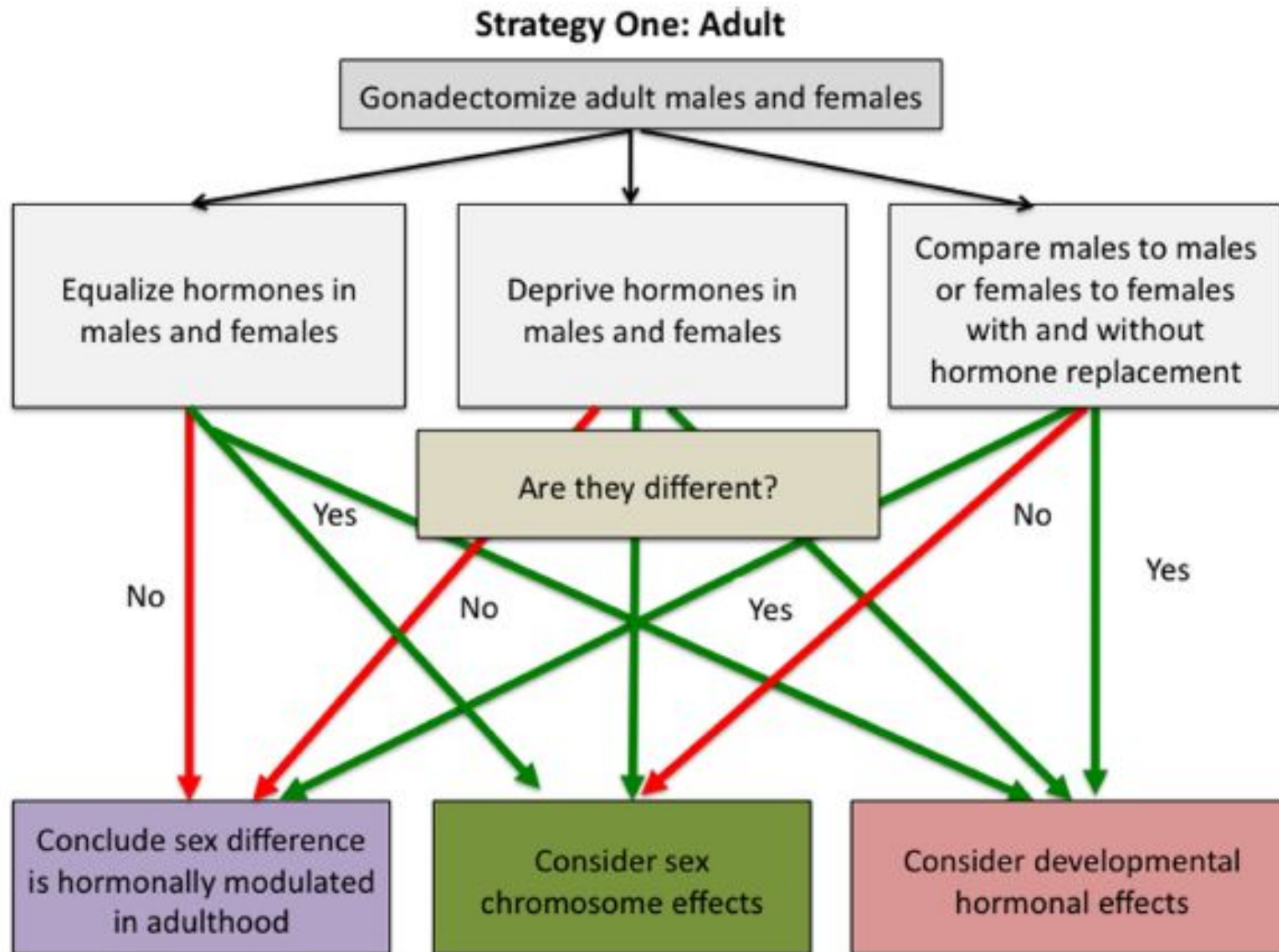
- rozdílná aktivita různých oblastí mozku u mužů a žen

Mark Gungor – „Tale of two brains“

<https://www.youtube.com/watch?v=3XjUFYxSxDk>



# Hormony vs. geny



## FGC model

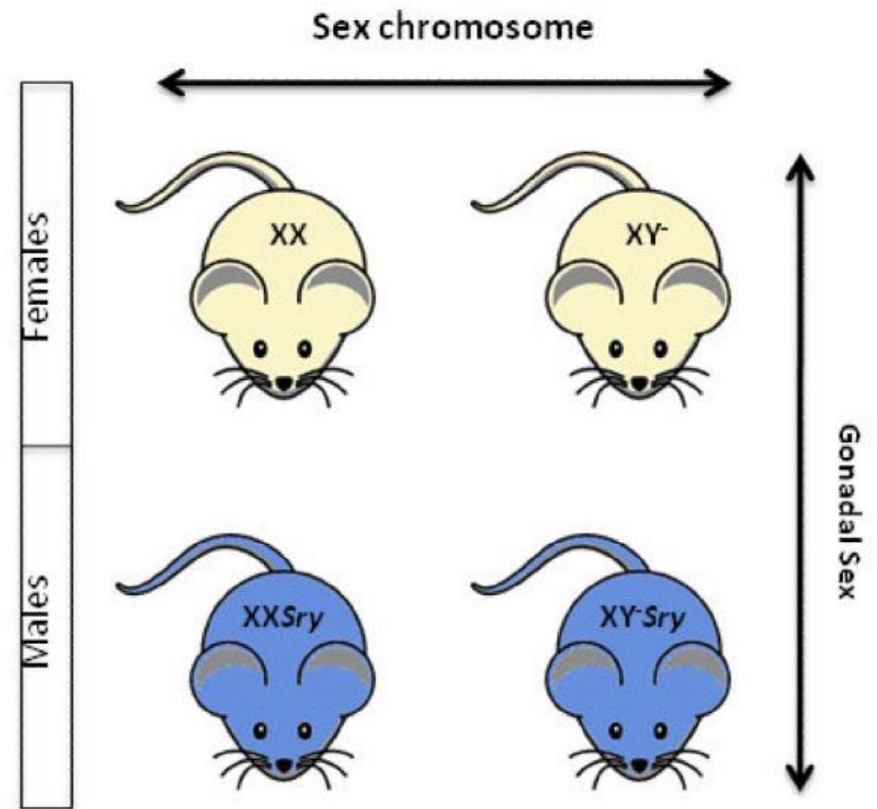
- Sry – na Y chr.
  - determinace vývoje varlat

XY – varlata

XY-Sry – ovaria

XX – ovaria

XXSry – varlata



**Figure 3.**

2×2 comparison in the four core genotypes model. In this comparison, the factors are gonadal sex and sex chromosome complement.

Závislost – u samic rychleji navozena (XX nezávisle na Sry)

Agresivita – samci agresivnější než samičky (ale odstupňovaná – tedy vliv obou faktorů)

- už ve stádiu blastocysty – samčí embrya více buněk

Geny na pohl chr. - glucose-6 phosphate dehydrogenase (G6PD)

- hypoxanthine phosphoribosyltransferase 1 (HPRT1)
- X-linked inhibitor of apoptosis protein (XIAP)

- Rozdílná exprese těchto genů již ve stádiu blastocysty mezi samičkami a samečkami
- Rozdílný metabolismus samčích a samičích embryí