

# Spolne razlike u ekspresiji gena u moždanoj kori čovjeka

---

**Pospišil, Mladen**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2021**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:334595>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-17**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Mladen Pospišil**

**Spolne razlike u ekspresiji gena u moždanoj  
kori čovjeka**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2021.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za neuroznanost Hrvatskog instituta za istraživanje mozga u Zagrebu pod mentorstvom izv. prof. dr. sc. Gorana Sedmaka i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020./2021.

## **POPIS KRATICA**

SŽS – središnji živčani sustav

VZ – ventrikularna zona

SVZ – subventrikularna zona

SP – "subplate" zona

CP – kortikalna ploča

IZ – intermedijalna zona

MZ – marginalna zona

GABA – gama-aminomaslačna kiselina

BA – Brodmannovo polje

DNA – deoksiribonukleinska kiselina (engl. deoxyribonucleic acid)

mRNA – glasnička ribonukleinska kiselina (engl. messenger ribonucleic acid)

DEX – diferencijalna ekspresija gena (engl. differential gene expression)

DEU – diferencijalna upotreba eksona (engl. differential exon usage)

NCX – moždana kora

OFC – orbitalna čeona moždana kora

DFC – dorzolateralna prefrontalna moždana kora

VFC – ventrolateralna prefrontalna moždana kora

MFC – medijalna prefrontalna moždana kora

M1C – primarna motorička moždana kora

S1C – primarna somatosenzorička moždana kora

IPC – donja tjemena moždana kora

A1C – primarna slušna moždana kora

STC – gornja sljepoočna moždana kora

ITC – donja sljepoočna moždana kora

V1C – primarna vidna moždana kora

chr – kromosom

NIST – intersticijska jezgra strije terminalis

mPOA – medijalna preoptička regija

ASD – poremećaji autističnog spektra (engl. autistic spectrum disorders)

MDD – veliki depresivni poremećaj (engl. major depressive disorder)

NMDAR – N-metil-D-aspartat receptor

AMPA – alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazol-propionska kiselina

KAR – kainatni receptor

mGluR – metabotropni glutamatni receptor

# SADRŽAJ

## SAŽETAK

## SUMMARY

1. Uvod	1
1.1. Razvoj, građa i funkcija moždane kore čovjeka	1
1.2. Ekspresija gena u moždanoj kori čovjeka	4
2. Spolne razlike u ekspresiji gena u moždanoj kori čovjeka	6
3. Patološka stanja povezana sa spolnim razlikama u ekspresiji gena	18
3.1. Poremećaji iz autističnog spektra	18
3.2. Razvojni jezični poremećaj i disleksija	20
3.3. Poremećaj raspoloženja	21
4. Zaključak	23
5. Zahvale	24
6. Literatura	25
7. Životopis	32

## SAŽETAK

### Spolne razlike u ekspresiji gena u moždanoj kori čovjeka

Mladen Pospišil

Neokorteks, filogenetski najmlađi dio mozga, određuje ljude kao vrstu, a spolne razlike u ekspresiji gena imaju ključnu ulogu u strukturalnoj, kognitivnoj i funkcionalnoj različitosti moždane kore muškaraca i žena. Sastoji se od šest slojeva koji se razvijaju složenim histogenetskim procesima kao što su neurogeneza i migracija iz fetalnog telencefalona, a karakterističan izgled joj daju brojne vijuge i brazde. Podijeljena je na 52 kortikalna polja sa specifičnom citoarhitektonskom građom i funkcijom uz jedinstven skup ulazno-izlaznih neuronskih veza što je odraz različite genske ekspresije. Različitost genske ekspresije proizlazi iz njene različite regulacije djelovanjem transkripcijskih i epigenetskih mehanizama kako bi samo određeni geni došli do izražaja. Geni eksprimirani u neokorteksu čine 81, 8 % od ukupnog broja protein-kodirajućih gena, a raznolikost njihove ekspresije ovisi o razdoblju života, području moždane kore i spolu. Spolne razlike proizlaze iz zajedničkog utjecaja spolnih kromosoma i spolnih steroidnih hormona te se ostvaruje djelovanjem epigenetskih mehanizama i preko nuklearnih receptora. Smatra se da se spolne razlike u ekspresiji gena pojavljuju u svim dijelovima ljudskog mozga te da utječu na približno 2,5 % od ukupnog broja eksprimiranih gena. Veća podložnost muškaraca i žena određenim psihičkim, neurološkim i neurorazvojnim poremećajima također je pod utjecajem različite genske ekspresije. Uvriježeno je mišljeno da spolne razlike u ekspresiji gena utječu na strukturne, fiziološke i funkcionalne razlike između muškog i ženskog mozga koje se očituju različitim kognitivnim prilagodbama na iste svakodnevne zahtjeve.

Ključne riječi: moždana kora, ekspresija gena, spolne razlike

## SUMMARY

### The sexual differences in gene expression in the human cerebral cortex

Mladen Pospíšil

The neocortex, phylogenetically the youngest part of the brain, defines humans as a species and sexual differences in gene expression play a key role in the structural, cognitive, and functional differences between male and female cortex. It consists of six layers which are a product of complex histogenetic processes like neurogenesis and migration derived from the fetal telencephalon. Numerous gyri and sulci give it its characteristic appearance. It is divided into 52 cortical areas with specific cytoarchitecture and function accompanied by a unique set of input-output neural connections that reflect different gene expressions. The diversity of gene expression is acquired by transcriptional and epigenetic mechanisms so that only certain genes become prominent. Genes expressed in the neocortex make up about 81.8 % of the total number of protein-coding genes and its diverse expression depends on the life period, neocortical region and sex. Sexual differences arise from the joint influence of sex chromosomes and sex steroid hormones and are realized by the activity of epigenetic mechanisms and through nuclear receptors. Sexual differences in gene expression are thought to occur in all parts of the human brain and affect approximately 2.5% of the total number of expressed genes. Higher susceptibility of men and women to certain mental and neurodevelopmental disorders is also influenced by different gene expression. It is widely believed that sexual differences in gene expression affect structural, physiological and functional differences between male and female brains which are manifested by different cognitive adaptations to the similar demands of everyday life.

Key words: neocortex, gene expression, sexual differences



## 1. Uvod

Spolni dimorfizam ljudske vrste, koji je uočljiv proučavanjem fizičkih, psihičkih i fizioloških odlika muškaraca i žena, rezultat je spolnih razlika u ekspresiji gena pod utjecajem endogenih i egzogenih čimbenika.

U ovom radu bit će prikazane neke spolne razlike u ekspresiji gena u filogenetski najmlađem dijelu moždane kore, neokorteksu i njihova uloga u fiziološkim i patološkim procesima.

### 1.1. Razvoj, građa i funkcija moždane kore čovjeka

Ljudski mozak razvija se kao i svi ostali organi iz oplodene jajne stanice. Taj razvoj je dugotrajan, neprekinut proces koji traje od trećeg tjedna gestacije sve do kasnih dvadesetih godina života te je pod utjecajem raznih endogenih i egzogenih čimbenika (1). Prve naznake središnjeg živčanog sustava pojavljuju se, ispred primitivnog čvora, kao neuralna ploča smještena u sredini dorzalne strane zametnog štita, a njeni rubovi čine neuralne nabore. Njihovim uzdizanjem i spajanjem u središnjoj ravnini nastaje neuralna cijev čiji otvoreni krajevi formiraju prednji i stražnji neuroporus koji se zatvaraju 25. odnosno 27. dana embrionalnog razvoja. Stjenku neuralne cijevi čine pseudostratificirane, nediferencirane i radijalno usmjerene neuroepitelne stanice koje su preteča neurona, astrocita i oligodendrocita SŽS-a. Histogenetski procesi, koji se nastavljaju i nakon rođenja, dovode do intenzivne promjene veličine, oblika i unutarnje građe neuralne cijevi (2). Promjena oblika dovest će do formiranja tri moždana mjehurića na prednjem kraju neuralne cijevi prednji mozak (*prosencephalon*), srednji mozak (*mesencephalon*) i stražnji mozak (*rhombencephalon*).

Tijekom petog tjedna razvoja prednji mozak se dijeli na međumozak i krajnji mozak (*telencephalon*) iz čijih parnih mjehurića nastaju moždane hemisfere čiju površinu prekriva tanka moždana kora (*cortex cerebri*). Zadebljanjem sloja neuroepitelnih stanica nastaje ventrikularna zona (VZ), osnovna proliferativna zona, iz koje će se daljnjim histogenetskim procesima razviti neuroni i glija stanice moždane kore. Tijekom razvoja stjenka telencefalona je građena od šest zona: ventrikularna zona (VZ), subventrikularna zona (SVZ), intermedijalna (IZ), "subplate" zona (SP), kortikalna ploča (CP) i marginalna zona (MZ).

Razvojnu osnovu moždane kore čovjeka čine tri površne zone: SP, CP i MZ. Bijela tvar velikog mozga nastaje iz intermedijalne zone dok od VZ i SVZ ostaje tek tanki sloj endodimskih stanica uz lateralne moždane komore (3). Neuroni moždane kore potječu iz dvije razvojne osnove: piramidni, projekcijski (ekscitacijski) neuroni i dio inhibicijskih

interneurona potječu iz VZ i SVZ, dok preostali dio interneurona tangencijalnom migracijom dolazi iz ganglijskog brežuljka (4). Važnu ulogu u funkcionalnom sazrijevanju moždane kore ima SP jer služi kao "čekaonica" za aferentna vlakna iz subkortikalnih struktura (npr. talamusa i bazalnog telencefalona), asocijacijska, komisuralna i kortikokortikalna vlakna dok čekaju stvaranje sinapsi s neuronima iz kortikalne ploče (5). Uslijed svih navedenih, pažljivo reguliranih, procesa na površini moždanih polutki pojavljuje se velik broj vijuga, pukotina i brazda (6) te nastaju prve regionalne i arealne razlike unutar moždane kore.

Završna funkcionalno-strukturalna reorganizacija (odumiranje prekomernih neurona ili njihovih dijelova te sinapsi) moždane kore čovjeka događa se u perinatalnom i postnatalnom razdoblju kada se odvija i većina mijelinizacije. Tijekom razvoja svi dijelovi neokorteksa prolaze period šestoslojne moždane kore, koja je osnovni tip građe neokorteksa, te će perinatalnom i postnatalnom razdoblju mnogobrojni histogenetski procesi dovesti do sazrijevanja i pojave „odraslog“ tipa Brodmannovih moždanih polja (engl. area) te će taj proces završiti do treće godine života (2).

Moždana kora čovjeka, građena je po principu slojevitosti (tangencijalno, usporedno s pijom) i modularnosti (radijalno, okomito na piju), a prema razvojnoj osnovi dijeli se na neokorteks i alokorteks. Neokorteks (*isocortex / neocortex*) nastaje iz Brodmannovog šestoslojnog ontogenetskog tipa moždane kore, a čine ga dvije skupine neurona: piramidni, projekcijski glutamargični neuroni i inhibicijski GABAergički interneuroni. Piramidni neuroni raspoređeni su u pet od šest slojeva moždane kore gdje, zbog velike dužine aksona, mogu stvarati intralaminarne sinapse s neuronima iz drugih dijelova mozga te translaminarne sinapse s neuronima iz nižih ili viših slojeva. S druge strane, interneuroni, zbog kraćih aksona, tvore sinapse u svojoj neposrednoj blizini čime obrađuju informacije iz talamokortikalnih aferentnih vlakana i drugih aksonoskih kolaterala koje završavaju na trnovima ekscitacijski spinoznih zvjezdanih neurona te se ona dalje šalje asocijacijsko-komisurnim neuronima i piramidnim (projekcijskim) neuronima intrakolumnarno tvoreći modul (temeljna strukturno-funkcionalna jedinica korteksa). Ipak, njihova glavna zadaća je slanje projekcijskih vlakana u razne kortikalne i subkortikalne strukture tvoreći kortikostrijatalni, kortikospinalni odnosno kortikotalamički put (2, 7, 8).

Prema Brodmannu moždana kora se dijeli na 52 polja specifične citoarhitekture i funkcije razmještenih u pet režnjeva: čeonom, tjemenom, sljepoočnom i zatiljnom te inzulni. Prema funkciji ona se dijele u pet temeljnih skupina: primarna osjetna i motorička polja, unimodalna asocijacijska polja, heteromodalna polja, limbička polja i paralimbička polja. Primarna osjetna i motorička polja čine primarno motoričko polje (BA4) te primarna polja

vidnog (BA17), slušnog (BA41, BA42) te somatosenzibilnog sustava (BA3, BA1, BA2). Ova polja, odgovorna za svjesno opažanje i voljne pokrete, tijesno su povezana s unimodalnim asocijacijskim poljima. Unimodalna asocijacijska polja su vidna (BA18, BA19, BA20, BA21, BA37), slušna (BA22) i somatosenzibilna (BA5, BA7), a uključena su u složenu analizu odgovarajućih podražaja iz okoline i programiranje voljnih pokreta tijela (9). Limbička polja i hipotalamus, zajedno, imaju važnu ulogu u održavanju homeostaze organizma, regulaciji nagona i motivacijskih stanja, doživljavanju i izražavanju emocija te učenju i pamćenju (2, 10). Heteromodalna asocijacijska polja (BA9, BA10, BA11, BA12, BA46) u prefrontalnom asocijacijskom korteksu i paralimbička polja povezuju i usklađuju unutarnja stanja i potrebe organizma s djelovanjem u vanjskom svijetu te su sjedište viših intelektualnih funkcija čovjeka (2, 9). Uz specijalizaciju pojedinih kortikalnih polja za određene funkcije postoji i funkcionalna specijalizacija hemisfera tzv. lateralizacija moždanih funkcija. Kod većine ljudi, vještina govora i njegovo razumijevanje, za koju su odgovorna Brocino područje (BA44, BA45) i Wernickeovo područje (BA22), lateralizirani su u dominantnoj, lijevoj hemisferi dok je kod vizualno-prostornih sposobnosti obrnuto (11). Ostale moždane funkcije su, također lateralizirane, ali na njih utjecaj imaju mnogi različiti čimbenici, uključujući i spol (12).

## 1.2. Ekspresija gena u moždanoj kori čovjeka

Veličina i složenost mozga, a pogotovo prefrontalne moždane kore definira ljude kao vrstu više od bilo kojeg drugog evolucijskog događaja (13). Evolucijska promjena fenotipa praćena je razlikama u ekspresiji gena koji se nalaze na molekuli DNA čijim namatanjem oko histona nastaju kromosomi. U jezgri stanica ljudskog organizma ima ih 46, 22 para autosomnih i 2 spolna kromosoma (X, Y) koji određuju spol. Muški spol (XY) je određen testis-determinirajućim faktorom na Y kromosomu. Sinteza funkcionalnog proteina, važnog za normalno funkcioniranje, diferencijaciju i morfogenezu stanice, nastaje ekspresijom gena procesima transkripcije i translacije koji su regulirani posebnim transkripcijskim i posttranskripcijskim mehanizmima. Oni određuju koji geni će se eksprimirati i u kojoj mjeri čime povećavaju različitost genske ekspresije. Transkripcijski mehanizmi obuhvaćaju unutarstanične i površinske receptore te signalne molekule koje moduliraju aktivnost transkripcijskih faktora dok posttranskripcijski mehanizmi djeluju na razini doradbe RNA, transporta RNA, degradacije mRNA i translacije (14, 15). Genska ekspresija još je regulirana epigenetskim mehanizmima najbolji primjer čega je inaktivacija X kromosoma kod žena radi postizanja količinski jednake ekspresija gena kao u muškaraca (16).

Genom čovjeka čini između 20.000 i 25.000 protein-kodirajućih gena, a između 80-95 % njih se eksprimira u barem jednom trenutku rasta i razvoja u barem jednoj regiji mozga (17). Unutar toga raspona nalazi se i broj eksprimiranih protein-kodirajućih gena u neokorteksu (81,8 %) što je pokazano istraživanjem kojeg su proveli Kang i sur. na 11 regija neokorteksa. Za razliku od drugih regija mozga, neokorteks pokazuje veću transkripcijsku uniformnost, uzrok čega leži u slojevitoj citoarhitekturi koja je slična unutar cijelog neokorteksa (18).

Međutim, raznolikost genske ekspresije u neokorteksu ipak postoji te ovisi regiji neokorteksa i razdoblju života. Heterogenost transkriptoma, nužna za normalan rast i razvoj moždane kore, najizraženija je tijekom fetalnog razdoblja (17, 19). Prikazuje se brojem diferencijalno eksprimiranih gena (DEX) ili genima s diferencijalno upotrijebljenim eksonima (DEU). Esencijalni mehanizam povećanja vremensko-regionalne heterogenosti transkriptoma je alternativno prekrajanje što se prepoznaje po brojnosti DEU gena (13).

Regionalne razlike u ekspresiji gena najizraženije su tijekom fetalnog razdoblja, kada se događa većina proliferacije i diferencijacije neurona te nastanka neuralnih krugova, nakon čega se smanjuju pod utjecajem raznih okolišnih čimbenika. Razlike su minimalne tijekom

djetinjstva te su povezane sa sazrijevanjem neuralnih krugova i mijelinizacijom, a potom se blago povećavaju tijekom i nakon adolescencije kada su prisutne u staničnom signaliziranju i sinaptičkoj transmisiji (20).

Unatoč blagoj strukturalnoj i funkcionalnoj razlici između hemisfera što se očituje lateralizacijom nekih moždanih funkcija kao što su deksteritet, govor i njegovo procesuiranje te vizualno-prostorne sposobnosti, razlike u genskoj ekspresiji između hemisfera, na razini populacije, nisu utvrđene (16, 20).

## 2. Spolne razlike u ekspresiji gena u moždanoj kori čovjeka

Iako prostorno-vremenska varijabla više utječe na razliku u ekspresiji gena u ljudskom neokorteksu nego spolna, ona je ipak značajna. Proizlazi iz zajedničkog utjecaja spolnih kromosoma i spolnih steroidnih hormona te se ostvaruje djelovanjem epigenetskih mehanizama i preko nuklearnih receptora kroz izravno reguliranje transkripcije i stanično signaliziranje (21). Testosteron, kao glavni regulator spolne diferencijacije mozga primata, ima važnu ulogu u staničnom preživljavanju, anatomskoj povezanosti i neurokemijskim karakteristikama čime nastaju strukturalne, kognitivne i funkcionalne razlike te razlike u ponašanju između spolova (22, 23). Na primjer, pokazano je da muškarci imaju veći ukupni volumen mozga koji je u korelaciji s njihovim većim tijelom. Također, utvrđeno je da muškarci imaju veće amigdale dok je hipokampus veći kod žena uz to, tijekom puberteta, zabilježeno je povećanje volumena medijalnog sljepoočnog režnja kod dječaka i smanjenje volumena kod djevojčica (22, 24). Isto tako, kod žena je prisutna veća kortikalna debljina nekih regija mozga te razvijenije moždane vijuge čeonog i tjemenog režnja (22). Udio sive tvari u ukupnom volumenu mozga veći je kod žena što je komplementarno s većim udjelom bijele tvari i cerebrospinalne tekućine kod muškaraca. Postoje indicije da je manji udio bijele tvari u mozgu žena rezultat manjeg volumena lubanje čime se skraćuje put prijenosa informacija i postiže efikasnija upotreba bijele tvari (22, 25).

Također, analizom strukturalnog konektoma ljudskog mozga pokazano je da je muški mozak građen tako da olakšava komunikacija između percepcije i koordinirane akcije dok je u ženskom mozgu izraženija povezanost između analitičkih i intuitivnih procesa (24).

Kang i sur. navode da u moždanoj kori čovjeka od 14 375 eksprimiranih gena samo njih 152 pokazuje spolne razlike u ekspresiji (tablica 1.). Geni locirani na spolnim kromosomima čine 17,8 % od ukupnog broja spolno pristranih DEX gena, s muškom predominacijom od 71,8 %. Najveće razlike su pripisane genima lociranim na Y kromosomu koji osim gena PCDH11Y pokazuju povećanu ekspresiju u svim regijama mozga i periodima života. PCDH11Y gen ima značajnu ulogu u staničnom prepoznavanju tijekom razvoja središnjeg živčanog sustava, a u kasnijim periodima života izražava smanjenu aktivnost u kori maloga mozga (17). Spolna pristranost i raspodjela DEX gena po 11 neokortikalnih područja, iz rada Kanga i sur. je prikazana (slika 1. i slika 2.).

Nadalje, Trabzuni i sur. (26) dodaju još u čeonom režnju ženskom spolu pristrane gene ABCA6 (chr 17) i HAND2 (chr 4), u zatiljnom režnju ženskom spolu pristrane gene DNAJC1 (chr 10) i EIF2S3 (chr X) te u čeonom, sljepoočnom i zatiljnom režnju ženskom spolu pristrane gen DDX3X, KDM5C, KDM6A, TSIX, XIST (chr X) i muškom spolu pristrane gene DYZ1L25, KDM5D (chr Y).

S druge strane, Xu i sur. (27). kažu da, specifično za prefrontalnu moždanu koru, spolne razlike u ekspresiji pokazuje 1489 gena od kojih je 745 pristrano muškom, a 744 ženskom spolu. Doduše, samo kod 35 gena su te razlike bile značajnije te su prikazani oni geni koji nisu navedeni u istraživanjima Kang i sur. te Trabzuni i sur. Xu i sur. navode da su ženskom spolu pristrani geni: LOC647322 (chr 2), LOC636849 (chr 3), LOC391777 (chr 5), NACAP1 (chr 8), CORO1C (chr 12), UBE2Q2 (chr 15), LOC554203, RPS4X (chr X), a muškom spolu: B4GALT7 (chr 5), COMMD5 (chr 8), C17orf49 (chr 17), LOC100133662, LOC100133578 (chr X), ASMTL, PLCXD1, ZBED1, SFRS17A, PPP2R3B (chr X i chr Y), JARID1D, RPS4Y2, CYorf15A, CYorf14, LOC643123, TTTY15, LOC643123 (chr Y). U istraživanju je, također, navedeno da od 35 gena njih 19 se nalazi na Y kromosomu te imaju povećanu razinu ekspresije kompenzirajući količinski manjak gena zbog hemizigotnosti, a zanimljivo je da 4 gena na X kromosomu pokazuju veću razinu ekspresije kod žena, iako bi zbog inaktivacije jednog X kromosoma one trebale biti jednake kako je opisano u radu Kanga i sur. gdje ekspresija homolognih gena Y kromosoma na X kromosomu u žena nije bila povećana (17). Povećana razina ekspresije nekih gena na X kromosomu kod žena podržava tezu da čak 15 % X-vezanih gena izbjegne inaktivaciju u određenom stupnju te se eksprimiraju s oba kromosoma (27, 28).

Većina spolnih razlika u ekspresiji gena nije kontinuirana tijekom cijelog života nego su izraženije u prenatalnom periodu i tijekom puberteta dok su kod odraslih ljudi te razlike malobrojne (17, 24).

Precizna uloga svakog gena nije do kraja istražena, ali se smatra da spolne razlike u ekspresiji gena imaju specifičnu biološke funkcije koje su neophodne za nastanak fenotipskih i kognitivnih razlika te razlika u ponašanju između muškaraca i žena (27). Ipak, funkcija nekih gena koji su, u istraživanjima, pokazali spolne razlike je poznata. Na primjer, gen koji ima povišenu razinu ekspresije kod muškaraca IGF2 daje uputu za sintezu inzulinu-sličnog čimbenika rasta, esencijalnog proteina odgovornog za rast i razvoj organizma. Njegova ekspresija u mozgu utječe na morfološku i funkcionalnu plastičnost mozga, a razina ekspresije je najviša u hipokampusu gdje regulira neurogenezu. U razdoblju hipoksije, ishemije ili

kroničnog stresa njegova povećana ekspresija u hipokampusu djeluje neuroprotektivno smanjujući osjetljivost induciranu stresom (29).

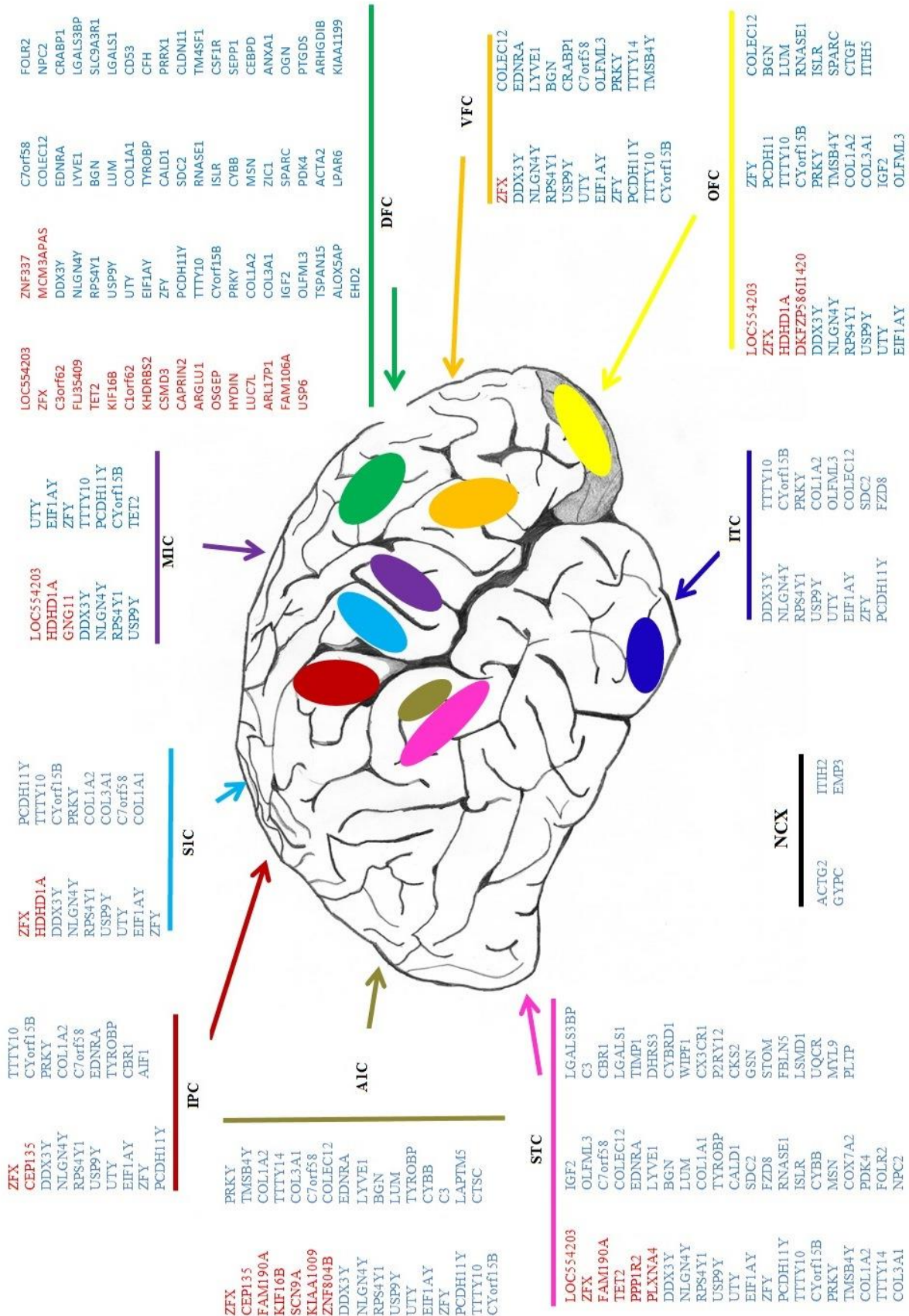
Zatim, ženskom spolu pristan gen S100A10 (p11) kodira protein koji zajedno s aneksinom A2 tvori heterotetrameran kompleks na staničnoj membrani bitan za diferencijaciju stanica i u regulaciji staničnog ciklusa. U mozgu je njegova ekspresija uglavnom izražena u neuronima, ali može biti prisutna i u nekim reaktivnim astrocitima. Što se tiče patoloških procesa u kojima S100A10 ima ulogu, valja spomenuti ALS i depresivni poremećaj. U amiotrofičnoj lateralnoj sklerozi opisano je da S100A10 blokira funkcionalnu ekspresiju KCNK3 kalijskog kanala na površini stanične membrane motornih neurona što rezultira povećanom ekscitabilnošću i staničnom smrću dok njegova održana funkcija prilikom interakcije s proteinom AHNK i čimbenikom kromatinskog remodeliranja (SMARCA3), koji sudjeluje u regulaciji HCN2 kanala, sprječava pojavljivanje depresiji-sličnih obilježja (30).

I na kraju muškom spolu pristan gen CSF1R kodira receptor za faktor stimulacije kolonija, tirozin kinazni receptor važan za proliferaciju, razvoj i preživljavanje mikroglije. Dva liganda receptora su utvrđena u mozgu: CSF1, eksprimiran prvenstveno u astrocitima, oligodendrocitima i mikrogliji u bijeloj tvari mozga gdje potiče preživljavanje mikroglije te IL-34 koji je predominantno eksprimiran u neuronima u moždanoj kori čovjeka i strijatumu. CSF1 ima ključnu ulogu u embrionalnom razvoju mikroglije, a postnatalno mu se pridružuje IL-34 te zajedno sudjeluju u održavanju funkcionalnosti tih mononuklearnih fagocita. Osim imunološke, mikroglija ima važnu ulogu u stvaranju normalne citoarhitekture mozga u embrionalnom dobu te u finom podešavanju sinapsi postnatalno što se dovodi u vezu s nekim neurodegenerativnim bolestima, shizofrenijom i depresijom (31).



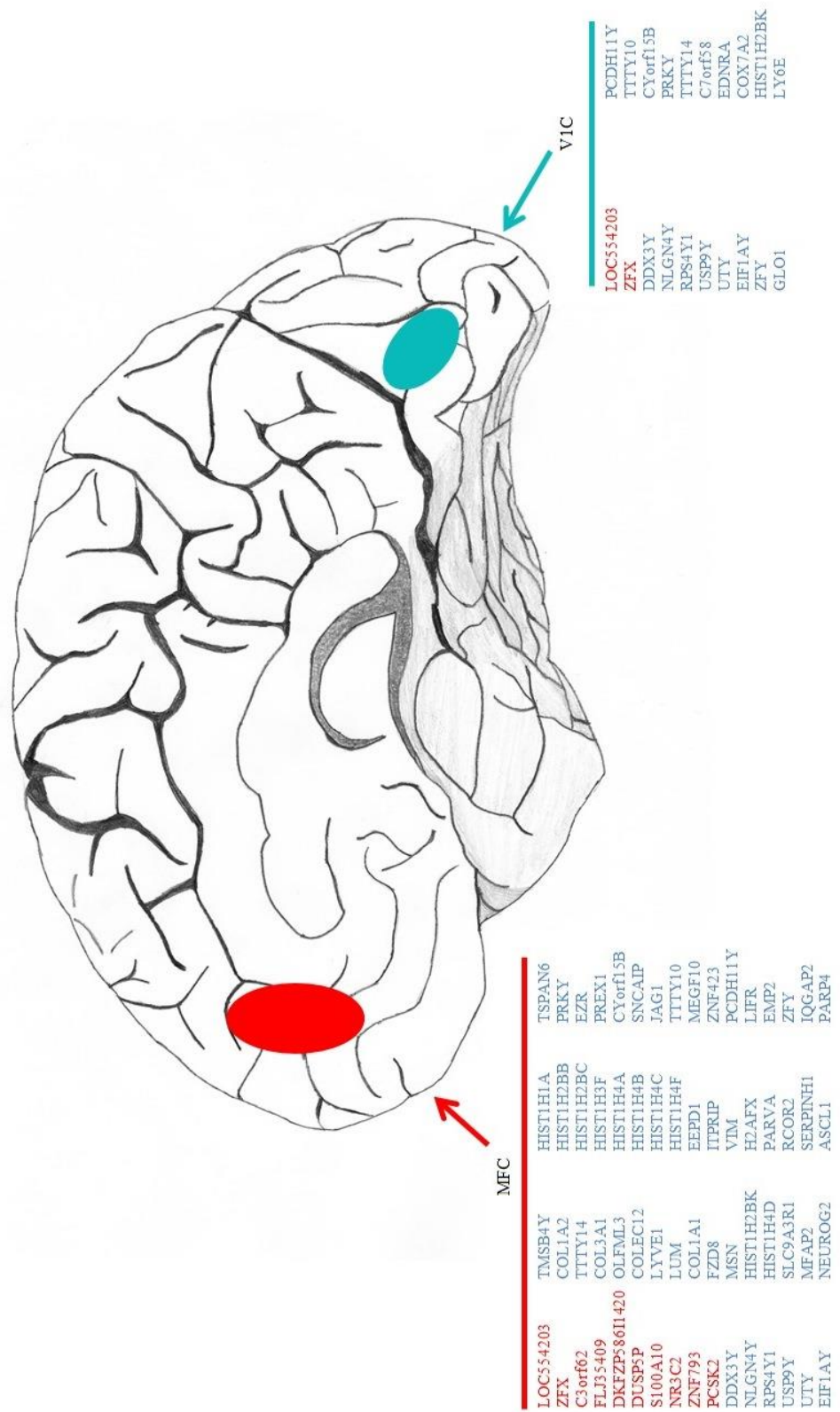
Tablica 1. Spol-pristrani DEX geni

chr 1	chr 2	chr 3	chr 4	chr 5	chr 6	chr 7	chr 8
FLJ35409	SCN9A	C3orf62	CEP135	SPARC	KHDRBS2	DKFZP58611420	CSMD3
C1orf62	COL3A1	PPP1R2	FAM190A	CSF1R	KIAA1009	GNG11	SDC2
DUSP5P	ACTG2	2RY12	TET2	SEPP1	COX7A2	ZNF804B	CEBPD
S100A10	GYPC	ZIC1	NR3C2	IQGAP2	HIST1H2BK	PLXNA4	LY6E
OLFML3	CYBRD1	CLDN11	EDNRA	LIFR	HIST1H4D	EEPD1	
CD53	WIPF1	TM4SF1	NEUROG2	MEGF10	GLO1	COL1A2	
CFH		X3CR1		SNCAIP	CTGF	C7orf58	
PRRX1					EZR	CALD1	
MFAP2					HIST1H1A	PDK4	
LAPTM5					HIST1H2BB		
DHRS3					HIST1H2BC		
					HIST1H3F		
					HIST1H4A		
					HIST1H4B		
					HIST1H4C		
					HIST1H4F		
					AIF1		
chr 9	chr 10	chr 11	chr 12	chr 13	chr 14	chr 15	chr 16
ANXA1	FZD8	IGF2	CAPRN2	ARGLU1	OSGEP	ISLR	HYDIN
OGN	VIM	LYVE1	LUM	ALOX5AP	RNASE1	CRABP1	LUC7L
PTGDS	ITIH2	FOLR2	ARHGDIB	LPAR6	NPC2	KIAA1199	EMP2
CKS2	ITIH5	CTSC	ASCL1	PARP4	FBLN5		ZNF423
GSN	ACTA2	H2AFX					
STOM	TSPAN15	PARVA					
	ITPRIP	RCOR2					
		SERPINH1					
chr 17	chr 18	chr 19	chr 20	chr 21	chr 22	chr X	chr Y
ARL17P1	COLEC12	ZNF793	KIF16B	MCM3APAS	LGALS1	LOC554204	DDX3Y
FAM106A		TYROBP	ZNF337	CBR1		ZFX	NLGN4Y
USP6		C3	PCSK2			HDHD1A	RPS4Y1
COL1A1		EMP3	JAG1			TSPANG	USP9Y
LGALS3BP		EHD2	PREX1			BGN	UTY
SLC9A3R1		UQCR	MYL9			CYBB	EIF1AY
LSMD1			PLTP			MSN	ZFY
						TIMP1	PCDH11Y
							TTY10
							CYorf15B
							PRKY
							TMSB4Y
							TTY14



Slika 1. Regionalna raspodjela spol-pristranih DEX gena (lateralna strana mozga)

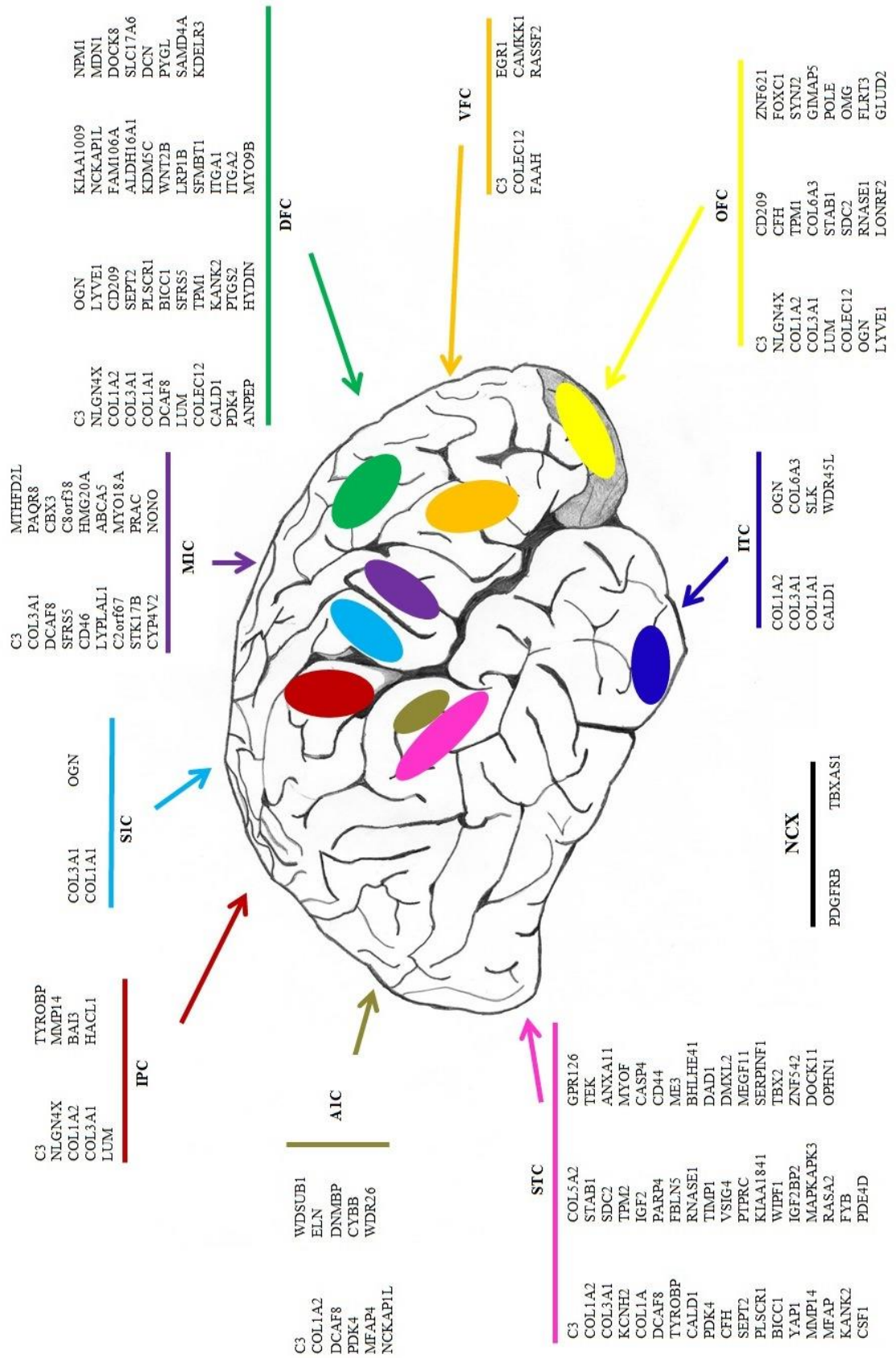
(Plavo - ♂ pristrani geni; crveno - ♀ pristrani geni)



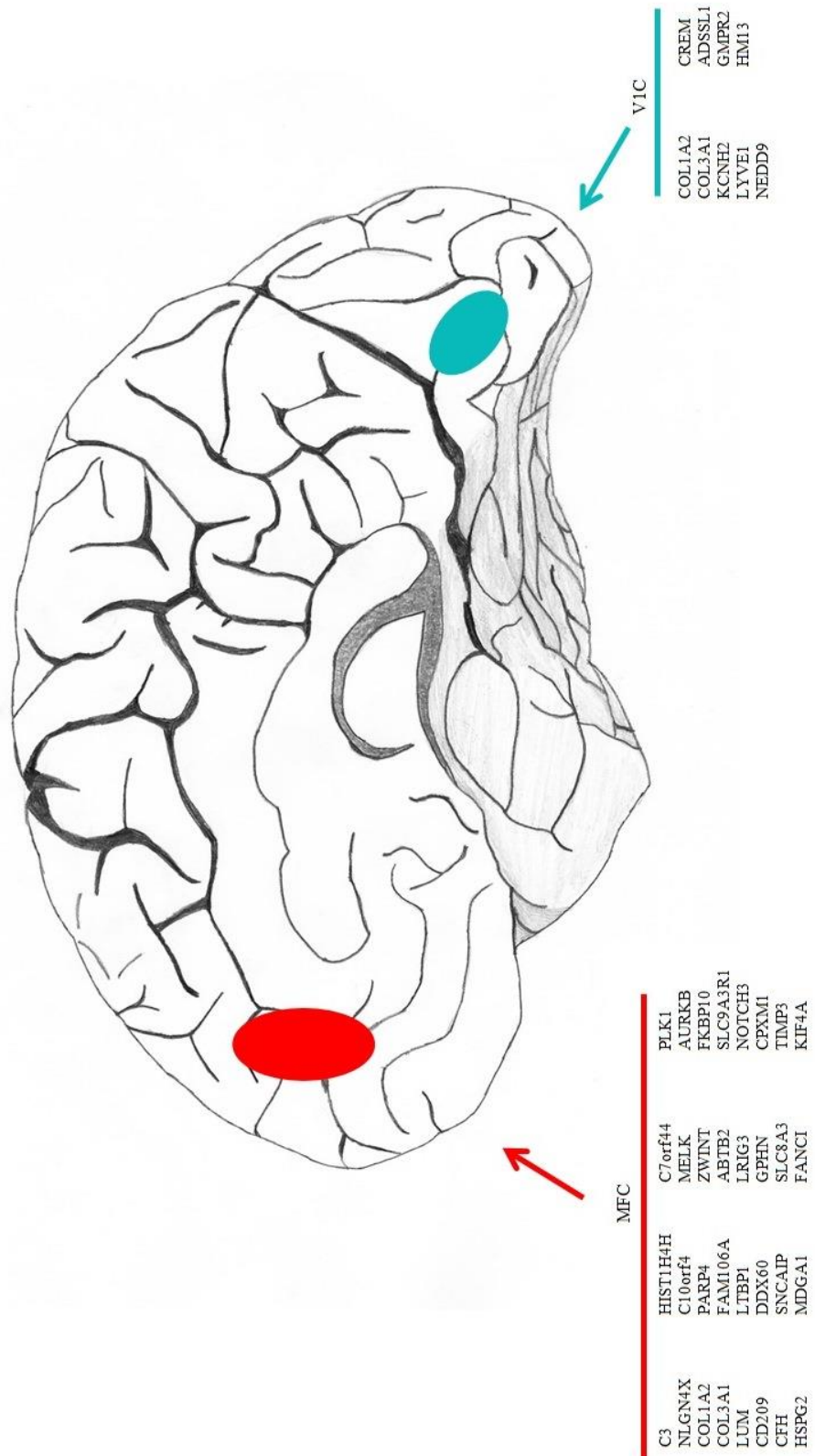
Slika 2. Regionalna raspodjela spol-pristranih DEX gena (medijalna strana mozga)

Tablica 2. Spol-pristrani DEU geni

chr 1	chr 2	chr 3	chr 4	chr 5	chr 6	chr 7	chr 8
DCAF8	COL3A1	PLSCR1	DDX60	PDGFRB	BAI3	COL1A2	SDC2
CFH	SEPT2	STAB1	CYP4V2	ITGA1	HIST1H4H	KCNH2	C8orf38
CSF1	COL5A2	ZNF621	MTHFD2L	ITGA2	KIAA1009	CALD1	
HSPG2	COL6A3	SFMBT1		NPM1	FOXC1	PDK4	
PTGS2	LONRF2	HACL1		EGR1	SYNJ2	TBXAS1	
WNT2B	LRP1B	IGF2BP2		SNCAIP	MDN1	GIMAP5	
FAAH	LTBP1	MAPKAPK3		FYB	MDGA1	C7orf44	
CD46	C2orf67	RASA2		PDE4D	PAQR8	CBX3	
LYPLAL1	STK17B				GPR126	ELN	
WDR26	WDSUB1				NEDD9	AP4M1	
PTPRC	KIAA1841						
	WIPF1						
chr 9	chr 10	chr 11	chr 12	chr 13	chr 14	chr 15	chr 16
OGN	BICC1	LYVE1	LUM	PARP4	MMP14	TPM1	HYDIN
TPM2	C10orf4	YAP1	NCKAP1L		SFRS5	ANPEP	PLK1
DOCK8	ZWINT	IGF2	POLE		FBLN5	FANCI	
MELK	DNMBP	SLC17A6	DCN		RNASE1	HMG20A	
TEK	ANXA11	ABTB2	LRIG3		PYGL	DMXL2	
	MYOF	CASP4	BHLHE41		SAMD4A	MEGF11	
	CREM	CD44			GPHN		
	SLK	ME3			SLC8A3		
					DAD1		
					ADSSL1		
					GMPR2		
chr 17	chr 18	chr 19	chr 20	chr 22	chr X		
COL1A1	COLEC12	C3	FLRT3	KDEL3	NLGN4X		
MFAP4		TYROBP	RASSF2	TIMP3	KDM5C		
FAM106A		CD209	CPXM1		TIMP1		
OMG		KANK2	HM13		VSIG4		
CAMKK1		ALDH16A1			GLUD2		
AURKB		MYO9B			KIF4A		
FKBP10		NOTCH3			NONO		
SLC9A3R1		ZNF542			CYBB		
ABCA5					DOCK11		
MYO18A					OPHN1		
PRAC							
SERPINF1							
TBX2							
WDR45L							
FAM117A							



Slika 3. Regionalna raspodjela spol-pristranih DEU gena (lateralna strana mozga) (Plavo - ♂ pristrani geni; crveno - ♀ pristrani geni)



Slika 4. Regionalna raspodjela spol-pristranih DEU gena (medijalna strana mozga)

Uz spolne razlike u ekspresiji gena u moždanoj kori čovjeka, zabilježene su i razlike u upotrebi eksona. Kang i sur. (17) su opisali 151 gen s diferencijalno upotrjebljenim eksonima (tablica 2.) koji su raspoređeni u 11 neokortikalnih regija (slika 3., slika 4.).

S druge strane Trabzuni i sur. navode da gena sa spolnim razlikama u alternativnom prekrajanju ima 263. U čeonom režnju prisutna je ekspresija njih 23, u sljepoočnom režnju 6, a u zatiljnom režnju 234 spol-različitih DEU gena. Spolne razlike u ekspresiji nisu uniformne za sve regije mozga već neke regije kao što je primarna vidna moždana kora, u kojoj 1,8 % od svih gena pokazuje spolne razlike u ekspresiji, pokazuju veće razlike dok razlike u drugim regijama nisu u tolikoj mjeri izražene. Smatra se da se spolne razlike u ekspresiji gena i različitoj upotrebi eksona pojavljuju u svim dijelovima ljudskog mozga te da čine približno 2,6 % od ukupnog broja eksprimiranih gena (26).

Kao i kod gena koji imaju spolne razlike u ekspresiji, specifična uloga svakog pojedinačnog gena s diferencijalno upotrjebljenim eksonima tijekom razvoja središnjeg živčanog sustava, posebice moždane kore nije poznato, ali nekih ipak jest. Za početak, spolne razlike u upotrebi eksona opisane su u nekoliko gena iz kolagenske genske porodice, a među njima je i gen COL3A1 koji kodira  $\alpha$ -1 lanac kolagena tipa 3. Tri  $\alpha$ -1 lanca su potrebna za formiranje fibrilarnog proteina kolagena tipa 3, jedna od sastavnica unutarne moždane ovojnice, pije mater. Na molekularnoj razini, on interakcijom s G proteinskim receptorom 56 (GPR56) sudjeluje u migraciji neurona i kortikalnoj laminaciji. Mutacije gena COL3A1 povezane su s tzv. "cobblestone" lizencefalijom, cistama malog mozga i abnormalnostima bijele tvari (32).

Sljedeći je ELN gen odgovoran za sintezu tropoelastina, gradivne jedinice elastina. Elastin je glavna proteinska komponenta vezivnog tkiva koje zahtjeva snagu, ali i fleksibilnost, a njegova disfunkcija uzrokuje Williams sindrom koji je karakteriziran abnormalnostima vezivnog tkiva, blagim intelektualnim poteškoćama, specifičnim kognitivnim profilom, jedinstvenim karakteristikama osobnosti te brojnim drugim tjelesnim poremećajima (33).

Zatim slijedi gen NLGN4X koji kodira sinaptički protein neuroligin-4 primarno eksprimiran u moždanoj kori i strijatumu. Vezujući specifični ligand,  $\beta$ -neureksin sudjeluje u formiranju i remodelaciji sinapsi središnjeg živčanog sustava. S obzirom da je uglavnom eksprimiran u regijama moždane kore odgovornima za više kognitivne funkcije kao što su sposobnost govora, socijalna interakcija i emocionalnost, dovodi se u vezu s poremećajem autističnog spektra (34).

Gen *KCNH2* kodira  $\alpha$  podjedinicu *hERG* kalijskog kanala odgovornog za sporu repolarizaciju nakon akcijskog potencijala. Njegova mutacija uzrokuje napadaje koji su rezultat kardiogene sinkope uslijed malignih ventrikularnih aritmija uzrokovanih stimulacijom slušnog sustava. Povećana ekspresija nekih izoformi specifičnih za primata povećava ekscitabilnost neurona što se dovodi u vezu s povećanim rizikom za shizofreniju (35, 36).

Geni *WNT2B* i *NOTCH3* kodiraju proteine koji imaju važnu ulogu u staničnom signaliziranju. *NOTCH3* kodira transmembranski protein koji međudjelovanjem s ligandima iz porodica *Jagged* i "Delta-like" aktivira notch signalni put što aktivira transkripciju. *WNT2B* pripada porodici izlučenih faktora rasta koji se vežu za kompleks receptora iz porodice *Frizzled* i *LRP* čime se stabilizira  $\beta$ -katenin koji djeluje kao transkripcijski aktivator u Wnt signalnom putu. Aktivacijom signalnih putova regulira se proliferacija, diferencijacija i apoptoza stanica. *NOTCH3* se predominantno eksplicira u vaskularnim glatkim mišićnim stanicama, a njegova mutacija se dovodi u vezu s tipom 1 cerebralne autosomne dominantne arteriopatije sa subkortikalnim infarktima i leukoencefalopatijom (*CADASIL1*) dok mutacije *WNT2B* gena uzrokuju prirodene razvojne greške neuralne cijevi (14, 37, 38).

*ANXA11* pripada genskoj porodici aneksina koji kodiraju o kalciju ovisne fosfolipid-vezujuće proteine koji imaju ključnu ulogu u staničnom ciklusu, egzocitozi i apoptozi. Uglavnom su citosolni proteini povezani s komponentama citoskeleta ili proteinima koji sudjeluju u prometu vezikula, međutim, u posebnim okolnostima za vrijeme staničnog ciklusa aneksin 11 se može naći u jezgri stanice. Njegova mutacija povezana je s bolesti motornih neurona, amiotrofičnom lateralnom sklerozom (*ALS*) i sarkoidozom (39, 40).

Djelovanje čimbenika okoliša također utječe na spolne razlike jer one mogu biti latentne te dolaze na vidjelo samo u specifičnim stanjima kao što su smanjeni unos kalorija, promjene u socijalnoj interakciji te za vrijeme stresnih razdoblja. Opisano je da izloženost povećanim razinama stresa tijekom ranog života trajno smanjuje broj parvalbumin-pozitivnih stanica u orbitalnoj čeonj moždanoj kori kod ženskog spola, ali ne i muškog (23).

Filogenetski stariji dijelovi mozga kao što su dijelovi limbičke regije: medijalna amigdala, *mPOA*, *NIST* i ventromedijalni hipotalamus pokazuju veće spolne razlike u genskoj ekspresiji jer su receptori steroidnih hormona brojniji u tim regijama. U žena te regije imaju povećanu koncentraciju estrogenskih receptora (*ER $\alpha$ /Esr1* i *ER $\beta$ /Esr2*) dok je kod muškaraca povećana koncentracija androgenih receptora (*AR/Ar*) u *NIST* i *mPOA* što je razlog povećanog broja neurona kod muškog spola. Koncentracija progesteronskih receptora (*PR/Pgr*) povećana je u ženskom ventromedijalnom hipotalamusu te u muškom *NIST*. Razlike



u koncentraciji receptora za spolne steroidne hormone povezane su sa spol-pristranim ponašanjem čovjeka koje je prisutno i u ostalih životinjskih vrsta (23).

Osim strukturalnih, kognitivnih i funkcionalih razlika te razlika u ponašanju između spolova u podlozi kojih se nalaze spolne razlike u ekspresiji gena utvrđene su još i razlike u prevalenciji, dobi pojave i kliničkoj slici nekih neurorazvojnih, neuroloških i psihičkih poremećaja.

### 3. Patološka stanja povezana sa spolnim razlikama u ekspresiji gena

Spolne razlike u ekspresiji gena u moždanoj kori, koje se pronalaze u brojnim neurorazvojnim, neurološkim i psihičkim poremećajima, nastaju zajedničkim djelovanjem spolnih steroidnih receptora i epigenetskih mehanizama. Psihički poremećaji u širem smislu opisuju se kao promjene u emocionalnom stanju, razmišljanju i ponašanju. Visoke su učestalosti, često počinju u mlađoj dobi, zahvaćaju oba spola, mogu biti akutni i kronični te značajno smanjuju kvalitetu života. Spolne razlike u ekspresiji gena opisane su u neurorazvojnim poremećajima kao što su autizam, razvojni jezični poremećaj i disleksija te u psihičkim poremećajima u užem smislu kao što veliki depresivni poremećaj (MDD) i anksioznost (23). Nabrojani neurorazvojni poremećaji češći su kod dječaka dok su nabrojani psihički poremećaji u užem smislu češći kod žena (23). S obzirom da se 40 % X-vezanih gena eksprimira u mozgu gdje imaju važnu ulogu u kognitivnim sposobnostima, njihovo doziranje i mutacije su jedan od važnih uzroka intelektualnih poteškoća koje su zastupljenije kod dječaka (41).

#### 3.1. Poremećaji iz autističnog spektra

Poremećaji iz autističnog spektra (ASD) su složeni neurorazvojni poremećaji karakterizirani opsežnim socijalnim i komunikacijskim poteškoćama, stereotipnim ponašanjem i ograničenim interesima. Razlike u prevalencija i težini neurobiheviornog fenotipa između spolova ovise o mnogim čimbenicima pa tako i razlikama u ekspresiji gena. ASD je dijagnosticiran četiri puta češće u dječaka kod kojih su predominantno prisutni eksternalizirajući poremećaji kao što su: agresivnost, hiperaktivnost, smanjeno prosocijalno ponašanje, ponavljanje radnji te ograničenje interesa dok su kod djevojčica uglavnom prisutni internalizirajući poremećaji kao što su: anksioznost, depresija i socijalno povlačenje (41).

Nekoliko teorija o uzroku tih razlika je predloženo, a među njima je " multifactorial threshold model" prema kojemu ženski spol ima viši prag potreban za pojavu bolesti nego muški što djeluje kao zaštitni čimbenik, ali ga i čini nositeljem većeg nasljednog tereta što se potkrepljuje činjenicom da srodnici ženskog probanda za ASD imaju veći rizik (42).

Također, druga predložena teorija za povećanu prevalenciju bolesti kod dječaka jest da je autizam povezan sa spolnim kromosomima tj. da Y kromosom povećava, a X kromosom, preko gena koji izbjegnu aktivaciju, smanjuje rizik za autizam (42). Iako je

utvrđena veza između nekoliko X-vezanih gena (NLGN4X, NLGN3, FMRP i MECP2) i rizika za autizam, također su pronađena i 33 autosomalna gena (ADNP, ANK2, ARID1B, CHD8, CUL3, DYRK1A, GRIN2B, KATNAL2, POGZ, SCN2A, SUV420H1, SYNGAP1, TBR1, ASXL3, BCL11A, CACNA2D3, MLL3, ASH1L, CTTNBP2, GABRB3, PTEN, RELN, APH1A, CD42BPB, ETVB, NAA15, MYO9B, MYT1L, NR3C2, SETD5, TRIO, MIB1 i VIL1), međutim, to nije krajnji broj gena koji pokazuju spolne razlike u ekspresiji u poremećaju autističnog spektra i vjeruje se da ih ima još mnogo (43).

Svi navedeni gene imaju važnu ulogu u normalnom stvaranju neuralnih krugova te proliferaciji i diferencijaciji neurona, a djeluju preko kontrole transkripcije remodeliranjem kromatina, alternativnog prekrajanja i sinaptičke funkcije (43). Istraživanjem Werling i sur. (44) također su utvrđene spolne razlike u ekspresiji gena u moždanoj kori vezanih uz autizam no sveukupno to nije iznad onoga što bi se slučajno očekivalo. Umjesto toga u istraživanju je utvrđena povezanost između povećane ekspresije gena modula asdM16<sub>v</sub>, koji sudjeluje u neuralnom razvoju i funkciji, kod muškog spola i autizma. S druge strane, utvrđeno je da ženskom spolu pristrani geni modula asdM12<sub>v</sub>, koji ima ulogu u normalnom funkcioniranju neurona i sinapsi te djeluje kao zaštitni čimbenik (44). Također, utvrđeno je da su astrocitni i mikroglijalni markeri pouzdano više eksprimirani u moždanoj kori kod muškog spola što se, zbog njihove uloge u neurotransmisiji, formiranju i funkcioniranju sinapsi, povezuje s autizmom (44).

Treća teorija znana kao "extreme male brain theory" povezuje povećanu fetalnu koncentraciju testosterona i spolnih steroidnih receptora u mozgu s povećanim rizikom za autizam kod dječaka, međutim, ona je osporena (45).

I na kraju, četvrta teorija znana kao "social camouflaging" predlaže da je omjer prevalencija između spolova takav jer se djevojčice s ASD-om teže dijagnosticiraju uslijed kamufliranja svojih oštećenih socijalnih vještina držeći se u blizini (bez ostvarenja potpune interakcije) vršnjaka te ulazeći i izlazeći iz aktivnosti dok dječaci s ASD-om provode više vremena sami (46).

Koja god teorija se, u konačnici, pokaže kao ispravna smatra se da ekspresija gena, koja je u podlozi sve četiri teorije, djeluje unutar složenih procesa na molekularnoj, staničnoj i razini neuralnih krugova da bi ostvarila podložnost muškog spola za poremećaj autističnog spektra (44).

### 3.2. Razvojni jezični poremećaj i disleksija

Razvojni jezični poremećaj je definiran od strane Američke psihijatrijske udruge kao stanje karakterizirano poteškoćama u stjecanju i upotrebi usmenih jezičnih sposobnosti u odsutnosti drugih neuralnih oštećenja, senzornih deficita, intelektualnog invaliditeta, promjena u fiziološkim mehanizmima govora, teških poremećaja osobnosti ili čimbenika okoliša koji mogu objasniti navedene poteškoće dok se disleksija očituje poteškoćama u čitanju, sricanju i pisanju riječi (47).

Jedan od važnih čimbenika pojave sposobnosti govora i njegovog razumijevanja su razlike u genskoj ekspresiji između čovjeka i najbližih srodnika. Opažene razlike u genskoj ekspresiji, također, igraju važnu ulogu u govornim i jezičnim poremećajima koji predominantno zahvaćaju dječake (23). Većina gena odgovornih za jezičnu funkciju smješteno je u perisylvianskoj regiji, a među njima najvažniji su: FOXP2, PCDH9, LPHN2 i SORCS3 od kojih je najbolje proučena funkcija FOXP2 gen (16). Nedovoljna ekspresija gena perisylvianske regije dovodi do morfoloških abnormalnosti i smanjene funkcionalnosti Brocina područja (16). Mutacije FOXP2 gena povezane su s teškoćama u učenju i stvaranju nizova govornih pokreta koji narušavaju sposobnost govora (48). U zahvaćenih ljudi prisutno je i oštećenje ekspresivnog i receptivnog jezika koje se proširuje na proizvodnju i razumijevanje gramatike (48, 49).

Osim FOXP2, identificirano je još nekoliko gena povezanih s disleksijom i razvojnim jezičnim poremećajima. Geni s rizikom za disleksiju su: DCDC2, KIAA0319, DYX1C1, MRPL19, CYP19A1 i ROBO1, a geni povezani s rizikom za razvojni jezični poremećaj su: CMIP i ATP2C2 (49). Iako precizna uloga svih navedenih gena u normalnom razvoju govora nije do kraja razjašnjena, za neke gene imamo mnoštvo dokaza o njihovoj funkciji. Na primjer, gen ROBO1 kodira transmembranski receptor koji pripada imunoglobulinskoj porodici gena te ima važnu ulogu u formiranju neuralnih krugova u moždanoj kori djelujući kao receptor navođenja aksona (50).

U razvoju mnogih funkcija sudjeluju geni koji u ostatku tijela obnašaju drugačije funkcije. Na primjer, varijante gena CMIP, koji ima važnu ulogu u staničnom signaliziranju T-stanica, te gena za kalcijevu ATPazu tipa 2C (ATP2C2) sudjeluju u moduliranju kratkotrajnog fonološkog pamćenja (51). Iako su mutacije pojedinih gena dovedene u vezu s razvojnim jezičnim poremećajem i disleksijom, kod većine djece uzrok je puno kompleksniji, a leži u interakciji genetskih i okolišnih čimbenika rizika (52).

### 3.3. Poremećaj raspoloženja

Veliki depresivni poremećaj definiran je kao poremećaj karakteriziran perzistirajućim sniženim raspoloženjem i ostalim simptomima velike depresivne epizode bez pratećih epizoda manije ili hipomanije te simptoma istih (47). Češće zahvaća žene s omjerom 2:1 i praćen je težom kliničkom slikom s anksioznošću kao komorbiditetom. Nekoliko ideja o uzroku ovih razlika je predloženo, a smatra se da važnu ulogu imaju monoaminski neurotransmiteri, GABAergički i glutamatni sustav, a sudjeluju i komponente osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda, metabolizam lipida, sinteza ATP-a, signalni put čimbenika rasta fibroblasta i mnogi drugi (53).

Postojanje spolnih razlika u serotoninskom sustavu kao što su razlike u sintezi serotonina (5-HT) i gustoći serotoninskih autoreceptora tipa A1 (5-HT<sub>1A</sub>) u prefrontalnoj moždanoj kori u velikom depresivnom poremećaju je opisano (53). Utvrđeno je da žene imaju povećanu ekspresiju 5-HT<sub>1A</sub> receptora čime se brže troše zalihe pohranjenog serotonina, koje su jednake između spolova, međutim, muškarci imaju znatno veću brzinu sinteze serotonina što pomaže kompenzirati potrošene zalihe te djeluje kao zaštitni čimbenik (54, 55).

Također, u MDD postoje spolne razlike u ekspresiji gena koji kodira proteine presudne u funkcioniranju glutamatnog sustava. Njegova uloga je ključna u plastičnosti mozga i kognitivnim funkcijama kao što su učenje i pamćenje. U DFC-u kod žena opisana je povećana ekspresija gena koji kodiraju podjedinice sva četiri tipa glutamatnih receptora, kao ionotropnih (NMDAR; AMPAR i KAR) tako i metabotropnih (mGluR). Pronađena je povećana ekspresija gena: GRIN1 i GRIN2A-D (NMDAR), GRIA2-4 (AMPAR), GRIK1-2 (KAR) te GRM1, GRM4, GRM5 i GRM7 (mGluR) (56). Isto tako, kod žena je opisana smanjena aktivnost DUSP6 gena, koji preko ERK signalnog puta, povećava ekscitabilnost glutamatnih piramidnih neurona ventromedijalne prefrontalne moždane kore koja će rezultirati izraženijom podložnošću stresu i depresiji (53).

Što se tiče GABAergičkog sustava u MDD, u subgenujalnoj prednjoj cingularnoj moždanoj kori ustanovljena je, kod muškaraca, značajna promjena u ekspresiji TRKB receptora, koji sudjeluje u BDNF signalnom putu, te promjena u razini mRNA nekoliko gena čija ekspresija ovisi o BDNF. U velikom depresivnom poremećaju, kod oba spola, njihova ekspresija je smanjena, međutim početna ekspresija u zdravih žena je manja pa su i razlike, u ekspresiji između zdravih i bolesnih žena, manje. Smatra se da ta niska polazna razina ekspresije kod žena povećava sklonost dosezanju praga niske patofiziološke funkcije.

Smanjena je ekspresija gena: SST, NPY, CORT, TAC1, VGF, SNAP25, PVALB, GAD1 i GAD2. Geni SST, NPY i CORT su tri neuropeptid-kodirajuća gena koji se nalaze u 20 % interneurona te sudjeluju u pružanju GABA-posredovane inhibicije distalnim dendritima piramidnih neurona. TAC1 gen kodira neuropeptid tvar P, a geni GAD1 i GAD2 kodiraju enzime koji sintetiziraju GABA, a PVALB kodira marker za "fast-spiking" GABA interneurone koji ciljaju tijelo i početni aksonalni segment neurona. Geni VGF i SNAP25 sudjeluju u sinaptičkoj funkciji te se njihova smanjena ekspresija povezuje s raznim psihičkim poremećajima. Smatra se da smanjena ekspresija ovih gena smanjuje GABA-posredovanu inhibiciju dolazećih informacija u dendritima piramidnih neurona što povećava aktivnost subgenualne prednje cingularne moždane kore koja se često veže uz veliki depresivni poremećaj (57).

Iako su spolne razlike u prevalenciji i fenotipskim obilježjima praćene spolnim razlikama u ekspresiji gena smatra se da su razvoj i pojava depresije također pod utjecajem mnogih čimbenika okoliša.

## 4. Zaključak

Spolne razlike u ekspresiji gena u moždanoj kori čovjeka prisutne su od početka ljudske vrste i nastaju djelovanjem endogenih i egzogenih čimbenika na transkripcijske, posttranskripcijske i epigenetske mehanizme regulacije genske ekspresije. Uočene su na strukturalnoj, funkcionalnoj i kognitivnoj razini te utječu na razlike između spolova u prevalenciji i težini kliničke slike u raznim psihičkim poremećajima. Smatra se da ključnu ulogu u nastanku spolnih razlika u ekspresiji gena imaju brojni epigenetski mehanizmi, ponajprije metilacija DNA. Vjeruje se da "muški" i "ženski" mozak funkcioniraju drugačije da ostvare slično ponašanje, unatoč različitom anatomsko-fiziološkom ustrojstvu, a u podlozi čega se nalaze spolne razlike u ekspresiji gena (58). Potrebno je provesti daljnja istraživanja radi rasvjetljavanja ovog pitanja, no činjenice ukazuju da spolne razlike u ekspresiji gena utječu na strukturne, fiziološke i funkcionalne razlike između muškog i ženskog mozga koje se očituju različitim kognitivnim prilagodbama na iste svakodnevne zahtjeve.

## 5. ZAHVALE

Prvenstveno se zahvaljujem svom mentoru izv. prof. dr. sc. Goranu Sedmaku na stručnom vodstvu, strpljenju i pomoći u izradi ovog diplomskog rada.

Također, zahvaljujem svojim roditeljima, bratu, baki i teti na stalnoj podršci tijekom života, a posebice u najtežim trenucima.

I na kraju, život se sastoji od bezbroj trenutaka kroz koje prebrzo prolazimo jer kada bi zastali vidjeli bi da ih čine posebni ljudi. Dobrota, ona iskrena, čista, nekima nedostižni ideal njima je stil života jer kroz mala djela ljubavi i dobrote ju svakodnevno pokazuju. Obzirnost im je neizmjerena te kod drugih stvaraju dojam posebnosti i uljepšavaju im i najtamniji dan. Kreativnost, vidljiva kako u velikim tako i malim pothvatima, izaziva divljenje kod njihovih kolega, prijatelja, ali i potpunih stranaca koji još ne znaju koliko su genijalne. Iskren smijeh odjekuje i obasjava svaku prostoriju u kojoj se nalaze. Izvrsnost je uistinu jedina riječ dovoljno snažna da opiše njihova djela i njihove osobine. Lovorikama bit će popločen njihov životni put, a cvijeta nema što se mjeriti može s njihovom ljepotom. Upornost, snalažljivost i genijalnost stupovi su njihova uspjeha što drže panteon savršenstva. Cijeli svijet im je na dlanu te mi je srce ispunjeno radošću što su dio moga života.



## 6. LITERATURA

1. Stiles J, Jernigan TL. The basics of brain development. *Neuropsychol rev.* 2010; 20: 327-348. <https://doi.org/10.1007/s11065-010-9148-4>
2. Judaš M, Kostović I. Temelji neuroznanosti. 1. online izdanje. Medicinski fakultet Zagreb - HIIM. 2001.
3. Vasung L, Abaci Turk E, Ferradal SL, Sutin J, Stout JN, Ahtam B, Lin PY, Grant PE. Exploring early human brain development with structural and physiological neuroimaging. *NeuroImage.* 2019; 187: 226–254. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.07.041>
4. Letinić K, Rakić P. Telencephalic origin of human thalamic GABAergic neurons. *Nat Neurosci.* 2001, 4(9):931-6. doi: 10.1038/nn0901-931
5. Kostović I, Rakić P. Developmental history of the transient subplate zone in the visual and somatosensory cortex of the macaque monkey and human brain. *J Comp Neurol.* 1990; 297(3): 441-70. doi: 10.1002/cne.902970309
6. Fernández V, Llinares-Benadero C, Borrell V. Cerebral cortex expansion and folding: what have we learned. *The EMBO journal,* 2016; 35(10): 1021-1044. <https://doi.org/10.15252/emboj.201593701>
7. Staiger JF, Ahissar E. S1 laminar specialization. *Scholarpedia.* 2010; 5(8): 7457. doi:10.4249/scholarpedia.7457
8. Gerfen CR, Economo MN, Chandrashekar J. Long Distance Projections of Cortical Pyramidal Neurons. *J Neurosci Res.* 2018; 96(9): 1467–1475. <https://doi.org/10.1002/jnr.23978>
9. Hacking C, Gaillard F. Brodmann areas. [pristupljeno 1.4.2021.] Dostupno na: <https://radiopaedia.org/articles/brodmann-areas>

10. Rajmohan V, Mohandas E. The limbic system. *Indian journal of psychiatry*. 2007; 49(2): 132-139. <https://doi.org/10.4103/0019-5545.33264>
11. Groen MA, Whitehouse AJ, Badcock NA, Bishop DV. Does cerebral lateralization develop? A study using functional transcranial Doppler ultrasound assessing lateralization for language production and visuospatial memory. *Brain and behavior*. 2012; 2(3): 256–269. <https://doi.org/10.1002/brb3.56>
12. Reber J, Tranel D. Sex differences in the functional lateralization of emotion and decision making in the human brain. *Journal of neuroscience research*. 2017; 95(1-2): 270–278. <https://doi.org/10.1002/jnr.23829>
13. Johnson MB, Kawasawa YI, Mason CE, Krsnik Z, Coppola G, Bogdanović, D, i sur. Functional and evolutionary insights into human brain development through global transcriptome analysis. *Neuron*. 2009; 62(4): 494–509. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.03.027>
14. Cooper GM, Hausman RE. *The Cell: A Molecular Approach*. 8. izdanje. New York: Oxford University Press; 2019.
15. Turnpenny PD, Ellard S. *Emery's Elements of Medical Genetics*, 14. izdanje. Philadelphia: Elsevier; 2011.
16. Hamilton JP. Epigenetics: principles and practice. *Digestive diseases*. 2011; 29(2): 130-135. <https://doi.org/10.1159/000323874>
17. Kang HJ, Kawasawa YI, Cheng, F, Zhu Y, Xu X, Li M. i sur. Spatio-temporal transcriptome of the human brain. *Nature*. 2011; 478(7370): 483–489. <https://doi.org/10.1038/nature10523>
18. Hawrylycz MJ, Lein ES, Guillozet-Bongaarts AL, Shen EH, Ng L, Miller JA, i sur. An anatomically comprehensive atlas of the adult human brain transcriptome. *Nature*. 2012; 489(7416): 391–399. <https://doi.org/10.1038/nature11405>

19. Bae BI, Jayaraman D, Walsh CA. Genetic changes shaping the human brain. *Developmental cell*. 2015; 32(4): 423–434. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2015.01.035>
20. Pletikos, M, Sousa AM., Sedmak G, Meyer KA, Zhu Y, Cheng F, i sur. Temporal specification and bilaterality of human neocortical topographic gene expression. *Neuron*. 2014; 81(2): 321–332. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.11.018>
21. Gegenhuber B, Tollkuhn J. Sex Differences in the Epigenome: A Cause or Consequence of Sexual Differentiation of the Brain?. *Genes*. 2019; 10(6): 432. <https://doi.org/10.3390/genes10060432>
22. Hines M Sex-related variation in human behavior and the brain. *Trends Cogn sci*. 2010; 14(10): 448–456. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2010.07.005>
23. Gegenhuber B, Tollkuhn J. Signatures of sex: Sex differences in gene expression in the vertebrate brain. *Wiley Interdiscip. Rev. Dev. Biol*. 2020; 9(1): e348. <https://doi.org/10.1002/wdev.348>
24. Shi L, Zhang Z, Su B. Sex Biased Gene Expression Profiling of Human Brains at Major Developmental Stages. *Sci Rep*. 2016; 6: 21181. <https://doi.org/10.1038/srep21181>
25. Gur RC, Turetsky BI, Matsui M, Yan M, Bilker W, Hughett P, i sur. Sex differences in brain gray and white matter in healthy young adults: correlations with cognitive performance. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 1999; 19(10): 4065–4072. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.19-10-04065.1999>
26. Trabzuni D, Ramasamy A, Imran S, Walker R, Smith C, Weale ME, i sur. Widespread sex differences in gene expression and splicing in the adult human brain. *Nature communications*. 2013; 4: 2771. <https://doi.org/10.1038/ncomms3771>
27. Xu, H, Wang F, Liu Y, Yu Y, Gelernter J, Zhang H. Sex-biased methylome and transcriptome in human prefrontal cortex. *Human molecular genetics*. 2014; 23(5): 1260–1270. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddt516>

28. Carrel L, Willard HF. X-inactivation profile reveals extensive variability in X-linked gene expression in females. *Nature*. 2005; 434(7031): 400–404. <https://doi.org/10.1038/nature03479>
29. Pomytkin I, Costa-Nunes JP, Kasatkin V, Veniaminova E, Demchenko A, Lyundup A, i sur. Insulin receptor in the brain: Mechanisms of activation and the role in the CNS pathology and treatment. *CNS neuroscience & therapeutics*. 2018; 24(9): 763–774. <https://doi.org/10.1111/cns.12866>
30. Seo JS, Svenningsson P, Modulation of ion channels and receptors by p11 (S100A10). *Trends Pharmacol. Sci.* 2020; 41(7): 487-497. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2020.04.004>
31. Easley-Neal C, Foreman O, Sharma N, Zarrin AA, Weimer RM. CSF1R Ligands IL-34 and CSF1 Are Differentially Required for Microglia Development and Maintenance in White and Gray Matter Brain Regions. *Front. immunol.* 2019; 10: 2199. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02199>
32. Vandervore L, Stouffs K, Tanyalçin I, Vanderhasselt T, Roelens F, Holder-Espinasse M, i sur. Bi-allelic variants in COL3A1 encoding the ligand to GPR56 are associated with cobblestone-like cortical malformation, white matter changes and cerebellar cysts. *Journal of Medical Genetics*. 2017; 54:432-440. <http://dx.doi.org/10.1136/jmedgenet-2016-104421>
33. Morris CA, Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace Se, Bean LJH, i sur. Williams Syndrome. *GeneReviews*. Seattle: University of Washington, 1999.
34. Jamain S, Quach H, Betancur C, Råstam M, Colineaux C, Gillberg I, i sur. Mutations of the X-linked genes encoding neuroligins NLGN3 and NLGN4 are associated with autism. *Nature genetics*. 2003, 34(1): 27–29. <https://doi.org/10.1038/ng1136>
35. Keller DI, Grenier J, Christé G, Dubouloz F, Osswald S, Brink M, i sur. Characterization of novel KCNH2 mutations in type 2 long QT syndrome manifesting as seizures. *The Canadian journal of cardiology*. 2009, 25(8): 455–462. [https://doi.org/10.1016/s0828-282x\(09\)70117-5](https://doi.org/10.1016/s0828-282x(09)70117-5)

36. Huffaker SJ, Chen J, Nicodemus KK, Sambataro F, Yang F, Mattay V, et al. A primate-specific, brain isoform of KCNH2 affects cortical physiology, cognition, neuronal repolarization and risk of schizophrenia. *Nature medicine*. 2009, 15(5): 509–518. <https://doi.org/10.1038/nm.1962>
37. Peters N, Opherck C, Zacherle S, Capell A., Gempel P, Dichgans M. CADASIL-associated Notch3 mutations have differential effects both on ligand binding and ligand-induced Notch3 receptor signaling through RBP-Jk. *Experimental cell research*. 2004, 299(2): 454–464. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2004.06.004>
38. Bai B, Chen S, Zhang Q, Jiang Q, Li H. Abnormal epigenetic regulation of the gene expression levels of Wnt2b and Wnt7b: Implications for neural tube defects. *Molecular medicine reports*. 2016, 13(1): 99–106. <https://doi.org/10.3892/mmr.2015.4514>
39. Smith BN, Topp SD, Fallini C, Shibata H, Chen HJ, Troakes C, et al. Mutations in the vesicular trafficking protein annexin A11 are associated with amyotrophic lateral sclerosis. *Science translational medicine*. 2017, 9(388): ead9157. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aad9157>
40. Mirsaeidi M, Gidfar S, Vu A, Schraufnagel D. Annexins family: insights into their functions and potential role in pathogenesis of sarcoidosis. *Journal of translational medicine*. 2016; 14: 89. <https://doi.org/10.1186/s12967-016-0843-7>
41. Manoli DS, Tollkuhn J. Gene regulatory mechanisms underlying sex differences in brain development and psychiatric disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2018; 1420(1): 26–45. <https://doi.org/10.1111/nyas.13564>
42. Werling DM, Geschwind, DH. Sex differences in autism spectrum disorders. *Current opinion in neurology*. 2013; 26(2): 146–153. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e32835ee548>
43. De Rubeis S, He X, Goldberg AP, Poultney CS, Samocha K, Cicek AE, et al. Synaptic, transcriptional and chromatin genes disrupted in autism. *Nature*. 2014; 515(7526): 209–215. <https://doi.org/10.1038/nature13772>

44. Werling DM, Parikshak NN, Geschwind DH. Gene expression in human brain implicates sexually dimorphic pathways in autism spectrum disorders. *Nature communications*. 2016, 7: 10717. <https://doi.org/10.1038/ncomms10717>
45. Dan B. Sex differences in neurodevelopmental disorders. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2021; 63(5): 492-492. <https://doi.org/10.1111/dmcn.14853>
46. Wood-Downie H, Wong B, Kovshoff H, Mandy W, Hull L, Hadwin JA. Sex/Gender Differences in Camouflaging in Children and Adolescents with Autism. *J Autism Dev Disord*. 2020; 51: 1353–1364. <https://doi.org/10.1007/s10803-020-04615-z>
47. APA dictionary of psychology [Internet]. Washington, DC: American Psychological Association; 2007. [pristupio: 8.6.2021.] Dostupno na: <https://dictionary.apa.org/speech-and-language-disorder>
48. Vernes SC, Newbury DF, Abrahams BS, Winchester L, Nicod J, Groszer M, i sur. A functional genetic link between distinct developmental language disorders. *The New England journal of medicine*. 2008; 359(22): 2337–2345. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802828>
49. Newbury DF, Monaco AP, Paracchini S. Reading and language disorders: the importance of both quantity and quality. *Genes*. 2014; 5(2): 285–309. <https://doi.org/10.3390/genes5020285>
50. Hannula-Jouppi K, Kaminen-Ahola N, Taipale M, Eklund R, Nopola-Hemmi J, Kääriäinen H, i sur. The axon guidance receptor gene *ROBO1* is a candidate gene for developmental dyslexia. *PLoS genetics*. 2005; 1(4): e50. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.0010050>
51. Newbury DF, Winchester L, Addis L, Paracchini S, Buckingham LL, Clark A, i sur. *CMIP* and *ATP2C2* modulate phonological short-term memory in language impairment. *American journal of human genetics*. 2009; 85(2): 264–272. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2009.07.004>
52. Bishop DVM. What causes specific language impairment in children. Sage Publications, Inc. 2006; 15(5): 217-221. <https://www.jstor.org/stable/20183118>

53. Labonté B, Engmann O, Purushothaman I, Menard C, Wang J, Tan C, i sur. Sex-specific transcriptional signatures in human depression. *Nature medicine*. 2017, 23(9): 1102–1111. <https://doi.org/10.1038/nm.4386>
54. Nishizawa S, Benkelfat C, Young SN, Leyton M, Mzengeza S, de Montigny C, i sur. Differences between males and females in rates of serotonin synthesis in human brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1997; 94(10): 5308–5313. <https://doi.org/10.1073/pnas.94.10.5308>
55. Underwood MD, Kassir SA, Bakalian MJ, Galfalvy H, Mann JJ, Arango V. Neuron density and serotonin receptor binding in prefrontal cortex in suicide. *The international journal of neuropsychopharmacology*. 2012; 15(4): 435–447. <https://doi.org/10.1017/S1461145711000691>
56. Gray AL, Hyde TM, Deep-Soboslay A, Kleinman JE, Sodhi MS. Sex differences in glutamate receptor gene expression in major depression and suicide. *Molecular psychiatry*. 2015, 20(9): 1139. <https://doi.org/10.1038/mp.2015.114>
57. Tripp A, Oh H, Guilloux JP, Martinowich K, Lewis DA, Sibille E. Brain-derived neurotrophic factor signaling and subgenual anterior cingulate cortex dysfunction in major depressive disorder. *The American journal of psychiatry*. 2012; 169(11): 1194–1202. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.12020248>
58. Forger NG. Past, present and future of epigenetics in brain sexual differentiation. *Journal of neuroendocrinology*. 2018, 30(2). <https://doi.org/10.1111/jne.12492>

## 7. ŽIVOTOPIS

Rođen sam 14. 7. 1996. u Zagrebu gdje sam završio osnovnu školu i XV. gimnaziju. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisao sam 2015. godine. Tijekom studija bio sam demonstrator iz kolegija Medicinska mikrobiologija i parazitologija te sam 2021. godine sudjelovao na međunarodnom natjecanju "Siriraj International medical Microbiology, Parasitology and Immunology". Tijekom pandemije volontirao sam u pozivnom centru za praćenje kontakata osoba pozitivnih na koronavirus pri HZJZ-u. Aktivno se služim engleskim i francuskim jezikom.