

DOI: 10.13376/j.cblls/2019037

文章编号: 1004-0374(2019)03-0254-07

雌激素对鸣禽中枢神经系统的调控作用

王青沁¹, 孟 玮¹, 姚丽华², 王松华^{1*}

(1 江西科技师范大学有机功能分子研究所, 南昌 330013; 2 江西科技师范大学生命科学院, 南昌 330013)

摘 要: 鸣禽是研究人类语言学习与产生的重要模式动物。鸣禽鸣唱需要感知和运动技能学习等神经过程的参与。鸣禽脑内的雌激素主要是雌二醇 (estradiol, E2), 由脑内睾酮 (testosterone, T) 通过芳香化酶的作用转化而来。目前已在雌激素对鸣禽中枢神经系统的调控作用方面获得了一系列重要成果, 主要集中在雌激素对鸣禽听觉编码、脑损伤修复, 以及空间记忆和鸣唱行为的调控作用。该文对雌激素调控鸣禽中枢神经系统进展进行论述。

关键词: 雌激素; 鸣禽; 中枢神经系统

中图分类号: Q424; Q959.7 **文献标志码:** A

The role of estrogens in the regulation of the central nervous system in songbirds

WANG Qing-Qin¹, MENG Wei¹, YAO Li-Hua², WANG Song-Hua^{1*}

(1 Institute of Organic Functional Molecules, Jiangxi Science & Technology Normal University, Nanchang 330013, China;

2 School of Life Science, Jiangxi Science & Technology Normal University, Nanchang 330013, China)

Abstract: Songbirds are important model animals for studying human language learning and production. Neural processes such as perception and motor skill learning are participated in singing. Estrogens in the brain of songbirds are mainly estradiol (E2), which is transformed by neural testosterone (T) through aromatase. A series of important results were achieved in the regulation of estrogen on the central nervous system of songbirds, mainly focusing on the regulation of estrogen on auditory coding, brain damage repair, spatial memory and singing behavior of songbirds. The progress of estrogen regulation in the central nervous system of songbirds is discussed in this paper.

Key words: estrogens; songbirds; the central nervous system

鸣禽是自然界中除人类外最具复杂发声行为的动物。鸣禽鸣唱与人类语言相似, 是一种通过后天习得的行为^[1]。鸣禽为我们更好地研究人类语言学习过程提供了理想的动物模型。鸣唱学习、形成的神经过程由脑内离散而又相互联系的听觉核团及鸣唱核团控制。幼年鸣禽鸣唱学习过程, 包括感觉期和感觉运动期, 需要听觉系统和鸣唱系统的协同配合。幼鸟在感觉运动期通过听觉反馈 (auditory feedback) 调整叫声, 练习自鸣曲 (birds own songs, BOS) 以匹配感觉期记住的教习鸣曲。成年后, 鸣禽仍需要通过听觉反馈维持定型鸣曲的结构特征。鸣禽听觉系统, 主要包括丘脑卵圆核 (nucleus ovoidalis,

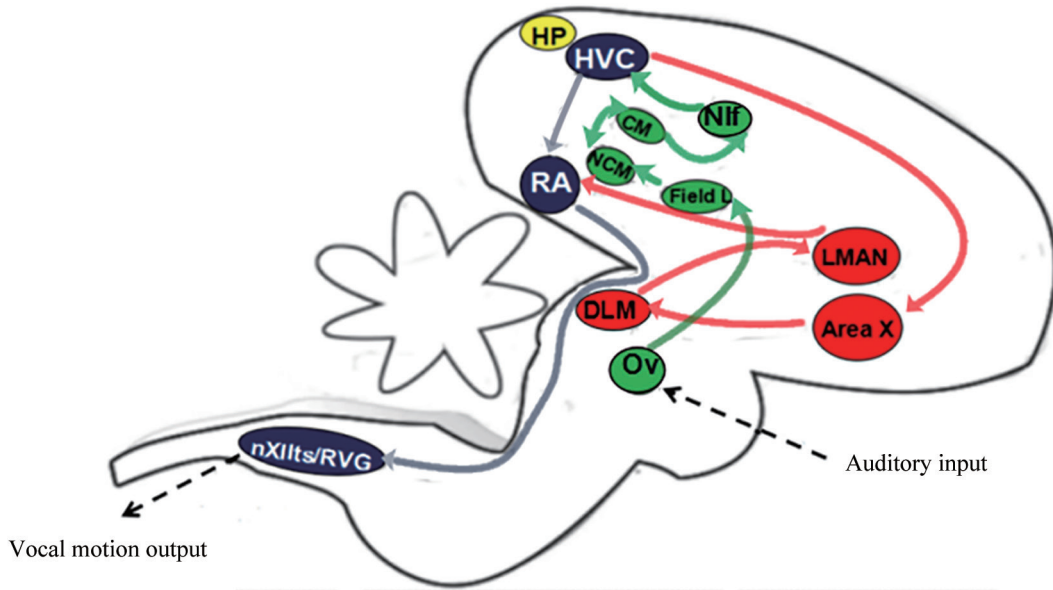
Ov)、与哺乳动物听皮质同源的 L 区 (field L complex, Field L)、巢状皮质尾内侧区 (caudal medial nidopallium, NCM, 其相当于人脑 Wernicke's area) 和旧皮质尾部 (caudal mesopallium, CM), 以及巢皮质界面核 (nucleus interfacialis nidopallii, NIf) 等结构^[2] (图 1)。鸣禽鸣唱系统, 主要包括两条通路 (图 1), 其中一条为发声运动通路 (vocal motor pathway, VMP), 从高级发

收稿日期: 2018-08-20; 修回日期: 2018-11-05

基金项目: 国家自然科学基金项目(31860605, 31660292);

江西科技师范大学研究生创新专项 (YC2018-X40)

*通信作者: E-mail: wangsonghua18@126.com



浅蓝色代表唱运动通路, 浅绿色代表听觉通路, 浅红色代表前端脑通路。

图1 鸣禽鸣唱控制系统、听觉系统及海马分布简化图

声中枢 (high vocal center, HVC) 发出神经纤维投射至弓状皮质核 (the robust nucleus of the arcopallium, RA), 然后下行至脑干舌下神经气管鸣管亚核 (tracheosyringeal part of hypoglossal nucleus, nXIIts), 后者支配鸣肌, 最终产生鸣唱行为。这条通路与人类的运动皮层 - 脑干通路相似, 主要是控制鸣唱行为的产生; 另一条为前端脑通路 (anterior forebrain pathway, AFP), 由 HVC 发出神经纤维投射至 X 区 (Area X), 然后投射至丘脑背外侧核内侧部 (medial portion of the dorsolateral nucleus of the anterior thalamus, DLM), 最后投射至巢皮质前部巨细胞核外侧部 (lateral magnocellular nucleus of anterior nidopallium, LMAN) (图 1)。这条通路与人类的皮层 - 基底神经节 - 丘脑 - 皮层环路相似, 参与幼年鸣禽的鸣唱学习以及成年鸣禽的鸣唱保持^[3]。鸣禽听觉系统和鸣唱系统通过 Nif 相互联系 (图 1)^[4]。

已有研究证实, 性激素对包括鸣禽在内的脊椎动物发声行为具有重要的调控作用^[5]。除雄激素外, 近年的研究提示, 雌激素对鸣禽听觉编码^[6]、脑损伤修复^[7]和空间记忆^[8]具有重要的调控作用, 但对鸣唱发声行为及其机制研究较少。鸣禽脑内的雌激素主要是雌二醇 (estradiol, E2), 由脑内睾酮 (testosterone, T) 通过芳香化酶的作用转化而来。在鸣禽脑内, 芳香化酶主要在内侧视前核 (medial preoptic nucleus, POM) 和 NCM 及海马 (hippocampus, HP) 区域表达, 鸣唱核团 HVC 和 RA 的壳区也含有芳香化酶免疫阳性标记的纤维和终末^[9]。近年来的研究

证实, 鸣禽脑内含有 3 种雌激素受体, 分别为 α 雌激素受体 (α estrogen receptors, ER α)、 β 雌激素受体 (β estrogen receptors, ER β) 和 G 蛋白偶联膜结合雌激素受体 (G-protein coupled membrane-bound estrogen receptor, GPER), 前两者主要表达于细胞核, 最后一种为特殊的膜结合雌激素受体^[10-11]。近年来的研究证实, 鸣唱控制系统含有两种雌激素受体, 一种为 ER α , 该受体在鸣唱核团 HVC 内多见, 在 X 区也有少量表达; 另外一种为 GPER, 该受体在 HVC、RA、LMAN 和 X 区表达^[10-11]。雌激素既可以结合核受体缓慢发挥作用, 也可以结合膜受体 GPER 快速发挥作用^[12]。

1 雌激素对听觉系统的调控作用

在常用鸣禽模式动物斑胸草雀中研究发现, 芳香化酶在听觉系统的 NCM 胞体和树突中大量存在; 雌激素受体在整个 NCM 区域表达^[13-14]。因此, 雌激素对鸣禽听觉系统的调控作用主要集中在 NCM 核团。

1.1 雌激素对鸣禽听觉辨识度调控作用

Yoder 等^[15]研究发现, E2 缺乏降低鸣禽 NCM 核团对鸣曲的听觉记忆中神经功能, 表明 E2 在听觉处理和交流语言的记忆发挥关键作用。应用正电子放射断层成像技术发现雌激素可以明显提高雌性麻雀对同种鸣曲和异种鸣曲的辨识度^[16]。另有研究发现, 在雄性欧洲椋鸟中皮下埋置 E2 组相对于对照组和皮下埋置芳香化酶阻断剂——法曲唑 (fadrozole,

FAD) 组对同种鸣曲具有更高的反应速率, 且具有更高的准确性^[17]。在雌性白喉带鹀中埋置 E2 引起 NCM 中的 ZENK 蛋白表达增多, 这一结果会导致其对鸣曲的识别度提高^[18]。

在雄性斑胸草雀的鸣唱学习感觉期, NCM 核团的 E2 水平显著降低。在学习鸣唱结束之后, NCM 的 E2 水平明显升高^[19]。进一步研究发现, 在鸣唱学习过程中, 急性产生的雌激素可能对获得的听觉记忆有损伤^[20]。然而, 在习得鸣唱技能后, 雌激素的增加有助于听觉记忆的固化^[21]。另有研究发现, 阻断成年斑胸草雀 E2 合成损伤了 NCM 区域对原有熟悉鸣曲的适应性^[15]。埋置雌激素的雄性欧洲椋鸟相比于对照组在 NCM 区域有更加强烈的听觉诱发反应^[22]。更进一步研究表明, 雌激素作用于 NCM 区域也可以增强下游核团 Nif 和 HVC 的听觉反应^[4]。

1.2 雌激素对鸣禽听觉系统调控的侧别优势

在雄性斑胸草雀的感觉运动期, E2 显著降低左侧 NCM 自发放和诱发发放, 而右侧 NCM 的整个发放率显著增加。这些数据表明, E2 作用于 NCM 具有侧别优势^[23]。在雄性欧洲椋鸟, 抑制芳香化酶活动降低左侧听觉前脑的发声交流反应^[22]。与此相似, 阻断雄性斑胸草雀左侧 NCM 的 E2 合成, 抑制其对自身鸣曲的偏好行为^[24]。

1.3 雌激素对鸣禽听觉系统电活动的调控作用

E2 降低雄性斑胸草雀感觉期 NCM 的电发放活动^[23]。10 d 龄的雌性斑胸草雀皮下埋置 E2 到成年期后, 听到同种鸣曲时可以增加 NCM 区的胞外多单位活动^[25]。脑内局部产生的 E2 快速增强斑胸草雀 NCM 神经元的电发放, 抑制 E2 合成衰减 NCM 的电活动^[26]。E2 抑制了 NCM 微小抑制性突触后电流 (minature inhibitory postsynaptic currents, mIPSCs) 的频率而不影响其幅值, 表明 E2 对 γ 氨基丁酸 (γ aminobutyric acid, GABA) 能输入到 NCM 核团神经元上的释放概率有重要影响^[26]。GABA 能介导的抑制信号在 NCM 中很普遍且对鸣曲诱导的反应精确编码和时间组织是必须的^[27]。另有研究表明, 在端脑听觉核团 -L 区, E2 处理后增加自发和最大诱发发放率, 增加纯粹语音反应强度和敏感性, 并且扩展了对同种鸣曲刺激引起的显著性反应的强度范围, 且呈现剂量依赖性^[28]。

2 雌激素对鸣禽脑损伤的修复作用

在鸣禽和哺乳动物, 机械损伤、缺血和缺氧造成的急性脑损伤可以快速上调芳香化酶和 E2 的合

成。在脑损伤区域主要由表达芳香化酶的星形胶质细胞合成 E2。研究表明, E2 浓度增加对细胞凋亡、神经胶质过多、神经再生和神经炎症具有保护作用。E2 降低脑损伤的二次伤害并且促进脑修复^[29]。

成年斑胸草雀在脑损伤 2 h 后, 炎症相关的细胞因子转录水平增加; 在损伤 24 h 后, 细胞因子水平回落到正常水平, 而芳香化酶水平急速升高。表明芳香化酶参与了细胞因子水平的降低和神经炎症的发生。在随后的实验中, 应用芳香化酶阻断剂 FAD, 雌性的炎症因子 IL-1 β 持续升高, 雄性和雌性的炎症因子 TNF α 、cox-2 和前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2) 持续升高, 这些炎症因子升高是由于局部合成的 E2 降低。这些数据表明, 在脑损伤之后的 E2 合成是潜在的抗炎症信号^[30]。

应用环氧化酶抑制剂处理斑胸草雀中枢神经损伤部位导致星型胶质细胞芳香化酶表达缺失, 表明在神经损伤部位环氧化酶活动诱导星型胶质细胞芳香化酶表达是必需的。神经损伤部位比假手术组具有更高水平的炎症因子 PGE2 和 E2 表达。向损伤部位注入 E- 前列腺素或者雌激素受体阻断剂可以分别升高 PGE2 和 E2, 但是减慢 PGE2 和 E2 依赖的下游活动 (蛋白激酶 A 或者磷酸肌醇-3- 激酶 mRNA) 水平, 表明受体阻断剂不影响 PGE2 或者 E2, 但是抑制它们配体的活动。阻断 E- 前列腺素受体阻止脑损伤诱导的雄性和雌性的神经雌激素水平升高。更进一步研究发现, 阻断 ER α 而不是 ER β , 升高神经 PGE2 水平。这些数据表明, 脑损伤诱导的 E2 合成依赖 PGE2, 并且雌激素受体依赖最终降低神经炎症的发生^[31]。

应用外周内毒素——脂多糖来激活斑胸草雀免疫系统, 脂多糖处理 2 h 后, 斑胸草雀疾病样行为增加, 抗炎因子 IL-1 β 转录水平升高, 脂多糖处理 24 h 后, 斑胸草雀疾病样行为消失, 抗炎因子回到基线水平, 但芳香化酶 mRNA 水平依然很高。这些数据表明, 通过外周内毒素激活免疫系统增加神经系统内芳香化酶水平, 这是一个快速的潜在的途径来应对外周免疫系统的激活^[32]。

在鸣禽和哺乳动物中, 脑损伤引起星型胶质细胞芳香化酶水平升高, 目的是诱导合成具有神经保护作用 (降低神经退行性病变、神经炎症和细胞凋亡) 的 E2。雄性和雌性斑胸草雀单侧进行脑损伤 48 h, 结果发现, 相比于未损伤一侧, 损伤一侧芳香化酶和脑源性 E2 水平明显升高, 没有检测到 ER α 、ER β 或者 GPER 改变, 但是损伤一侧的雄激

素受体转录水平显著下降^[33]。

3 雌激素对鸣禽空间记忆的调控

海马区域负责空间记忆功能, 芳香化酶在斑胸草雀海马区域突触大量存在^[34], 海马区域主要表达的雌激素受体类型为 GRER。抑制海马芳香化酶活动使斑胸草雀寻找食物能力受损, 且降低海马 E2 水平^[35]。为了更好地理解局部 E2 合成在空间记忆中的作用, 成年雄性斑胸草雀海马区域分别注入芳香化酶抑制剂 1,4,6-雄三酮-3,17-二酮 (1,4,6-androstatriene-3,17-dione, ATD)、ATD+E2、ATD+GPER 激动剂 G1 或者 GPER 拮抗剂 G15, 结果发现, ATD 处理组比对照组花费更多的时间到达诱饵杯, ATD+E2 和 ATD+G1 鸣禽与对照组没有显著差别; G15 组不能完成任务。ATD 组花费最多的时间到达诱饵杯, 并且出现最多的错误。在保留延迟方面, ATD+E2 组展示出最少的保留延迟以及比 ATD 组更少的错误, ATD+G1 组与对照组没有明显差异。更进一步研究发现, ATD 处理组海马突触后致密蛋白 PSD95 数量与对照组相比明显降低, ATD+E2 和 ATD+G1 与对照组之间没有差别。实验结果表明, 空间记忆获得和表现需要芳香化酶和 E2, E2 通过 GPER 发挥作用, 导致 PSD95 水平增加以修正受体活动或是改变细胞内信号通路来增加突触强度^[8]。鸣禽海马树突棘形态改变导致海马空间记忆功能改变^[36], 对哺乳动物的研究表明, E2 可以快速改变海马树突棘结构有助于提高空间记忆功能^[37], 在鸣禽中雌激素有可能引起海马树突棘结构变化最终导致空间记忆功能改变。另有研究表明, 抑制海马芳香化酶活动与损毁海马导致鸣禽获得空间记忆能力下降这一结果一致^[35]。这些均表明, 海马芳香化酶作用对空间记忆至关重要。

4 雌激素对鸣唱行为的影响

4.1 雌激素对鸣唱行为性别分化的影响

在许多种类的鸣禽中, 鸣唱通常是雄性行为, 雄鸟通过鸣唱进行求偶。鸣唱控制核团呈现明显的性别二态性, 即雄性核团体积更大, 雌性有些核团较小或缺失^[38]。在斑胸草雀孵化 25 d 后应用雌激素受体阻断剂 ICI 182,780, 可以显著增加雄性和雌性鸣管腹侧和背侧的肌纤维面积, 表明雌激素在幼年发育期可以影响鸣管雄性化^[39]。另有研究显示, 雌性斑胸草雀在孵化后埋置 15 μg E2 可以导致 RA 核团神经元面积和 HVC 核团神经元数目雄性化,

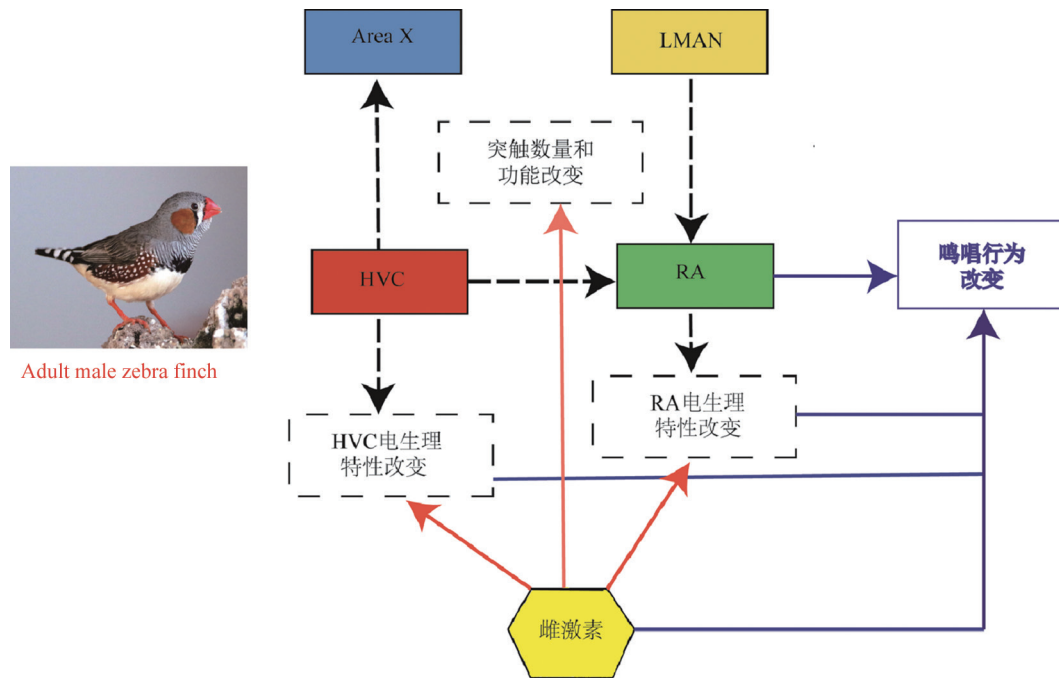
50 μg E2 可以导致 RA 核团神经元数目和 HVC、LMAN 核团神经元体积雄性化^[40]。斑胸草雀在孵化后给与 E2 增加了 HVC 和 RA 核团体积以及细胞面积和数目^[41]。E2 处理雌性斑胸草雀培养脑片导致其表现雄性化 HVC-RA 的投射^[42]。这些数据表明, E2 在发育期可以导致鸣唱控制系统雄性化^[43]。另有研究表明, 在斑胸草雀孵化 3~25 d, 发现 E2 增加 RA 核团内去甲肾上腺素 (norepinephrine, NE) 水平; 在 HVC 核团, E2 降低两性血清素 (serotonin, 5-HT) 水平, 增加雌性多巴胺 (dopamine, DA) 水平, 这些数据表明, E2 在发育过程中可能影响了神经递质的水平, 进而影响鸣唱控制系统的性别分化^[44]。

4.2 雌激素对鸣唱行为内在机制影响

在成年雄性斑胸草雀中, 体内埋置芳香化酶抑制剂可以快速影响鸣曲特征, 主要是降低鸣曲的稳定性及降低鸣唱的动机^[45]。在鸣禽脑内, 雄激素可以通过芳香化酶作用转化为雌激素。Wang 等^[5]研究表明, 成年雄性斑胸草雀去势后, 可以显著降低鸣曲稳定性, 降低 RA 投射神经元的兴奋性, 以及降低微小兴奋性突触电流的幅值^[46], 这种作用有可能是减少了雄激素转化为雌激素的水平, 最终导致鸣曲稳定性改变。雌激素可以促进鸣禽 HVC 体积增加, 这种改变主要是由于增加了新生神经元数目^[47]以及胞体面积^[48], 神经元的胞体面积与其电生理特性密切相关^[5]。我们有理由推测, 雌激素引起的 HVC 神经元电生理特性变化是其调控鸣唱行为的重要机制之一。我们前期实验结果发现, 长期抑制雌激素合成降低成年雄性斑胸草雀鸣曲稳定性 (待发表资料)。由于雌激素可以提高成年鸣禽鸣曲的稳定性, RA 电活动在控制鸣曲稳定性发挥重要作用^[5, 49], 且 HVC-RA 突触控制鸣曲的稳定性, 而前端脑通路 (AFP) 的突触控制鸣曲的可塑性^[50-51]。因此, 我们推测雌激素可能通过改变 HVC/RA 电活动和 HVC-RA、LMAN-RA 和 HVC-X 区突触数目和结构可塑性, 进而影响雄性斑胸草雀的鸣唱行为变化 (图 2, 我们提出的科学假设)。

5 小结与展望

综上所述, 雌激素对鸣禽中枢神经系统调控发挥重要作用, 尤其在鸣禽听觉编码、脑损伤修复、空间记忆以及鸣唱行为方面非常关键, 但尚未见有关雌激素调控成年鸣禽鸣唱控制系统影响鸣唱行为的内在机制报道, 对雌激素在鸣禽鸣唱行为调控中的作用及机制有待进一步研究。通过研究, 人们可



蓝色实线框和箭头代表已获证结论；黑色虚线框和箭头以及红色箭头代表我们的科学假设：雌激素通过影响HVC和RA内神经元的电生理特性以及HVC-X区、LMAN-RA和HVC-RA的突触数量和功能，进而调控鸣唱行为。

图2 雌激素调控鸣禽鸣唱学习和鸣唱控制系统及其机制的科学假设

以更清楚地认识雌激素和鸣唱行为的关系，有助于从比较生理学角度更进一步探究人类语言学习与维持的内在机理。

[参 考 文 献]

- [1] Prather J, Okanoya K, Bolhuis JJ. Brains for birds and babies: neural parallels between birdsong and speech acquisition. *Neurosci Biobehav Rev*, 2017, 81: 225-37
- [2] Lynch KS, Louder MIM, Hauber ME. Species-specific auditory forebrain responses to non-learned vocalizations in juvenile blackbirds. *Brain Behav Evol*, 2018, 91: 193-200
- [3] Xiao L, Chattree G, Oskos FG, et al. A basal ganglia circuit sufficient to guide birdsong learning. *Neuron*, 2018, 98: 208-221.e5
- [4] Pawlisch BA, Ramage-Healey L. Neuroestrogen signaling in the songbird auditory cortex propagates into a sensorimotor network via an 'interface' nucleus. *Neuroscience*, 2015, 284: 522-35
- [5] Wang S, Liao C, Li F, et al. Castration modulates singing patterns and electrophysiological properties of RA projection neurons in adult male zebra finches. *Peer J*, 2014, 2: e352
- [6] Dieni CV, Ferraresi A, Sullivan JA, et al. Acute inhibition of estradiol synthesis impacts vestibulo-ocular reflex adaptation and cerebellar long-term potentiation in male rats. *Brain Struct Funct*, 2018, 223: 837-50
- [7] Pedersen AL, Saldanha CJ. Reciprocal interactions between prostaglandin E2- and estradiol-dependent signaling pathways in the injured zebra finch brain. *J Neuroinflammation*, 2017, 14: 262
- [8] Bailey DJ, Makeyeva YV, Paitel ER, et al. Hippocampal aromatization modulates spatial memory and characteristics of the synaptic membrane in the male zebra finch. *Endocrinology*, 2017, 158: 852-9
- [9] Charlier TD, Po KW, Newman AE, et al. 17 β -estradiol levels in male zebra finch brain: combining Palkovits punch and an ultrasensitive radioimmunoassay. *Gen Comp Endocrinol*, 2010, 167: 18-26
- [10] Acharya KD, Veney SL. Characterization of the G-protein-coupled membrane-bound estrogen receptor GPR30 in the zebra finch brain reveals a sex difference in gene and protein expression. *Dev Neurobiol*, 2012, 72: 1433-46
- [11] Frankl-Vilches C, Gahr M. Androgen and estrogen sensitivity of bird song: a comparative view on gene regulatory levels. *J Comp Physiol A: Neuroethol Sens Neural Behav Physiol*, 2018, 204: 113-26
- [12] Hadjimarkou MM, Vasudevan N. GPER1/GPR30 in the brain: Crosstalk with classical estrogen receptors and implications for behavior. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2018, 176: 57-64
- [13] Bailey DJ, Saldanha CJ. The importance of neural aromatization in the acquisition, recall, and integration of song and spatial memories in passerines. *Horm Behav*, 2015, 74: 116-24
- [14] Vahaba DM, Ramage-Healey L. Neuroestrogens rapidly shape auditory circuits to support communication learning and perception: evidence from songbirds. *Horm Behav*,

- 2018, 104: 77-87
- [15] Yoder KM, Lu K, Vicario DS. Blocking estradiol synthesis affects memory for songs in auditory forebrain of male zebra finches. *Neuroreport*, 2012, 23: 922-6
- [16] Lattin CR, Stabile FA, Carson RE. Estradiol modulates neural response to conspecific and heterospecific song in female house sparrows: an *in vivo* positron emission tomography study. *PLoS One*, 2017, 12: e0182875
- [17] Calisi RM, Knudsen DP, Krause JS, et al. Estradiol differentially affects auditory recognition and learning according to photoperiodic state in the adult male songbird, European starling (*Sturnus vulgaris*). *Peer J*, 2013, 1: e150
- [18] Sanford SE, Lange HS, Maney DL. Topography of estradiol-modulated genomic responses in the songbird auditory forebrain. *Dev Neurobiol*, 2010, 70: 73-86
- [19] Chao A, Paon A, Remage-Healey L. Dynamic variation in forebrain estradiol levels during song learning. *Dev Neurobiol*, 2015, 75: 271-86
- [20] Korol DL, Pisani SL. Estrogens and cognition: friends or foes? an evaluation of the opposing effects of estrogens on learning and memory. *Horm Behav*, 2015, 74: 105-15
- [21] Vahaba DM, Remage-Healey L. Brain estrogen production and the encoding of recent experience. *Curr Opin Behav Sci*, 2015, 6: 148-53
- [22] De Groof G, Balthazart J, Cornil CA, et al. Topography and lateralized effect of acute aromatase inhibition on auditory processing in a seasonal songbird. *J Neurosci*, 2017, 37: 4243-54
- [23] Vahaba DM, Macedo-Lima M, Remage-Healey L. Sensory coding and sensitivity to local estrogens shift during critical period milestones in the auditory cortex of male songbirds. *eNeuro*, 2017, 4: pii: ENEURO.0317-17.2017
- [24] Remage-Healey L, Coleman MJ, Oyama RK, et al. Brain estrogens rapidly strengthen auditory encoding and guide song preference in a songbird. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107: 3852-7
- [25] Yoder KM, Phan ML, Lu K, et al. He hears, she hears: are there sex differences in auditory processing? *Dev Neurobiol*, 2015, 75: 302-14
- [26] Tremere LA, Jeong JK, Pinaud R. Estradiol shapes auditory processing in the adult brain by regulating inhibitory transmission and plasticity-associated gene expression. *J Neurosci*, 2009, 29: 5949-63
- [27] Pinaud R, Terleph TA, Tremere LA, et al. Inhibitory network interactions shape the auditory processing of natural communication signals in the songbird auditory forebrain. *J Neurophysiol*, 2008, 100: 441-55
- [28] Caras ML, O'Brien M, Brenowitz EA, et al. Estradiol selectively enhances auditory function in avian forebrain neurons. *J Neurosci*, 2012, 32: 17597-611
- [29] Pedersen AL, Brownrout JL, Saldanha CJ. Neuroinflammation and neurosteroidogenesis: reciprocal modulation during injury to the adult zebra finch brain. *Physiol Behav*, 2018, 187: 51-6
- [30] Pedersen AL, Nelson LH, Saldanha CJ. Centrally synthesized estradiol is a potent anti-inflammatory in the injured zebra finch brain. *Endocrinology*, 2016, 157: 2041-51
- [31] Pedersen AL, Saldanha CJ. Reciprocal interactions between prostaglandin E2- and estradiol-dependent signaling pathways in the injured zebra finch brain. *J Neuroinflammation*, 2017, 14: 262
- [32] Pedersen AL, Gould CJ, Saldanha CJ. Activation of the peripheral immune system regulates neuronal aromatase in the adult zebra finch brain. *Sci Rep*, 2017, 7: 10191
- [33] Mehos CJ, Nelson LH, Saldanha CJ. A quantification of the injury-induced changes in central aromatase, oestrogenic milieu and steroid receptor expression in the zebra finch. *J Neuroendocrinol*, 2016, 28: 12348
- [34] Ikeda MZ, Krentzel AA, Oliver TJ, et al. Clustered organization and region-specific identities of estrogen-producing neurons in the forebrain of zebra finches (*Taeniopygia guttata*). *J Comp Neurol*, 2017, 525: 3636-52
- [35] Bailey DJ, Ma C, Soma KK, et al. Inhibition of hippocampal aromatization impairs spatial memory performance in a male songbird. *Endocrinology*, 2013, 154: 4707-14
- [36] Roth TC 2nd, Stocker K, Mauck R. Morphological changes in hippocampal cytoarchitecture as a function of spatial treatment in birds. *Dev Neurobiol*, 2017, 77: 93-101
- [37] Luine V, Serrano P, Frankfurt M. Rapid effects on memory consolidation and spine morphology by estradiol in female and male rodents. *Horm Behav*, 2018, 104: 111-8
- [38] Hamaide J, De Groof G, Van Ruijssevelt L, et al. Volumetric development of the zebra finch brain throughout the first 200 days of post-hatch life traced by *in vivo* MRI. *Neuroimage*, 2018, 183: 227-38
- [39] Martin LC, Voney SL. The specific estrogen receptor antagonist ICI 182,780 masculinizes development of the zebra finch syrinx. *Gen Comp Endocrinol*, 2008, 156: 434-9
- [40] Grisham W, Lee J, Park SH, et al. A dose-response study of estradiol's effects on the developing zebra finch song system. *Neurosci Lett*, 2008, 445: 158-61
- [41] Wade J, Arnold AP. Sexual differentiation of the zebra finch song system. *Ann N Y Acad Sci*, 2004, 1016: 540-59
- [42] Holloway CC, Clayton DF. Estrogen synthesis in the male brain triggers development of the avian song control pathway *in vitro*. *Nat Neurosci*, 2001, 4: 170-5
- [43] Beach LQ, Wade J. Masculinisation of the zebra finch song system: roles of oestradiol and the Z-chromosome gene tubulin-specific chaperone protein A. *J Neuroendocrinol*, 2015, 27: 324-34
- [44] Wade J, Peabody C, Tang YP, et al. Estradiol modulates neurotransmitter concentrations in the developing zebra finch song system. *Brain Res*, 2013, 1517: 87-92
- [45] Alward BA, de Bournonville C, Chan TT, et al. Aromatase inhibition rapidly affects in a reversible manner distinct features of birdsong. *Sci Rep*, 2016, 6: 32344
- [46] Wang S, Meng W, Liu S, et al. Sex differences of excitatory synaptic transmission in RA projection neurons of adult zebra finches. *Neurosci Lett*, 2014, 582: 75-80
- [47] Chen Q, Zhang X, Zhao Y, et al. Sexual differences in cell proliferation in the ventricular zone, cell migration and differentiation in the HVC of juvenile Bengalese finch.

- PLoS One, 2014, 9: e97403
- [48] Soma KK, Tramontin AD, Featherstone J, et al. Estrogen contributes to seasonal plasticity of the adult avian song control system. *J Neurobiol*, 2004, 58: 413-22
- [49] Sober SJ, Wohlgemuth MJ, Brainard MS. Central contributions to acoustic variation in birdsong. *J Neurosci*, 2008, 28: 10370-9
- [50] Goldberg JH, Fee MS. Vocal babbling in songbirds requires the basal ganglia-recipient motor thalamus but not the basal ganglia. *J Neurophysiol*, 2011, 105: 2729-39
- [51] Tanaka M, Singh Alvarado J, Murugan M, et al. Focal expression of mutant huntingtin in the songbird basal ganglia disrupts cortico-basal ganglia networks and vocal sequences. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113: E1720-7