

Tożsamość płci od poczęcia – spojrzenie genetyka

Gender identity from conception – the point of view of the geneticist

Abstract

Femininity and masculinity associated with human identity is genetically determined from the beginning of the individual human being. The diverse genetic material with the appropriate software epigenetic characteristic of a particular gender is introduced at the moment of conception due to sperm penetrating to the egg. It is then that the process of molecular changes that differentiate sex of cells and thus the whole organism of the human person is initiated. Different genes and regulators are involved in shaping the characteristics of the female or male human body and forms of their behavior. They reveal their activity depending on the developmental age of the body and the functions of individual tissues and organs forming a related system known as sexome. Regulatory mechanisms of the genome software called the epigenome responding well to environmental influences belong to the elements performing in a network of links. Therefore, the genetically and epigenetically determined sexual dimorphism of human beings is a natural way of their social and cultural development.

Keywords: *epigenome, genome, sexual dimorphism, sexome, sex chromosomes X and Y.*

Abstrakt

Kobiecość i męskość przynależna ludzkiej tożsamości jest determinowana genetycznie od początku istnienia indywidualnej istoty ludzkiej. W chwili poczęcia, po wnikięciu plemnika do komórki jajowej jest wprowadzony zróżnicowany materiał genetyczny wraz z odpowiednim oprogramowaniem epigenetycznym charakterystycznym dla danej płci. Wtedy zostaje zapoczątkowany proces zmian molekularnych, które różnicują płęć komórek, a tym samym całego organizmu osoby ludzkiej. W kształtowaniu cech żeńskich lub męskich organizmu człowieka oraz form jego zachowania biorą udział różne geny i ich

regulatory ujawniające swoją aktywność w zależności od wieku rozwojowego organizmu i funkcji poszczególnych tkanek i organów, tworząc powiązany system określany mianem seksomu. Do jego elementów działania w sieci powiązań należą też mechanizmy regulacyjne oprogramowania genomu zwane epigenomem reagującym również na wpływy środowiskowe. Z tego względu dymorfizm płciowy człowieka uwarunkowany genetycznie i epigenetycznie stanowi naturalną drogę rozwoju społecznego człowieka i jego rozwoju kulturowego.

Słowa kluczowe: *dymorfizm płciowy, epigenom, genom, seksom, chromosomy płci X i Y.*

„Kobiecość odnajduje siebie w odbiciu męskości, podczas gdy męskość potwierdza się przez kobiecość” (św. Jan Paweł II).

Z punktu widzenia lekarza genetyka można uznać, że przynależność człowieka do płci żeńskiej lub męskiej jest naturalnym elementem jego tożsamości, kształtowanej na bazie uwarunkowanego genetycznie dymorfizmu płci. Co za tym przemawia? Które geny – elementy genomu człowieka utworzonego przez strukturę kwasu dezoksyrybonukleinowego mogą za to odpowiadać? Czy tylko same geny ją kształtują?

Uwarunkowania dymorfizmu płci

Cząsteczka kwasu dezoksyrybonukleinowego (DNA) nazywana jest molekułą życia, bowiem zawarta w niej jest informacja (baza danych) o strukturze, funkcjach i rozwoju organizmu człowieka. Porównywana jest też do księgi życia, a jej składowe nukleotydy traktowane wówczas są jako literki pisma. Podjęto w latach 90. ubiegłego stulecia próbę odczytania tej księgi poprzez określenie sekwencji DNA człowieka, czyli poznanie kolejności ułożenia poszczególnych literek, tj. czterech różnych nukleotydów w ramach Projektu Poznania Ludzkiego Genomu (ang. Human Genome Project, inaczej HUGO Project) (Collins 1998, 682). Realizacja HUGO Project ogłoszona w 2003 r. wykazała, że DNA każdej komórki somatycznej człowieka ma około 3 miliardy nukleotydów – „literek” opisujących około 25 tysięcy genów człowieka tworzących tzw. Genom (Lander 2001,860, Venter 2001,1304). Wykazano wówczas, że różniły się między sobą w zakresie 0.1% sekwencji DNA, tworzących tzw. indywidualny polimorfizm genów charakteryzujący indywidualnego człowieka. Zaskoczeniem wtedy było stwierdzenie, że tylko 1,5% całego DNA jest zapisem informacji o budowie białek. Czy jego

pozostała część to, jak nazwano wówczas, śmieciowy niepotrzebny DNA? Okazuje się, że jest to ogromna maszyna regulująca mechanizmy odczytywania informacji genetycznej i modulowania tworzenia się białek i działania innych elementów regulacyjnych niezbędnych do życia i funkcjonowania organizmu w zmieniających się warunkach środowiska. Indywidualna zmienność genomu jest jeszcze wyższa, gdy porównujemy ze sobą sekwencje nukleotydowe DNA kobiety do DNA mężczyzny. Różnice te wynikają ze sposobu upakowania nici DNA w komórce. Są one owinięte na grudkach białkowych w różnych formach skręcenia, tworząc chromatynę. W czasie podziałów komórki jest ona najbardziej skondensowana, tworząc niejako paczki do przekazania komórkom potomnym. Są to 23 pary chromosomów tworzące kariotyp, na który składają się 22 pary chromosomów autosomowych i para chromosomów płci (heterochromosomów). Kobiety posiadają dwa chromosomy X w swoim kariotypie. Mężczyźni zaś różnią się tym, że ich kariotyp posiada tylko jeden chromosom X, a ponadto znacznie mniejszych rozmiarów odmienny jeden chromosom Y. Należy on do mniejszych chromosomów kariotypu. Jeżeli porównujemy ze sobą sekwencje nukleotydowe DNA kobiety do mężczyzny, to wielkość chromosomu X kobiety stanowi 3% genomu diploidalnego (wielkość 160 Mb) w stosunku do wielkości chromosomu Y mężczyzny rzędu 1% genomu diploidalnego (wielkość 60 Mb) decydując o różnicy długości nici DNA płci żeńskiej w porównaniu do płci męskiej (Quintana-Murci 2001, 18). Chromosom Y zawiera tylko część genów homologicznych do genów zawartych w chromosomie X. Różnice pełnionych funkcji przez geny zawarte w chromosomie X w porównaniu do nieallelicznych genów chromosomu Y pełniących swoiste funkcje związane z kształtowaniem i funkcjonowaniem osoby płci męskiej należą do ważnych elementów różnicujących tożsamość człowieka w zakresie.

Co wynika z nadmiaru materiału genetycznego na partnerskim chromosomie X u kobiety? Jak natura z tym sobie poradziła?

To dzięki badaniom dr Mary Lyon już w latach 60. dowiedzieliśmy się, że jeden chromosom X ulega inaktywacji i to zjawisko nazwano lyonizacją od nazwiska odkrywczyni (Lyon 1961, 372). Dalsze badania pokazały, że dokonuje się to podczas życia zarodkowego, a położony na inaktywowanym chromosomie gen *XIST* (X Inactivation-Specific Transcript) wytwarza niekodujący kwas rybonukleinowy (ncRNA), który oplatając DNA, blokuje ekspresję zawartych tam genów (Arthold 2011, 295; Brown 1991, 38). Zjawisko jest związane z oprogramowaniem epigenetycznym i w grę wchodzi, najogólniej mówiąc, zjawiska metylacji okre-

ślonych miejsc DNA, czy też hipoacetylacja histonu H3 i inne (Heard 2001, 727; Nora 2010, 333). Następuje wówczas epigenetyczne wyłączenie wielu genów w obrębie chromosomu X, zachodzące już we wczesnym okresie życia zarodkowego. Wyznakowany chromosom X z zablokowanymi genami wyrównującymi w pewnym zakresie nadmiar genów w porównaniu do płci męskiej jest przekazywany w kolejnych cyklach podziałowych komórki z pokolenia na pokolenie komórek. Chłopcy posiadają jeden chromosom X niepodlegający takim zmianom. Proces inaktywacji chromosomu X wyznacza różnice pomiędzy płcią żeńską i męską. Warto zauważyć, że liczba i rodzaj genów podlegających inaktywacji może się w pewnym zakresie różnić, co może mieć wpływ na kształtowanie się indywidualnych cech danego człowieka (Carrel 2005 400). Zmienność liczby genów w chromosomie X niepodlegających inaktywacji i ulegających ekspresji bez męskich odpowiedników na chromosomie Y także wyznacza różnice płci żeńskiej w stosunku do męskiej. W chromosomie Y zidentyfikowano też szereg nieznanych wcześniej genów, których odpowiedników nie ma u kobiety. Ich aktywność w różnych częściach organizmu poza narządami rozrodczymi i mózgiem jest kolejnym elementem różnicującym płęć.

Niezwykły chromosom Y

Poza tym, że cechuje go obecność niespotykanego na innych chromosomach dużego składnika regulatorowego w postaci grudki heterochromatyny, widocznej pod mikroskopem, wypełniającej ok. $\frac{1}{3}$ jego długiego ramienia, to jego wyjątkowe DNA zawiera w obrębie krótkiego ramienia swoisty niezwykle ważny gen dla każdego mężczyzny. Jest to gen *SRY* kodujący białko regulatorowe (czynnik transkrypcyjny). Jeśli to białko powróci do jądra komórkowego z cytoplazmy, z terenu produkującej je fabryki rybozomowej, może zacząć rządzić wieloma funkcjami komórki, działając już we wczesnej fazie rozwojowej formowania się organizmu mężczyzny. Ma bowiem zdolność przyczepiania się do części promotorowej innych genów i wraz z innymi, jak zarządca, regulować aktywność tych genów w zakresie przekazywania odczytu zawartej informacji w ich zapisie nukleotydowym.

Pomimo że chromosom Y jest mały, to można powiedzieć, że „figlarny”, gdyż – uogólniając – dzięki obecności swoistego genu *SRY* (OMIM, *480000 SEX-DETERMINING REGION Y;) determinuje on szlaki sygnałowe białek prowadzące do wykształcenia wykładników płci męskiej na poziomie gonad, które będą potem w normalnych warunkach decydowały też o produkcji istotnego męskiego hormonu testosteronu (Nas 2009, 1235). Chromosom Y zawiera także inne swo-

iste geny, które decydują o tzw. płci męskiej mózgu (Reinius 2009, 988). Figlarność chromosomu Y, na bazie działania białka regulatorowego kodowanego przez *SRY*, to możliwość zahamowania funkcji ważnego genu *NR0B1* (OMIM *300473 NUCLEAR RECEPTOR SUBFAMILY 0, GROUP B, MEMBER 1), położonego na chromosomie X (locus Xp21.2), a dawniej znanego jako *DAX1* (DSS-AHC CRITICAL REGION ON THE X CHROMOSOME 1, GENE 1;) oraz regulującego genu *WNT4* (OMIM, *603490 WINGLESS-TYPE MMTV INTEGRATION SITE FAMILY, MEMBER 4;) z *locus geni* 1p36.2, których z kolei aktywność blokuje możliwość wykształcania się jąder z pierwotnej gonady (Swain 1998, 761). Białko kodowane przez *SRY* to czynnik transkrypcyjny z częścią nazywaną HMG, pełniącą funkcję regulatora białkowego ekspresji różnych genów. Kiedy prof. Peter Goodfellow ze wsp. w Cambridge w 1990 r. odkrył tę funkcję, to gen *SRY* nazwał „centralnym włącznikiem męskości” (Goodfellow 1993, 71). Gen *SRY* poprzez ekspresję czynnika transkrypcyjnego jest stymulatorem skomplikowanych procesów prowadzących do rozwoju jąder, co wraz z wywołaniem produkcji testosteronu i jego pochodnych kształtuje wybrane morfologiczne determinanty płci (wewnętrzne i zewnętrzne narządy płciowe męskie). Ich forma jest decydująca w określaniu płci metrykalnej człowieka po urodzeniu do celów legislacyjnych. Gdy brakuje białka *SRY* (bo nie ma chromosomu Y albo zachodzi mutacja lub następuje blokada odczytu genu *SRY*), to wówczas niezablokowane antymęskie geny: *NR0B1* (*DAX1*) i *WNT4* mogą pełnić swoje funkcje, doprowadzając do wykształcenia jajników z gonady pierwotnej i funkcjonowania żeńskich hormonów płciowych poprzez blokowanie steroidogenezy (Zazopoulos 1997, 311). Można by było, upraszczając, traktować te geny jako „włączniki kobiecości” odgrywające ważną rolę w ukształtowaniu płci żeńskiej. Dzisiejsza wiedza wskazuje na dużo większy stopień skomplikowania tych procesów. Między innymi wiadomo np., że białka tych genów mają swoje znaczenie też w innych tkankach, w regulacjach na poziomie mózgu, nadnerczy, czy także męskich gonad (Meeks 2003, 33; Naillat 2010, 1539; Niakan 2005, 70).

Seksom – nowa propozycja koncepcji determinacji i różnicowania płci

Arnold i Lusia w 2012 r. opublikowali w *Trends Genet* (Arnold 2012a, 55) znaczącą pracę przeglądową, zbierającą dotychczasowe dane na temat wyników badań dotyczących genetycznych i epigenetycznych podstaw dymorfizmu płci, z których wynika, że istnieją geny i inne czynniki regulujące związane z chromosomami płci, uruchamiające swoją aktywność jeszcze zanim zróżnicują się pierwotne gonady. Zatytułowali ją „The end of gonad-centric sex determination in mammals”. Z tego wynika, że koncepcja ukierunkowanej na gonady podstawy

determinacji płci człowieka, odchodzi do historii. Dla określenia wieloczynnikowości genetycznych i epigenetycznych uwarunkowań rozwoju osób płci męskiej lub żeńskiej, czyli istnienia dymorfizmu płci, zostało wprowadzone przez Arnolda pojęcie seksomu, definiując je jako: „*sexome*” as the sum of all sex-specific and sex-biased modulatory interactions that operate within the networks, creating sex differences in connectivity and activity of nodes” (Arnold 2012b, 67). Seksom to grupa powiązanych ze sobą procesów specyficznych dla danej płci i wyróżniających obie płcie, działających w interaktywnych sieciach, których celem jest ukształtowanie zróżnicowania płci w łączności z aktywowaniem miejsc kluczowych (węzłów), czyli genów. Działają poprzez współpracujące ze sobą szlaki sygnałowe, wpływając na tworzenie się różnic płci, co można jeszcze rozwinąć, uwzględniając zdefiniowane potem jego elementy. Elementami seksomu są czynniki genetyczne i ich regulatory, związane z kształtowaniem płci, które działają w interaktywnych sieciach powiązanych ze sobą procesów molekularnych. Arnold podaje, że każda komórka ma płeć. Określają ją swoiste geny chromosomu Y, regulowane przez inaktywację jednego z chromosomów X dawką genów, piętno rodzicielskie znakowane na DNA, stopień przylegania chromatyny oraz geny autosomowe i mitochondrialne. Prawidłowy rozwój cech płciowych zdeterminowany jest działaniem wielu genów. Znanych jest już około 200 genów autosomowych poza chromosomami płci X i Y. Mutacje dotyczące jednego spośród tych genów mogą powodować zaburzenia zróżnicowania cech płciowych. Poszczególne elementy seksomu mogą być ze sobą silnie powiązane. Przykładem tego jest odmienna ekspresja genów związanych z typem chromosomów płci niezależnie od oddziaływań hormonalnych (testosteron), decyduje o odmiennej ekspresji kodowanych przez geny białek, takich jak kalbindyna, prodynorfina, czy syntetaza tlenu azotu w mózgu i zróżnicowanej ekspresji dwóch istotnych w regulacji funkcji genów demetylaz histonowych w neuronach. Badanie konsekwencji działania poszczególnych elementów seksomu pozwala na lepsze zrozumienie istotnych różnic płci na poziomie ich budowy anatomicznej, fizjologii, sposobów zachowania odmiennych predyspozycji do występowania określonych chorób, takich jak np. autyzm, depresja, schizofrenia, choroby autoimmunologiczne, nadciśnienie i otyłość, czy zróżnicowany fenotyp zachowania związany z agresją, nawykami i zachowaniem w związku z pełnieniem funkcji rodzicielskich (Regitz-Zagrosek 2012, 4; Midro 2015a, 83; Midro 2015b, 81).

Początek życia każdego człowieka

Połączenie komórki jajowej z plemnikiem generuje kaskadę zmian molekularnych na bazie przetwarzanej informacji genetycznej przodków. Spotkanie komórki jajowej, która w swym genomie posiada zawsze chromosom X, z plemnikiem, który może wprowadzić do niej genom albo z chromosomem X, albo chromosomem Y i innych chromosomów niosących odmienne wyznakowanie epigenetyczne zależne od płci, wytworzone już podczas gametogenezy jest kluczowym elementem powstania człowieka z równoczesnym wpisaniem mu określonej płci (Olszewska 2010, 642; Midro 2015a, 83; Midro 2015b, 81).

Skręcone nici DNA są odpowiednio upakowane w jądrze komórkowym i mitochondriach. W każdej komórce jest cała informacja genetyczna, indywidualny genom danego człowieka, czyli zbiór genów osobno udostępnianych do odczytu w różnym czasie w rozwoju i w relacji ze środowiskiem, wg tzw. drugiego kodu (oprogramowania epigenetycznego). Epigenom, czyli druga determinanta genetycznego uwarunkowania płci każdego człowieka, jest swoistym oprogramowaniem genomu (zbioru genów) i decyduje, które geny (odcinki genomu) będą aktywne (będą ulegać ekspresji) i w jakim czasie w rozwoju i w obrębie wykształconej tkanki i narządów będą udostępniane do odczytu zawartej w nich informacji genetycznej. Sposób zarządzania kolejnością odczytywania informacji genetycznej poszczególnych genów, czyli ich aktywność bądź ekspresja, jest wpisywany na początku programu rozwojowego człowieka. Materiał genetyczny wprowadzany do komórki jajowej nie jest równoważny tylko z powodu różnic w zawartości informacji genetycznej chromosomów płci X i Y. Swoiste oprogramowanie genomu zwane epigenomem („nadgenomem”) jest zróżnicowane w zależności od płci. Jest wpisywany na początku programu rozwojowego człowieka w formę organizacji chromatyny i rodzaj znakowania genów – wybranych fragmentów DNA do odczytu. Ponadto oprogramowanie części genów może wykazywać różnice w zależności od pochodzenia rodzicielskiego, inaczej będzie wyglądało na chromosomie ojcowskim, a inaczej na chromosomie matczynym. Są to tzw. geny podlegające piętnowaniu (imprintingowi) wykazujące zróżnicowaną ekspresję zależnie od płci. Dzieje się to poprzez mechanizm biochemiczny piętnowania, powodujący zróżnicowaną metylację cytozyny poprzez dodanie grupy metylacyjnej w parach CpG kodującego odcinka DNA. Piętnowanie dotyczy też gamet w toku rozwoju poprzez znakowanie epigenetyczne odmienne dla danej płci (Olszewska 2010, 642), a następnie jest resetowane i odtwarzane po zapłodnieniu, odpowiednio regulowane w oocytach i wczesnych stadiach rozwojowych przed implantacją zarodka. Aktywna demetylacja genomu ojcowskiego i pasywna matczynego, chroniona przez matczyny DPPA3 w zygocie, a następnie przez

zadziałanie uaktywnianych matczynych genów *ZFP57*, *TRIM28* i *DNMT1* podczas dalszych podziałów zarodka przed implantacją jest jednym z mechanizmów kontrolujących prawidłowość piętna rodzicielskiego w wyniku reprogramowania epigenetycznego w okresie preimplantacji (Denomme 2013, 629).

Zaburzenia epigenetyczne jako źródło homoseksualizmu

Jednym z przejawów zaburzeń epigenetycznych może być wystąpienie odmiennej orientacji seksualnej płci w formie homoseksualizmu ujawniającego się w późniejszym wieku. Zapis epigenetyczny wykazuje różnice u bliźniąt jednojajowych (monozygotycznych) przy braku różnic w informacji genetycznej tworzących ich genom. Agregacja rodzinna homoseksualizmu przy zgodności występowania u bliźniąt jednojajowych do 60% sugeruje, że przyczyną jego występowania mogą być zaburzenia epigenetyczne uniemożliwiające właściwą reakcję mózgowia na androgeny, jak sugerują Rice i wsp. (Rice 2012, 343; Rice 2013, 764). Jeśli model powstawania homoseksualizmu na tej drodze okaże się uzasadniony, otworzy to drogę do terapii i sugerowania jej potrzeby, jak uważano przed laty, zwłaszcza że w niektórych przypadkach wybrane formy psychoterapii już okazały się skuteczne. Istnieje coraz więcej danych wskazujących, że oddziaływanie psychoterapeutyczne na osobowość człowieka dokonują się poprzez mechanizm zmian znakowania epigenetycznego na terenie mózgowia.

Nasza tożsamość jest związana z płcią

Nie ma wątpliwości, że tożsamość człowieka to być kobietą lub być mężczyzną. Kobiecość lub męskość ma się w sobie, a komplementarność tych cech w małżeństwie jest warunkiem przekazywania życia. „Wiara chrześcijańska głosi prawdę o pełnej miłości Boga i otwiera na potęgę tej miłości, dociera do najgłębszego sedna doświadczenia każdego człowieka, który przychodzi na świat dzięki miłości i wezwany jest do miłości...” (Franciszek, Encyklika „Lumen Fidei”, 29.06.2013).

Przychodzimy na świat dzięki miłości. W program genetyczny natury ludzkiej wpisuje się podstawa komplementarności cech fenotypu morfologicznego i behawioralnego mężczyzny i kobiety. Jeśli jest ukierunkowana na realizację istotnego zadania do spełnienia w życiu, jakim jest posiadanie i wychowanie potomstwa, to warunkuje nam rozwój społeczny i zabezpiecza naszą przyszłość. Dymorfizm płciowy człowieka uwarunkowany genetycznie i epigenetycznie od

poczęcia, to podstawowy element tożsamości, który stanowi naturalną drogę rozwoju społecznego człowieka, ale i rozwoju kulturowego. Wyniki badań wzajemnych relacji genów w dialogu ze środowiskiem i odwrotnie, pozwalają stwierdzić, że kształtuje nas zarówno natura, jak i kultura. Poznawany wpływ środowiska na działanie genów i sposób jego wykorzystania (wychowanie) nakłada na nas ogromną odpowiedzialność za losy (zdrowie) przyszłych pokoleń. W procesie wychowawczym należy wzmacniać identyfikację zdeterminowanej genetycznie płci dziecka. Dramatem jest jej swobodne kształtowanie i seksualizacja dzieci. Zaburzenia tych relacji wymagają wnikliwej diagnostyki i potem terapii i różnych form leczenia.

Bibliografia:

- ARNOLD A.P., *The end of gonad-centric sex determination in mammals*, „Trends Genet”, 2012a, 28, 2, 55–61.
- ARNOLD A.P., CHEN X., ITOH Y., *What a difference an X or Y makes: sex chromosomes, gene dose, and epigenetics in sexual differentiation*, w: V. REGITZ-ZAGROSEK (red.), *Sex and Gender Differences in Pharmacology*, Handb Exp Pharmacol, Springer-Verlag Berlin – Heidelberg, 2012b, 214, 67–88.
- ARTHOLD S., KUROWSKI A., WUTZ A., *Mechanistic insights into chromosome-wide silencing in X inactivation*, „Hum Genet” 2011, 30, 2, 295–305.
- BROWN C.J., BALLABIO A., RUPERT J.L., LAFRENIERE R.G., GROMPE M., TONLORENZI R., WILLARD H.F., *A gene from the region of the human X inactivation centre is expressed exclusively from the inactive X chromosome*, „Nature”, 1991, 349, 6304, 38–44.
- CARREL L., WILLARD H.F., *X-inactivation profile reveals extensive variability in X-linked gene expression in females*, „Nature” 2005, 5, 400–404.
- COLLINS F.S., PATRINOS A., JORDAN E., CHAKRAVARTI A., GESTELAND R., WALTERS L., *New goals for the U.S. Human Genome Project: 1998–2003*, „Science”, 1998, 282, 682–689.
- DENOMME M.M., MANN M.R., *Maternal control of genomic imprint maintenance*, „Reprod Biomed Online”, 2013, 27, 6, 629–636.
- GOODFELLOW P.N., LOVELL-BADGE R., *SRY and sex determination in mammals*, „Annu Rev” Genet” 1993, 27, 71–92.
- HEARD E., ROUGEULLE C., ARNAUD D., AVNER P., ALLIS C.D., SPECTOR D.L., *Methylation of histone H3 at Lys-9 is an early mark on the X chromosome during X inactivation*, Cell”. 2001, 107, 6, 727–738.

- LANDER E.S. I IN. *International Human Genome Sequencing Consortium. Initial sequencing and analysis of the human genome*, „Nature” 2001, 409 (6822), 860–921.
- LYON M.F., *Gene action in the X-chromosome of the mouse (Mus musculus L)*, „Nature” 1961, 190, 372–373.
- MEEKS J.J., WEISS J., JAMESON J.L., *Dax1 is required for testis determination*, „Nature Genet” 2003, 34, 32–33.
- MIDRO A.T., *Genetyczne i epigenetyczne uwarunkowania płci człowieka*, w: W., WIECZOREK (red.), *Gender spojrzenie z różnych perspektyw*, Wydawnictwo Szkoły Wyższej Przymierza Rodzin, Katolicka Agencja Informacyjna, Warszawa 2015a, 83–102. <http://ekai.pl/wydarzenia/polska/x75017/>.
- MIDRO A.T., *Seksom w kształtowaniu różnic płciowych człowieka*, „Studium Vilnense A”, 2015b, 12, 81–85.
- NAILLAT F., PRUNSKAITE-HYYRYLAINEN R., PIETILA I., SORMUNEN R., JOKELA T., SHAN, J., VAINIO, S.J., *Wnt4/5a signalling coordinates cell adhesion and entry into meiosis during presumptive ovarian follicle development*, „Hum Mol Genet” 2010, 19, 1539–1550.
- NIAKAN K.K., MCCABE E.R.B., *DAX1 origin, function, and novel role*, „Mol Genet Metab” 2005, 8, 70–83.
- NORA E.P., HEARD E., *Chromatin structure and nuclear organization dynamics during X-chromosome inactivation*, „Cold Spring Harb Symp Quant Biol” 2010, 75, 333–344.
- OLSZEWSKA M., KURPISZ M., *Metylacja i jej rola regulacyjna wobec rodzicielskiego piętna genomowego*, „Postępy Hig Med Dosw” 2010, 64, 642–664.
- Online Mendelian Inheritance in Man OMIM* <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim> (15.09.2016).
- FRANCISZEK, *Encyklika „Lumen Fidei”*, 29.06.2013.
- QUINTANA-MURCI L., FELLOUS M., *The Human Y Chromosome: The Biological Role of a „Functional Wasteland”*, „J Biomed Biotechnol” 2001, 1 (1), 18–24.
- REGITZ-ZAGROSEK V., SEELAND U., *Sex and Gender Differences in Clinical Medicine*, w: V. REGITZ-ZAGROSEK (red.) *Sex and Gender Differences in Pharmacology*, Handb Exp Pharmacol, Springer-Verlag Berlin – Heidelberg 2012, 214, 4–18.
- REINIUS B., JAZIN E., *Prenatal sex differences in the human brain*, „Mol Psychiatry” 2009, 14, 11, 987, 988–989.
- RICE W.R., FRIBERG U., GAVRILETS S., *Homosexuality as a consequence of epigenetically canalized sexual development*, „Q Rev Biol” 2012, 87, 4, 343–368.
- RICE W.R., FRIBERG U., GAVRILETS S., *Homosexuality via canalized sexual development: a testing protocol for a new epigenetic model*, „Bioessays” 2013, 35, 9, 764–770.
- STRAFACE E., GAMBARDILLA L., BRANDANI M., MALORNI W., *Sex Differences at Cellular Level: „Cells Have a Sex”*, w: V. REGITZ-ZAGROSEK (red.), *Sex and Gender*

Differences in Pharmacology, Handb Exp Pharmacol, Springer-Verlag Berlin – Heidelberg 2012, 214, 49–65.

SWAIN A., NARVAEZ V., BURGOYNE P., CAMERINO G., LOVELL-BADGE R., *Dax1 antagonizes Sry action in mammalian sex determination*, „Nature” 1998, 391, 761–767.

VAN NAS A., GUHATHAKURTA D., WANG S.S., YEHYA N., HORVATH S., ZHANG B., INGRAM-DRAKE L., CHAUDHURI G., SCHADT E.E., DRAKE T.A., ARNOLD A.P., LUSIS A.J., *Elucidating the role of gonadal hormones in sexually dimorphic gene coexpression networks*, „Endocrinology”, 2009, 150, 3, 1235–1249.

VENTER J.P. I IN., *The sequence of the human genome*, „Science” 2001, 291 (5507), 1304–1351.

ZAZOPOULOS E., LALLI E., STOCCO D.M., SASSONE-CORSI P., *DNA binding and transcriptional repression by DAX-1 blocks steroidogenesis*, „Nature” 1997, 390, 311–315.

Podziękowania

Wyrażam podziękowanie dr hab. n. med. Barbarze Panasiuk z Zakładu Genetyki Klinicznej UM w Białymstoku za uwagi krytyczne i pomoc w edytowaniu tekstu.

Data wpłynięcia: 05.10.2016.

Data uzyskania pozytywnych recenzji: 22.10.2016.