

Seksom – czynniki determinujące różnice płci u człowieka

Podobni, a jednak różni

Wyznaczona przez naturę przynależność do określonej płci męskiej bądź żeńskiej jest kluczowym elementem charakteryzującym tożsamość każdego człowieka. W warunkach prawidłowych różnice w wyglądzie i zachowaniu kobiet w porównaniu do mężczyzn, i odwrotnie, są naturalną konsekwencją istotnych różnic w zapisie ich informacji genetycznej odziedziczonej po przodkach oraz sposobów jej odczytywania na poziomie komórki, tkanki, narządu w różnych okresach życia od poczęcia do śmierci we współpracy ze środowiskiem. Wprowadzono ostatnio pojęcie seksomu określającego grupę powiązanych czynników i procesów specyficznych dla danej płci i wyróżniających obie płcie, działających w sieci, których celem jest ukształtowanie zróżnicowania płci poprzez różnice w zakresie wzajemnych oddziaływań i aktywowanie miejsc kluczowych, czyli genów (Arnold i wsp. 2012). Współczesne techniki badawcze pozwalają

Alina Midro

charakteryzować zmiany na poziomie molekularnym funkcjonowania pojedynczej komórki czy tkanki i wykazywać ich przynależność do określonej płci. Na tym poziomie można stwierdzić już obecność znamion płci wyznaczających konsekwentnie w rozwoju cechy fenotypowe organizmu kobiecego lub męskiego. Uogólniając można stwierdzić, że istnieje płeć komórki, tkanki i osoby, definiowana przez fenotypowe konsekwencje różnic obserwowanych pomiędzy kobietą i mężczyzną. Płeć jest nieodłącznym atrybutem osoby.

Co determinuje płeć człowieka?

Realizacja Projektu Poznania Ludzkiego Genomu, ogłoszona w 2003 roku, wykazała, że DNA każdej komórki człowieka ma około 3 mld nukleotydów – „literek” opisujących około 25 tys. genów człowieka. Oceniono, porównując ze sobą sekwencje DNA dwóch kobiet albo dwóch mężczyzn, że indywidualna zmienność każdego człowieka wyraża się w zakresie 0,1% sekwencji DNA tworzących tzw. indywidualny polimorfizm charakteryzujący indywidualnego człowieka. Różnice na poziomie sekwencji DNA są znacznie większe,

jeśli porównujemy DNA mężczyzny do DNA kobiety. Wynika to z różnic długości pomiędzy chromosomem X kobiety, stanowiącym 3% genomu diploidalnego (wielkość 160 Mb), w porównaniu do przeciętnej wielkości chromosomu Y, stanowiącego 1% genomu diploidalnego (wielkość 60 Mb) (Collins i wsp. 1998). Różnice w jakości informacji genetycznej obecne w chromosomach płci X i Y, tkwiące też w różnicach zawartych w nich genów i pełniących

Seksom – czynniki determinujące różnice płci u człowieka 103

przez nich funkcjach oraz odmiennych czynnikach kształtujących poszczególne typy fenotypu, wyznaczają dimorfizm płci u człowieka. Geny – nośniki informacji genetycznej pisanej sekwencją nukleotydową DNA – otulone są przez białka regulujące czas i dostęp do odczytu ich informacji. Po wykonanej przez nie pracy w stadium interfazy komórki, zapakowane są w chromosomach, które przenoszą je z pokolenia na pokolenie dzielących się komórek. Chromosomy są to podłużne twory z przewężeniem w środku utworzonym przez tzw. centromer, który dzieli je na ramiona krótkie i długie i kiedy jest podłączony do nitek wrzecionka kariokinetycznego jest przeciągany wraz z ramionami chromosomów do biegunów komórki podczas jej cyklu podziałowego. Chromosomy można zobaczyć na preparatach pod mikroskopem świetlnym po odpowiednim ich zabarwieniu w charakterystyczne poprzeczne prążki. Chromosomy, stanowiąc tzw. kariotyp, u człowieka tworzą 23 pary, w tym 22 pary należą do chromosomów autosomowych i są to pary homologiczne, czyli odpowiadające sobie kształtem, morfologią i podobieństwem sekwencji zawartego w nich DNA i są takie same u mężczyzny, jak i kobiety. Jedna para, nazywana parą chromosomów płci, jest różna. W kariotypie kobiety obserwujemy obecność dwóch chromosomów X, które tworzą również parę morfologicznie homologiczną. U mężczyzny obserwujemy pojedynczy chromosom X tworzący heterologiczną parę z różniącym się znacznie swym kształtem i wielkością chromosomem Y. Chromosomy XX lub XY wyznaczają płeć pojedynczej komórki ludzkiej, która dzieląc się, przekazuje je z pokolenia na pokolenie komórek. Powielany materiał tych chromosomów sprawia, że tkanki i narządy całego organizmu od początku istnienia indywidualnej osoby ludzkiej w każdej jej fazie

104 Alina M idro

rozwojowej posiadają albo chromosomy XX, albo parę chromosomu X i chromosomu Y (Ferenc i wsp. 2012).

Obecność dwóch chromosomów X u kobiety i heterologicznej

pary chromosomu X z chromosomem Y u mężczyzny są tym samym pierwotną determinantą zróżnicowania płci u człowieka, który w wieku dorosłym będzie zdolny do produkcji komórek rozrodczych męskich lub żeńskich w zależności od przynależności do określonej płci (Straface i wsp. 2012).

Różnice płci człowieka są kształtowane od momentu poczęcia

Odrębność cech różnicujących fenotyp morfologiczny i behawioralny kobiety i mężczyzny jednocześnie wpisuje się w komplementarność tych cech w realizacji możliwości przekazywania potomstwu swojego dziedzictwa w zakresie zapisu informacji genetycznej. Przystosowane do tego są możliwości wytwarzania plemników przez organizm męski lub komórek jajowych tworzonych przez organizm kobiecy oraz ukształtowanie dróg wyprowadzających plemniki z organizmu męskiego i dróg ich dotarcia na poziomie organizmu kobiety. Kształtowanie organizmu kobiecego zapewniające możliwości prokreacji poprzez spotkanie komórki jajowej z plemnikiem, a potem zabezpieczenie prawidłowych warunków rozwoju dziecka w organizmie matki i jego narodzin, wpisuje się w program tworzenia cech różnicujących płęć męską i żeńską organizmów i jednocześnie kreowanie ich komplementarności morfologicznej i fizjologicznej.

Wytworzony przez organizm mężczyzny jeden plemnik spośród tysięcy wprowadzonych do dróg rodnych kobiety, po przejściu

Seksom – czynniki determinujące różnice płci u człowieka 10

szeregu przemian i przygotowań, odnajduje przeznaczoną mu komórkę jajową, aby wprowadzić tam swój materiał genetyczny, jeśli będzie mógł się połączyć z jej materiałem genetycznym schowanym w nici chromatynowej żeńskiej komórki jajowej. Podstawą molekularną tego połączenia plemnika z komórką jajową jest reakcja białka będącego produktem genu *ISUMO1* z białkiem kobiecym CD9 (Okabe 2013). W zależności od tego, czy wprowadzona nić chromatynowa plemnika zawiera materiał chromosomu Y, czy też materiał chromosomu X, będzie zależała płeć poczętego dziecka i kształtowanie się przynależnego jej cech – fenotypu (np. wyglądu, zachowania, funkcji). Wykształcanie się cech fenotypu morfologicznego człowieka, jak i jego fenotypu behawioralnego, czyli zachowania, rozpoczyna się kaskadą zmian molekularnych, dokonujących się zaraz po wnikięciu plemnika do komórki jajowej. Ekspresja genów pochodzących z chromosomów płci jest odmienna dla męskiej płci i odmienna dla płci żeńskiej i dlatego już na tym etapie

można mówić o specyficznych różnicach organizmu w zależności od płci. Równoległe zachodzą dynamiczne zmiany uwarunkowane współdziałaniem aktywnych genów i czynników regulujących ich odczyt, czyli ekspresję, uwzględniające dimorfizm płciowy. Inne są regulatory z uwagi na obecność genów chromosomu Y, inne przy jego braku (Skaletsky i wsp. 2003). Dimorfizm płci mózgu również jest determinowany przez geny położone głównie na chromosomach płci. Różnice ich funkcjonowania mogą odbywać się albo poprzez bezpośrednie działanie produktów genów różnicujących komórki mózgowe charakterystyczne dla płci męskiej (Mozhui i wsp. 2012), albo poprzez pośrednie działanie na gonady różnicujące wydzielanie hormonów oddziałujących potem na mózg (Federman 2006).

106 Alina M idro

Dotychczas uważano, że podstawowym ukierunkowaniem zmian molekularnych prowadzących do wyróżnienia cech płci męskiej jest zróżnicowanie gonad jako konsekwencja procesów rozpoczynających się poprzez uaktywnienie się aktywności genu *SRY*, położonego w obrębie krótkiego ramienia chromosomu Y. Jest to istotny proces prowadzący do ukształtowania się gonady męskiej produkującej testosteron, a potem tworzenia się wewnętrznych i zewnętrznych narządów płci decydujących o płci metrykalnej (Midro 1999). Jest to niewątpliwie ważny proces, ale jak się okazuje, nie jedyny i nie najwcześniejszy w kształtowaniu się cech różnicujących obie płcie. Dimorfizmu płci człowieka nie można zawęzić jedynie do określenia jego różnic na poziomie gonad (płci gonadalnej) i genitaliów (płci metrykalnej), czy stosując kryterium płci hormonalnej (van Nas i wsp. 2009).

Jak podaje Arthur Arnold, autor nowej propozycji koncepcji determinacji i różnicowania płci, istnieją geny i inne czynniki kodujące związane z chromosomami płci, które wcześniej niż gen *SRY* uruchamiają swą aktywność, inicjując kaskadę istotnych zmian molekularnych. Między innymi tworzą się współpracujące ze sobą szlaki sygnałowe, które poprzez działania synergistyczne albo antagonistyczne wpływają na tworzenie się cech różnicujących obie płcie. Zróżnicowany zestaw pierwotnych czynników obecnych już w zygocie po zapłodnieniu inicjuje wówczas wiele odmiennych procesów molekularnych, prowadzących do ukształtowania się odrębnych cech fenotypu płci istoty ludzkiej i specyficznych dla danej płci. Odbywa się to, jeszcze zanim zróżnicują się pierwotne gonady,

co zostało podsumowane przez wspomnianego autora w pracy przeglądowej (Arnold 2012). Jak podkreśla ten autor, pierwotne różnice

Seksom – czynniki determinujące różnice płci u człowieka 107

tkwiące w liczbie i rodzaju chromosomów płci wskazują kierunek przemian, do których włączają się potem także geny i ich produkty pochodzące nawet z chromosomów autosomowych. Pierwotne więc różnice w ekspresji genów pochodzących z chromosomu X i/ lub Y na etapie zygoty są kluczowym momentem determinującym przynależność do płci. Badanie konsekwencji aktywności wielu genów z chromosomu X, jak i nowo poznanych genów specyficznych dla płci męskiej na chromosomie Y pozwala na lepsze zrozumienie istotnych różnic fenotypowych w zależności od płci na poziomie ich budowy anatomicznej, fizjologii, sposobów zachowania oraz odmiennych predyspozycji do występowania określonych chorób (np. autyzm, depresja, schizofrenia). Ich poznawanie w warunkach choroby będzie mogło otwierać drogę do interwencji farmakologicznych regulujących odpowiednie szlaki sygnałowe białek zaangażowanych w realizację poszczególnych funkcji w zależności od płci (Arnold i wsp. 2012).

Wyłaniający się w rozwoju fenotyp poszczególnych tkanek i narządów może być wynikiem kumulacji efektów funkcjonowania złożonych reakcji na poziomie molekularnym. Geny i ich produkty sterują swoją ekspresją, kontrolując siebie nawzajem. Różnice w ekspresji genów i ich różnej aktywności w relacji z czynnikami, np. hormonalnymi, powodują odmienny wzorzec ekspresji, skutkujący odmiennością budowy i funkcjonowania tkanek oraz narządów w zależności od płci.

108 Alina M idro

Regulacje epigenetyczne odczytu informacji genetycznej w zależności od płci

Materiał genetyczny wprowadzany do komórki jajowej nie jest równoważny tylko z powodu różnic w zawartości informacji genetycznej chromosomów płci X i Y. Okazuje się, że genom posiada swoiste oprogramowanie zwane epigenomem („nadgenomem”) i jest ono zróżnicowane w zależności od płci. Epigenetyczne czynniki regulują procesy, decydujące, które geny (odcinki genomu) i w jakim czasie będą udostępniać do odczytu zawartą w nich informację genetyczną. Sposób zarządzania kolejnością odczytywania informacji genetycznej poszczególnych genów, czyli ich aktywność bądź ekspresja, jest wpisywany na początku programu rozwojowego człowieka w formę

organizacji chromatyny i rodzaju znakowania genów – wybranych fragmentów DNA do odczytu. Ponadto oprogramowanie części genów może wykazywać różnice w zależności od pochodzenia rodzicielskiego, inaczej będzie ono wyglądało na chromosomie ojcowskim, a inaczej na chromosomie matczynym. Są to tzw. geny podlegające piętnowaniu (imprintingowi), wykazujące zróżnicowaną ekspresję zależnie od płci (Olszewska i wsp. 2010, Midro A 2014).

Po wnikięciu materiału genetycznego plemnika do komórki jajowej następuje jego reprogramowanie epigenetyczne w okresie, zanim zarodek dotrze do macicy, czyli w tzw. okresie preimplantacji. Obserwuje się aktywną demetylację genomu ojcowskiego i pasywną matczynego genomu chronioną przez gen matczyny *DPPA3* w zygocie, a następnie przez geny *ZFP57*, *TRIM28* i *DNMT1* podczas dalszych podziałów komórek zarodka przed implantacją (Denomme i Mann 2013).

Seksom – czynniki determinujące różnice płci u czło wieka 109

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 i wsp. 2012, 2013). Jeśli model powstawania homoseksualizmu na tej drodze okaże się uzasadniony, otworzy to drogę do jego terapii i sugerowanie jej potrzeby, jak uważano przed laty, zwłaszcza że w niektórych przypadkach wybrane formy psychoterapii już okazały się skuteczne. Istnieje coraz więcej danych wskazujących, że oddziaływania psychoterapeutyczne na osobowość człowieka dokonują się poprzez mechanizm zmian znakowania epigenetycznego na terenie mózgowia.

Rola genów chromosomu X i jego inaktywacji w kształtowaniu się różnic płci

W organizmie żeńskim, na poziomie wczesnego rozwoju, zaobserwowano znacznie podwyższoną ekspresję różnych genów z chromosomu X w związku z podwojeniem jego liczby w stosunku do pojedynczego chromosomu X obecnego w organizmie u mężczyzny. Aktywność

tych genów jest widoczna do czasu epigenetycznego zahamowania aktywności jednego z chromosomów X w fazie późnej blastocysty

110 Alina M idro

przez funkcjonowanie uaktywnionego genu *XIST* produkującego niekodujący RNA zdolny do wygaszenia ekspresji wielu genów chromosomu X. Ta forma inaktywacji jednego z chromosomów X w sposób klonalny jest zachowana przez następne podziały komórkowe w toku rozwoju. Należy dodać, że aktywność genu *XIST* dotyczy wyłącznie płci żeńskiej. Uważa się, że inicjacja i utrzymanie inaktywacji jednego z chromosomów X odbywa się w celu wyrównania różnic w ekspresji tych genów u kobiety w porównaniu do mężczyzny. Podaje się (Payer i wsp. 2011), że około 14% tych genów nie podlega działaniu blokowania przez produkt genu *XIST*, a dodatkowo 10% genów wykazuje zmienność w podleganiu lub unikaniu inaktywacji na chromosomie z aktywnym genem *XIST* (przegląd: Morey i Avner 2011). Liczba, rodzaj genów oraz czas ich działania mogą mieć znaczenie w kształtowaniu się różnic płci, jak też indywidualnych cech danego człowieka (Carrel i Willard 2005), zwłaszcza że utworzona heterochromatyna w wyniku inaktywacji ma swoiste możliwości regulowania funkcji genów zarówno pochodnych z chromosomu X, jak i z autosomów (Arnold 2012). Pofałdowanie nici chromatynowej, zawierającej nawiniętą helisę DNA na kulki białkowe tworzące nukleosomy, nie jest przypadkowe i podlega różnym regulacjom w czasie rozwoju i funkcjonowania organizmu (Wijchers i Festenstein i 2011). Stanowi to istotny element regulacji procesu zarówno inaktywacji chromosomu X, jak i kontroli innych genów związanych z kształtowaniem się różnic fenotypowych w zależności od płci (Deng i wsp. 2011). Demetylacja regionów zinaktywowanego chromosomu X jako jeden z mechanizmów epigenetycznych może być powodem zależnych od tego odmiennych predyspozycji zachorowalności kobiet na poszczególne schorzenia, u podłoża których są predyspozycje genetyczne. Przykładem może być zachorowalność na toczeń, gdyż właśnie kobiety, a nie mężczyźni (chyba że są to osoby z zespołem Klinefeltera z kariotypem XXY), demonstrują zwiększoną ekspresję genów sprzężonych z chromosomem X, prawdopodobnie wskutek wspomnianej demetylacji (Hewagama i wsp. 2013). Z reguły mozaikowość inaktywacji ojcowskiego, bądź matczynego, chromosomu X zachodzi w proporcji 1:1, jednak z różnych powodów ta proporcja może ulec zmianie (Panasiuk 2001).

Seksom – czynniki determinujące różnice płci u czło wieka 111

Zakres proporcji inaktywacji chromosomu X pochodzenia matczynego w stosunku do ojcowskiego może być zmienny w zależności od rodzaju tkanki. W warunkach patologicznych obserwowano taką zmianę ograniczoną do limfocytów B u kobiet będących nosicielkami genu agammaglobulinemii. Podobnie było u kobiet nosierek zespołu Wiskotta-Aldricha, gdy nieprzypadkowość inaktywacji X była ograniczona wyłącznie do komórek układu krwiotwórczego (Hewagama i wsp. 2013). Jak wynika z badań Ozbalkan i wsp. 2005, ukierunkowana inaktywacja chromosomu X w zależności od jego pochodzenia może być powodem również innej poważnej choroby układu immunologicznego, jaką jest twardzina układowa.

Płeć a choroby

Różnice w częstości występowania chorób w zależności od płci są bardziej powszechne, niż można było przypuszczać. Ich znajomość może mieć znaczący, jeszcze często niedoceniany wpływ na wyniki i efektywność terapii w codziennej praktyce lekarskiej, zważywszy na różnicujący wpływ na zdrowie kobiet i mężczyzn różnych czynników

112 Alina M idro

zewnętrznych i zdeterminowanych reaktywnością ich odrębnego genomu i epigenomu. Dotyczy to nie tylko problemu płodności i występowania wad rozwojowych, ale także obejmuje choroby układu krążenia, choroby układu oddechowego, gastroenterologii i hepatologii, endokrynologii, hematologii, neurologii i wspomnianych już chorób autoimmunologicznych. Każda komórka wyróżnia się odmienną płcią, ma dwa chromosomy X dla płci żeńskiej albo X i Y dla płci męskiej, których odmiennie geny są odczytywane podczas realizacji zadań danej komórki w organizmie. Przekłada się to na zależne od płci różnice w reakcji na leki i ich metabolizm. Warianty polimorficzne, czyli cechy wpływające na odmienną danego genu, jakby odmienną niemutacyjną budowę, są wykorzystywane w medycynie spersonalizowanej jako czynnik prognostyczny co do wielkości ryzyka zachorowania na pewne schorzenia. Okazuje się, że mają inne wartości u kobiet w porównaniu do mężczyzn, co jest kolejnym argumentem za wpływem płci na występowanie i przebieg chorób. Aktualnie zgromadzonych jest wystarczająco dużo baz danych, które wskazują, że płeć pozostaje niezależnym czynnikiem ryzyka występowania poszczególnych chorób, tak jak pochodzenie etniczne, wiek, choroby współistniejące i inne oceniane czynniki ryzyka, opracowywane dla określenia zagrożeń zachorowania dla

poszczególnych osób.

Podsumowanie

Geny, których odczyt, procesy ekspresji i tworzenie określonych białek służą formowaniu szlaków sygnałowych w czasie całego rozwoju

– czynniki determinujące różnice płci u człowieka

życia, różnicujące organizm kobiecy i męski i ich charakterystyczny sposób zachowania, a także predysponują do odmiennej częstości występowania różnych schorzeń, tworzą elementy seksomu. Składa się nań także ich oprogramowanie epigenetyczne wpływające na odczyt tych genów i pozostające w określonych warunkach pod wpływem działania czynników środowiskowych.

Dalsze poznawanie czynników seksomu będzie miało na celu scharakteryzowanie kolejnych genów i ich wzajemnych relacji kształtujących różnice rozwoju i powstawania odrębnych cech fenotypu przynależnych osobom płci męskiej albo żeńskiej w celu podejmowania działań terapeutycznych w związku z odrębnymi ich predyspozycjami do różnych chorób i zaburzeń, niezależnie od społecznego wymiaru potrzeby znajomości mechanizmów naturalnych dróg kształtowania się tożsamości płci męskiej bądź żeńskiej osoby ludzkiej.

Bibliografia

Arnold A.P. (2012). *The end of gonad-centric sex determination in mammals*. Trends Genet 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 2012;(214):67-88.

Arnold A.P., Lusi A.J. (2012) *Understanding the sexome: Measuring and reporting sex differences in gene systems*. Endocrinology 153: 2551–2555

Arnold A.P. (2014) *Conceptual frameworks and mouse models for studying sex differences in physiology and disease: Why compensation changes the game*. Exp. Neurol 277: 1-11.

114 Alina M idro

Carrel L, Willard HF. 2005. *X-inactivation profile reveals extensive variability in X-linked gene expression in females*. Nature 435: 924–927.

Collins F.S., Patrinos A, Jordan E, Chakravarti A, Gesteland R, Walters L., *New goals for the U.S. Human Genome Project: 1998-2003*. Scien 1998; 282:682-689

Deng X., Berletch J.B., Nguyen D.K., Disteche C.M. (2014). *X chromosome regulation: diverse patterns in development, tissues and disease*. Nat Rev Genet 15(6):367-378.

Denomme M.M., Mann M.R. 2013. *Maternal control of genomic imprint maintenance*. Reprod Biomed Online 27(6):629-36.

Federman D.D. 2006. *The biology of human sex differences*. N Engl J Med 6;354(14):1507-1514.

Ferenc T., Mordalska A., Bratkowska W. (2011). *Cytogenetyka* (rozdz. 18), [w:] G. Drewa, T. Ferenc (red.). *Genetyka medyczna*. Wrocław: Elsevier Urban & Partner 2011, wyd. 1, s. 431-476.

Hewagama A., Gorelik G., Patel D., Liyanarachchi P., McCune W.J., Somers E., Gonzalez-Rivera T., Strickland F., Richardson B. (2013). *Overexpression of X-linked genes in T cells from women with lupus*. J Autoimmun 5:60-71.

Midro A.T. (1999). *Chłopiec czy dziewczynka? Rola genu SRY w determinacji płci*. Biuletyn Suwalskiego Towarzystwa Ginekologicznego 32:16-26.

Midro A.T. (2014) *Genetyczne i epigenetyczne uwarunkowania płci człowieka* <http://ekai.pl/wydarzenia/polska/x75017/> [dostęp: 15.07.2014].

Morey C., Avner P. (2011). *The Demoiselle of X-Inactivation: 50 Years Old and As Trendy and Mesmerising As Ever*. PLoS Genet 7(7): e1002212.

Mozhui K., Lu L., Armstrong W.E., Williams R.W. (2012). *Sex-specific modulation of gene expression networks in murine hypothalamus*. Front Neurosci 11;6:63.

Okabe M. (2013). *The cell biology of mammalian fertilization*. Development 140(22):4471-4479.

Olszewska M., Kurpisz M. (2010). *Metylacja i jej rola regulacyjna wobec rodzicielskiego piętna genomowego*. Postepy Hig Med Dosw 64:642-664.

Ozbalkan Z., Bağışlar S., Kiraz S., Akyerli C.B., Ozer H.T.E., Yavuz S., Birlik A.M., Calgüneri M., Özçelik T. (2005). *Skewed X chromosome inactivation in blood cells of women with scleroderma*. Arthritis Rheum 5:1564-1570.

Panasiuk B. (2001). *Ocena inaktywacji chromosomu X ze zmianami strukturalnymi u kobiet*. Post Hig Med Dosw 55(4):565-586.

Seksom – czynniki determinujące różnice płci u czło wieka 115

Payer B., Lee J.T., Namekawa S.H. (2011). *X-inactivation and X-reactivation: epigenetic hallmarks of mammalian reproduction and pluripotent stem cells*. Hum Genet 130(2):265-280.

Rice W.R., Friberg U., Gavrilets S. (2012). *Homosexuality as a consequence of epigenetically canalized sexual development*. Q Rev Biol 87(4):343-368.

Rice W.R., Friberg U., Gavrilets S. 2013. *Homosexuality via canalized sexual development: a testing protocol for a new epigenetic model*. Bioessays 35(9):764-770.

Skaletsky H., Kuroda-Kawaguchi T., Minx P.J., Cordum H.S., Hillier L., Brown L.G., Repping S., Pyntikova T., Ali J., Bieri T., Chinwalla A., Delehaunty A., Delehaunty K., Du H, Fewell G., Fulton L., Fulton R., Graves T., Hou S.F., Latrielle P., Leonard S., Mardis E., Maupin R., McPherson J., Miner T., Nash W., Nguyen C., Ozersky P., Pepin K., Rock S., Rohlfling T., Scott K., Schultz B., Strong C., Tin-Wollam A., Yang S.P., Waterston R.H., Wilson R.K., Rozen S., Page D.C. (2003). *The male-specific region of the human Y chromosome is a mosaic of discrete sequence classes*. Nature 19;423(6942):825-837.

Straface E., Gambardella 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.

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., Lusk A.J. (2009). *Elucidating the role of gonadal hormones in sexually dimorphic gene coexpression networks*. *Endocrinology* 150(3):1235-1249.

Wijchers PJ, Festenstein RJ. 2011. *Epigenetic regulation of autosomal gene expression by sex chromosomes*. *Trends Genet* 5:132–140.

Przypisy

¹ Artykuł ten jest zmienioną wersją mojej pracy *Seksom w kształtowaniu różnic płciowych u człowieka*, opublikowanej w „*Studium Vilnense*” 2015, vol. 12, s. 81-85.