

# Biomedyczne aspekty kształtowania płci somatycznej. Znaczenie prenatalnego okresu życia

Biomedical aspects of the development of somatic sex.  
The importance of the prenatal development period

## Abstract

*Human sexuality affects many biological, psychological and social aspects. It is connected with gender identity, procreation, experiencing and giving pleasure. From a biological perspective sexual activity is essential for reproduction and its original purpose was to maintain the human species.*

*The article presents the genetic basis of sex determination, differentiation of germ line cells, development of gonads as well as internal and external genital organs, significant for the development of gender identity and propagation. Several factors determining and disrupting proper development of human sex were presented in this article.*

**Keywords:** *Biomedical aspects of the development of somatic sex, somatic sex, prenatal period.*

## Abstrakt

*Seksualność człowieka dotyczy wielu aspektów biologicznych, psychicznych oraz społecznych. Wiąże się z poczuciem tożsamości płciowej, prokreacją, doznawaniem i dawaniem rozkoszy. Z biologicznego punktu widzenia aktywność seksualna jest niezbędna do rozmnażania i jej pierwotnym celem było utrzymanie gatunku.*

*W artykule przedstawiono zatem istotne dla kształtowania tożsamości płciowej oraz rozrodu, genetyczne podstawy determinacji płci, różnicowanie komórek linii płciowej, rozwój gonad, wewnętrznych i zewnętrznych narządów płciowych oraz czynniki determinujące i zaburzające prawidłowy rozwój płci ludzkiej.*

**Słowa kluczowe:** *Biomedyczne aspekty kształtowania płci, płeć somatyczna, prenatalny okres życia.*

## Wstęp

Seksualność człowieka dotyczy wielu aspektów, które ściśle wiążą się z poczuciem tożsamości płciowej, prokreacją, doznawaniem i dawaniem rozkoszy (Wielki leksykon zdrowia i medycyny. Tom 4, 2002, 305; Wielka encyklopedia medyczna 2011, 99). Z biologicznego punktu widzenia aktywność seksualna jest niezbędna do rozmnażania i jej pierwotnym celem było utrzymanie gatunku (Bankroft 2011, 22; Wolański 2005, 346; Sparks 2001, 12; Medina 2003, 53). Jednak cel ten, niewątpliwie istotny u zwierząt, ma mniejsze znaczenie w przypadku (zwłaszcza współczesnej) seksualności ludzkiej, której celem jest także umacnianie więzi z drugim, bliskim nam człowiekiem. Niemniej, by rozród miał miejsce, wymagane jest nie tylko posiadanie gamet, czy odpowiednio zbudowanego aparatu rozrodczego u obu płci, ale i podejmowanie adekwatnych ku temu zachowań seksualnych.

Seksualności człowieka można przypisać dwie cechy: stałość (choć nie statyczność) i zmienność. Stałość oznacza, że seksualność jest atrybutem każdego człowieka oraz że pozostaje pod wpływem określonych czynników. Zmienność zaś – że podlega ona zmianom w cyklu życia i że dokonuje się etapami, przy czym etap wcześniejszy stanowi podstawę (a najczęściej i warunek) stadium późniejszego. Co więcej, każda zmiana może wpływać na seksualność osobnika w sposób pozytywny lub negatywny. Warto w tym miejscu wspomnieć także i o tym, że wielu specjalistów podkreśla, iż rozwój seksualny od samego początku u dziewczynek i chłopców biegnie odrębnym nurtem (Lew-Starowicz, Skrzypulec 2010, 85–86).

Seksualność rozwija się zatem na skutek interakcji wielu czynników biologicznych, psychologicznych, społecznych, kulturowych, religijnych. Jest pojęciem interdyscyplinarnym i stanowi przedmiot zainteresowania wielu różnych dziedzin nauki. Co ważne, mimo tak ogromnego zainteresowania i wciąż wzrastającej liczby badań, jej kształtowanie nadal nie do końca zostało wyjaśnione. Być może wynika to z tego, że podstawę analiz stanowią najczęściej badania (w tym eksperymenty) prowadzone na zwierzętach, które nie zawsze mogą być generalizowane na populację ludzką, oraz obserwacje (i badania) dotyczące ludzi o nieprawidłowym rozwoju seksualnym (chodzi tu zwłaszcza o analizy mutacji w kolejnych pokoleniach obarczonych nim osób, a ponieważ te obniżają liczbę potomstwa lub powodują całkowitą niepłodność, prowadzone badania obciążone są pewnymi trudnościami) (Jura, Klag 2005, s. 276).

Seksualność jest także jednym z istotnych elementów oddziałujących na codzienne funkcjonowanie człowieka i choć nie ma powszechnie przyjętej definicji, wydaje się, że jest ona obecnie nadrzędnym terminem wobec takich pojęć jak, chociażby płeć, seks czy orientacja seksualna (Lew-Starowicz, Skrzypulec 2010, 25–26). Interesująca nas płeć człowieka i związana z nią tożsamość płciowa może być rozpatrywana w trzech płaszczyznach: biologicznej, psychicznej i społeczno-kulturowej. W kontekście biologicznym dotyczy genetycznych, anatomicznych i fizjologicznych cech pozwalających zakwalifikować jednostkę jako mężczyznę lub kobietę, a w przypadku zaburzeń rozwojowych jako hermafrodytę lub osobnika interseksualnego. W kontekście psychicznym rozumiana jest ona jako wewnętrzne, psychiczne poczucie przynależności do danej płci niezależnie od posiadanej płci biologicznej. W tym przypadku możemy mówić o tożsamości (identyfikacji) płciowej kobiecej, męskiej bądź androgynicznej (obupłciowej). Płeć w kontekście społeczno-kulturowym odnosi się do przypisywanych jednostce przez społeczeństwo aspektów męskości i kobiecości, jest bardzo szeroka i uwarunkowana wieloczynnikowo – bywa zależna od panujących w danym okresie standardów, środowiska społecznego, przekazu międzypokoleniowego czy mody. We współczesnym ujęciu ten rodzaj płci rozumiany jest dynamicznie i wielowymiarowo (Tamże, 94–95).

Ze względu na podjęty temat, w artykule niniejszym płeć rozpatrywana będzie jedynie w płaszczyźnie biologicznej, zwłaszcza w kontekście biomedycznych aspektów kształtowania płci somatycznej, z pominięciem płci psychicznej czy społeczno-kulturowej.

## 1. Genetyczne podstawy determinacji płci

Płeć genetyczna, a w prawidłowych warunkach rozwoju również somatyczna i psychiczna, zostaje określona w chwili połączenia się męskiej komórki rozrodczej z żeńską. Każda komórka ludzkiego ciała składa się bowiem z 23 par chromosomów – 22 par chromosomów somatycznych i 1 pary chromosomów płciowych. U kobiety chromosomy płciowe to dwa chromosomy typu X (genotyp żeński – XX), u mężczyzny jeden chromosom X i jeden Y (genotyp męski – XY). Uznanie jednak, że płeć jest genetycznie zaprogramowana już w chwili zapłodnienia, jest dużym uproszczeniem. W rzeczywistości genetycznie jest tylko zaprogramowany proces tworzenia gruczołów płciowych (gonad – jajnika i jądra) oraz komórek somatycznych. Przy czym to owe gonady decydują o dalszym rozwoju psychoseksualnym (oczywiście mówimy tu o sytuacji rozwoju prawidłowego).

Proces determinacji płci oraz związane z nim kształtowanie cech płciowych obejmuje trzy podstawowe etapy, stanowiące ściśle powiązany układ hierarchiczny. Rozpoczyna się on od (1) pojawienia się czynnika (sygnału wywoławczego), działającego jak przełącznik i kierującego rozwój „torem męskim lub żeńskim”. Kolejnym elementem jest (2) pojawienie się kaskady genów regulatorowych, gdzie każdy uruchamia pojawienie się następnych, a te z kolei (3) aktywują geny odpowiedzialne za tworzenie gonad oraz drugorzędne cechy płciowe (Jura, Klag 2005, 274).

U ludzi tym specyficznym czynnikiem wywoławczym jest obecność chromosomu Y (lub jego fragmentu zawierającego geny determinujące płć męską). Co do znaczenia chromosomu X wyniki badań nie są jednoznaczne. Z jednej strony wydaje się bowiem, że nie ma on znaczenia z powodu istnienia tzw. płci podstawowej (predyspozycji do rozwoju osobnika w kierunku żeńskim) (Bankroft 2011, 7), z drugiej, że pewne defekty w jego obrębie mogą spowodować rozwój jednostki w kierunku żeńskim mimo posiadanego męskiego genotypu XY (Kula, Słowikowska-Hilczner 2008, 12). Stwierdzono ponadto istnienie czynników determinujących płć również w chromosomach autosomalnych (Jura, Klag 2005, 283–284, 286).

Warto w tym miejscu wspomnieć, że chromosom X jest dużym chromosomem – stanowi około 5% genomu haploidalnego (pojedynczego) i zawiera od 3 do 4 tysięcy informacji (Lichtenberg-Kokoszka 2014, 52; Kozłowska 2005, 7). Natomiast chromosom Y jest jednym z najmniejszych chromosomów – stanowi 2–3% haploidalnego chromosomu, a jego DNA w większości składa się z wysoce powtarzalnych sekwencji i niewielu genów. W chromosomie Y zlokalizowano dotąd 30 genów, w tym 11 specyficznych dla płci męskiej (Jura, Klag 2005, 280; Styrna, Świtoński 2013, 50).

Jak łatwo zauważyć, osobniki płci żeńskiej posiadają dwa chromosomy X. Ponieważ mogłoby to spowodować, że białka kodowane przez geny na tymże chromosomie syntetyzowane byłyby w ilości dwukrotnie większej niż u osobników o płci męskiej, na bardzo wczesnym etapie rozwoju zarodka pojawia się proces kondensacji i inaktywacji jednego z chromosomów X. Nieaktywny chromosom przyjmuje postać grudki chromatyny (określanej mianem ciała Barra, ciała X lub chromatyny płciowej). Nie podlega on transkrypcji i replikowany jest później niż w innych chromosomach. Przy czym w komórkach trofoektodermy (zewnątrzna warstwa komórek blastocysty, mająca podstawowe znaczenie dla implantacji) i endodermy presumptywnej (z której powstaną związane z nią określone tkanki i narządy) inaktywowany jest chromosom X pochodzący od ojca, natomiast w pozostałych komórkach zarodka proces ten przebiega losowo. Komórki osobnika płci żeńskiej, stanowią zatem mozaikę komórek, w których

występuje przewaga matczynego lub ojcowskiego chromosomu X (Jura, Klag 2005, 180–181).

U osobnika genetycznie męskiego, w czasie tworzenia gamet, w trakcie procesu mejozy, chromosomy X i Y koniugują ze sobą i dochodzi do rekombinacji w obrębie krótkiego, końcowego odcinka homologicznego (region pseudoautosomalny – PAR). Sekwencje znajdujące się w tym odcinku dziedziczą się jak geny autosomalne, natomiast te, leżące poza jego obrębem, przekazywane są z ojca na jego męskie potomstwo. W tym właśnie obszarze znajdują się także geny decydujące o determinacji płci męskiej oraz o prawidłowym przebiegu spermatogenezy (Kozłowska 2005, 7; Jura, Klag 2005, 280).

U człowieka wykryto różne zespoły wynikające z zaburzenia liczby chromosomów płci. Do najbardziej znanych należy zespół Jakobsa (XYY), zespół Klinefeltera (XXY), zespół „Superfemale” (XXX), zespół Turnera (X0) oraz mozaicyzm typu X0/XYY czy X0/XY. W przypadku mozaicyzmu zarodek już w stadium blastocysty posiada oba rodzaje komórek w wyniku czego, tworzy się organizm interseksualny (Sieradzan 2009, 110–114).

## 2. Różnicowanie komórek linii płciowej

Kiedy tylko z masy komórek zaczyna się wyłaniać zarodek, nowe komórki, nietknięte żadnymi pomyłkami kopiowania, zostają zarezerwowane do późniejszej produkcji gamet<sup>1</sup>. Komórki linii płciowej<sup>2</sup>, dają początek gametom, pozostałe – podlegające niezliczonym podziałom i przekształceniom w komórki somatyczne, dadzą początek komórkom reszty ciała. U wielu zwierząt oraz ludzi komórki somatyczne i płciowe oddzielają się na bardzo wczesnym etapie rozwoju (najczęściej ma to miejsce w czasie bruzdkowania i gastrulacji), po czym komórki somatyczne nie mogą już różnicować się w komórki płciowe. Tworzenie się linii płciowej u ssaków determinowane jest przez oddziaływania indukcyjne kontrolowane przez geny zygotyczne (Twyman 2003, 147–149; Modliński, Gręda, Kęska, Ptak 2013, 11). Różnicowanie tych komórek wymaga bowiem uruchomienia serii nieodwracalnych procesów, a raz podjęta decyzja jest ostateczna.

Warto w tym miejscu zauważyć, że komórki linii płciowej powstają jeszcze przed ustaleniem się pozycji gonad. Same gonady powstają bowiem nieco póź-

<sup>1</sup> Prawdopodobnie dzieje się to na tak wczesnym etapie rozwoju, by uniknąć zagrożeń (mutacjami) wynikających ze starzenia się organizmu.

<sup>2</sup> Co ważne, linia płciowa (szlak płciowy) polega na przekazywaniu od osobnika do osobnika komórek płciowych, które zachowują pełny zestaw determinantów przez kolejne pokolenia (Jura, Klag 2005, 98).

niej i – co ważne – w pewnej odległości od źródła komórek prapłciowych. Muszą one zatem, zanim zaczną się różnicować w gamety, zostać przetransportowane do rozwijającej się gonady. Transport ten jest kombinacją ruchu biernego i aktywnej wędrówki, podczas której następuje seria podziałów. W związku z tym populacja komórek zasiedlających gonady jest znacznie większa od tej, która rozpoczęła wędrówkę.

Pierwotne komórki płciowe u obu osobników są zwykle nie do odróżnienia, a ich dalszy rozwój i różnicowanie uzależnione jest od rodzaju gonady, do której trafiają. U zarodka, (prawidłowej) genetycznej płci żeńskiej, diploidalne komórki płciowe, które przywędrowały do jajnika (w liczbie od 5 do 7 milionów), dzielą się kilka razy mitotycznie, przy czym większość z nich obumiera. Nieliczne (pozostałe przy życiu 50 000) podejmują podział mejotyczny jako oocyty I rzędu<sup>3</sup>. Na tym etapie (mejoza zatrzymuje się w stadium profazy I), pozostają aż do osiągnięcia przez organizm pełnej dojrzałości. Możemy je zatem określić jako niedojrzałe komórki jajowe, przy czym proces ich dojrzewania rozpoczyna się z chwilą rozpoczęcia pokwitania i co warto podkreślić – jest cykliczny (kolejny etap rozwoju pojedynczej komórki jajowej następuje w okresie okołouluacyjnym).

Diploidalne komórki płciowe wchodzące do jąder zarodka zatrzymywane są w cyklu mitotycznym aż do momentu urodzenia osobnika. Po porodzie, spermatogonia mnożą się, dając populację komórek macierzystych, które w toku dalszego, kilkietapowego cyklu rozwojowego przekształcają się w plemniki. Co ważne, w przeciwieństwie do rozwoju osobników płci żeńskiej, proces ten od okresu dojrzewania płciowego dzieje się w sposób ciągły.

Wydaje się zatem, że rozwój komórek linii płciowej zależy nie tylko od genotypu, ale również od otaczających je komórek somatycznych (Twyman 2003, 164–165). Środowisko jajnika pozwala bowiem komórkom płciowym podjąć mejozę, środowisko jądra powoduje natomiast zatrzymanie cyklu komórkowego przed jej rozpoczęciem.

Rozważając sytuacje mogące spowodować nieprawidłowości w różnicowaniu komórek linii płciowej, warto wspomnieć o dwu możliwościach<sup>4</sup>. Po pierwsze, gdyby komórki płciowe obu płci trafiły do tkanek somatycznych poza gonadą, stałyby się oocytami. Po drugie, jeśli zaś komórki płciowe wnikną do „niewłaściwej pod względem płci” gonady, nie wytwarzają dojrzałych gonad. Przy czym (2a) męskie komórki płciowe wprowadzone do jajnika przechodzą spermatogenezę, z czego

<sup>3</sup> Oocyty pierwszego rzędu u zarodka stanowią maksymalną liczbę komórek jajowych, którą osobnik może wytworzyć. Ich ilość w czasie porodu szacuje się na 300–500 tysięcy (Pschyrembel, Strauss, Patrie 1994, 716).

<sup>4</sup> Wnioski wyciągane podczas badań eksperymentalnych na zwierzętach.

wynika, że ich genotyp kieruje wczesną gametogenezą. (2b) Wprowadzenie żeńskiej komórki jajowej do jądra powoduje, że przechodzi ona spermatogenezę. Oznacza to, że istotne są zarówno sygnały pochodzące z gonady, jak i genotypu komórki płciowej, przy czym wydaje się, że środowisko jądra oraz genotyp męski komórki prapłciowej intensywniej wpływa na rozwój komórek rozrodczych (Twyman 2003, 165). Warto w tym miejscu jednak pamiętać, że w żadnym z omawianych przypadków nie dochodzi jednak do wytworzenia prawidłowych gamet.

### 3. Gonady

W rozwoju gonad (oraz pozostałych narządów układu płciowego) wyróżnia się dwa okresy: pierwszy, kiedy nie występują różnice morfologiczne i drugi, w którym proces różnicowania morfologicznego przebiega odmiennie u płci męskiej i żeńskiej.

Niezwykle istotne dla dalszego rozwoju gonady (i ewentualnie powstania nieprawidłowości w tym zakresie) jest to, że zarówno gonada męska, jak i żeńska powstają z komórek pochodzących z trzech źródeł: (1) mezotelialnego nabłonka pochodzenia mezodermalnego pokrywającego tylną ścianę jamy brzusznej ciała, (2) komórek mezenchymalnych leżących tuż pod tym nabłonkiem i (3) z pierwotnych komórek płciowych (Bartel 2002, 278).

W pierwszym, niezróżnicowanym okresie rozwoju gonad, w czwartym tygodniu życia poczętego dziecka, nabłonek mezotelialny, wyścielający przednią i przyśrodkową powierzchnię śródnicza, grubieje i razem z namnażającą się pod nim mezenchymą tworzy uwypuklenie – grzebień płciowy (gonadalny). Grzebień położone po obu stronach, wzdłuż linii środkowej zarodka (między śródniczem a kreską grzbietową jelita tylnego) wytwarzają palczaste wypustki wnikające do mezenchymy i pozostające w łączności z nabłonkiem pokrywającym. Są to pierwotne sznury płciowe. W tym stadium niezróżnicowana gonada zbudowana jest z zewnętrznej części korowej i wewnętrznej części rdzeniowej. Część korowa pierwotnej gonady powstaje z elementów nabłonka płciowego, wywodzącego się od nabłonka jamy ciała, natomiast część rdzenna z mezenchymy i elementów śródnicza.

Dalszy rozwój pierwotnej gonady zależy od zdeterminowania płci. U zarodków o genotypie żeńskim (XX) część korowa różnicuje się w jajnik, a część rdzenna zanika. Odwrotne zmiany następują u osobników o genotypie męskim (XY) – część rdzenna przekształca się w jądro, a część korowa zanika. Przy czym decydujący wpływ na różnicowanie się gonady w jądro ma antygen H-Y, wytwarzany przez komórki Sertoliego. Antygen ten związany jest z chromosomem Y

i występuje na powierzchni wszystkich komórek z tym chromosomem. A zatem w sytuacji braku chromosomu Y (genotyp żeński XX, czy zespół Turnera XO) pierwotna gonada kontynuuje swój rozwój w kierunku żeńskim (Bartel 2002, 278–281). W przypadku zniszczenia bądź uszkodzenia nadnercza listwa płciowa zanika i gonada nie wykształca się. W konsekwencji braku jądra pojawiają się nieprawidłowości w rozwoju wewnętrznych i zewnętrznych narządów płciowych oraz zaburzenia orientacji psychoseksualnej.

Co ważne, różnicowanie się gonady męskiej wyprzedza rozwój gonady żeńskiej. Już około 7 tygodnia, u prawidłowo rozwijającego się zarodka XY zaczynają powstawać sznury płciowe, a w 8 tygodniu widoczne są komórki Leydiga. W tym samym czasie z gonocytów (komórek prapłciowych) powstają spermatogonie. U prawidłowo rozwijających się osobników genetycznej płci żeńskiej nie można rozpoznać gonady przed upływem 10 tygodnia życia płodowego. Niewykształcenie się w 7 tygodniu sznurów płciowych nasuwa zatem przypuszczenie, że gonada będzie prawdopodobnie jajnikiem. Jednak dopiero w 10 tygodniu, kiedy nastąpi rozrost korowej, a zanik rdzennej części gonady, przypuszczenie to może zostać potwierdzone. Warto w tym miejscu wspomnieć, że zanik części rdzennej jajnika jest niecałkowity (powstają z niej komórki wewnętrzne i siatka jajnika), a z komórek śródmiąższowych mezenchymy powstają, produkujące androgeny, komórki wewnętrzne lub tekaluteinowe.

#### 4. Wewnętrzne narządy płciowe

W początkowej fazie rozwoju zarodka jego układ rozrodczy nie jest zróżnicowany. Zarówno zawiązki gonad, jak i wewnętrznych i zewnętrznych narządów płciowych mają możliwość różnicowania się w obu kierunkach. Dopiero określone „sygnały wywoławcze” i geny regulatorowe (zobacz punkt 1. Genetyczne podstawy determinacji płci) powodują, że następuje rozwój w kierunku męskim bądź żeńskim. Przy czym druga z wymienionych dróg przebiega niejako samorzutnie i z tego powodu jest określana mianem płci podstawowej (Bankroft 2011, 7; Styrna, Świtoński 2013, 53–57).

Do dalszego rozwoju konieczna jest obecność czynników transkrypcyjnych (działających jako regulatory ekspresji genów – aktywatory lub czynniki hamujące), które muszą zadziałać w odpowiednim czasie i ilości. Podczas pierwszych 6–10 tygodni rozwoju zarodka z pierwotnych listew płciowych pod wpływem takich czynników jak SF1, WT1 oraz LIM1, powstają sznury płciowe. W tym okresie formuje się także biopotencjalna pierwotna gonada, która może różnicować się w jajnik lub jądro (Lew-Starowicz, Skrzypulec 2010, 98–99).

Jak już wcześniej wspomniano, do rozwoju płci męskiej wymagane jest uruchomienie sygnału wywoławczego, pochodzącego z chromosomu Y. Czynnikiem decydującym o rozwoju jądra jest mieszczący się w krótkim ramieniu tego chromosomu (w pobliżu rejonu pseudoautosomalnego – PAR), gen TDF (*Testis Determining Factor*), a właściwie jego fragment określany mianem SRY (*Sex determining Region, Y*) (Kula, Słowikowska-Hilczer 2008, 9; Biologia. Jedność i różnorodność, 2008, 233–234; Fletcher, Hickey, Winter 2010, 221).

W czasie różnicowania gonady, w 7 tygodniu życia płodowego, gen SRY (w sytuacji prawidłowej u osobników płci męskiej) powoduje przekształcanie się komórek podporowych gonady w komórki Sertoliego (czego konsekwencją jest przekształcenie się gonady w jądro). Komórki te wytwarzają hormon antymüllerowski (określany jako AMH – *antymüllerian Hormone* lub MIS – *Müllerian Inhibiting Substance*), powodujący (w 12 tygodniu życia płodowego) zanik przewodów Müllera. Komórki steroidogenne przekształcają się w komórki Leydiga i rozpoczynają syntezę testosteronu, odpowiedzialnego za dalszy somatyczny (i psychospołeczny) rozwój osobnika w kierunku płci męskiej. W efekcie pojawienia się testosteronu następuje różnicowanie przewodów Wolffa w męskie gruczoły dodatkowe: najądrza i drogi wyprowadzające, proces maskulinizacji zewnętrznych narządów płciowych i reszty ciała. Dzięki obecności aktywnego enzymu 5- $\alpha$ -reduktazy dochodzi do konwersji testosteronu w dihydrotestosteron (DHT), niezbędny do pełnego wykształcenia zewnętrznych narządów płciowych. Komórki Sertoliego produkują także insulinopodobny czynnik wzrostu IGF (*Insulin-like Growth Factor-1*), który stymuluje ich różnicowanie, oraz inhibinę i aktywinę – substancje wpływające na mnożenie się i różnicowanie komórek rozrodczych przyszłej gonady męskiej (Jura, Klag 2005, 282).

W sytuacji prawidłowego rozwoju, u osobników płci żeńskiej, nieobecność chromosomu Y oraz związanego z nim genu SRY, powoduje, że gonada różnicuje się w jajnik. Komórki podporowe przekształcają się w komórki folikularne, a komórki steroidogenne stają się komórkami osłonki pęcherzyków jajnikowych, produkującymi estradiol. Brak hormonu MIS (*Müllerian Inhibiting Substance*) powoduje, że przewody Müllera przekształcają się w żeńskie drogi wyprowadzające: jajowody, macicę oraz sklepienie pochwy. W czasie dalszego rozwoju przewody Müllera łączą się ze sobą (i z zatoką moczowo-płciową) w jeden wspólny przewód maciczno-pochwowy. Około 16 tygodnia życia płodowego, w następstwie działania estrogenów (wytwarzanych w łożysku), przy równoczesnym braku działania androgenów, u prawidłowo rozwijającego się osobnika żeńskiego rozpoczyna się proces zanikania przewodów Wolffa. Wydaje się zatem, że steroidy płciowe jajnika nie mają wpływu na różnicowanie narządów płciowych u płodów żeńskich (Kula, Słowikowska-Hilczer 2008, 17).

Warto w tym miejscu wspomnieć i to, że współcześnie znana i poznawana jest coraz większa grupa genów, zbliżonych pod względem budowy do SRY. Należy wymienić tu chociażby gen SOX-3, zlokalizowany na chromosomie X, a wykazujący ekspresję zarówno w gonadzie męskiej, jak i żeńskiej w momencie ich różnicowania się, czy SOX-9 mieszczący się w chromosomie 17, a odgrywający, jak się zdaje, kluczową rolę w determinacji płci męskiej.

Wiele innych czynników (transkrypcyjnych i receptorów) odgrywa ważną rolę w kontroli rozwoju gonady i zawiązków układu moczowo-płciowego jeszcze przed jej zróżnicowaniem (np. FS1, WT1 oraz LIM1). Stwierdzono również istotne znaczenie genów znajdujących się na długim ramieniu chromosomu Y, zwanych AZF (*Azoospermia Factor*) dla spermatogenezy i w konsekwencji dla płodności męskiej (Jura, Klag 2005, 283–284, 286; *Biologia. Jedność i różnorodność* 2008, 233).

Prowadząc badania eksperymentalne na zwierzętach, stwierdzono, że po pierwsze, wprowadzenie do zarodków żeńskich (XX) fragmentu DNA, zawierającego lokus Sry<sup>5</sup>, powoduje dalszy rozwój w kierunku męskim, z widocznymi wyraźnie gonadami męskimi. Z powodu jednak obecności dwóch chromosomów XX osobniki te są nieplodne. Po drugie, nieprawidłowości takie stwierdzono również, analizując DNA osobników XX, wykazujących fenotypowo płć męską oraz osobników XY, u których na skutek utraty na chromosomie genu determinującego płć męską, pojawił się fenotyp żeński. Wysłunięto także przypuszczenie, że Sry koduje jedynie białka inicjujące różnicowanie jąder. Przy czym działanie tego genu nie jest konieczne do utrzymania procesów morfologicznych, zachodzących w dalszym ciągu rozwoju (Jura, Klag 2005, 282).

Warto w tym miejscu wspomnieć również o innym genie, uważanym za antagonistę genu SRY, a mianowicie o genie DAX-1 znajdującym się na chromosomie X. Jego duplikacja u osobników o karyotypie XY powoduje rozwój fenotypu żeńskiego, pomimo że posiadają oni również prawidłowe SRY. Tymczasem jego brak nie wpływa na rozwój jajnika (Jura, Klag 2005, 283). Zdaniem niektórych, ma on istotne znaczenie dla morfogenezy jajnika (Kula, Słowikowska-Hilczer 2008, 12).

## 5. Zewnętrzne narządy płciowe

Również zawiązki zewnętrznych narządów płciowych są jednakowe u obojga płci. W drugim miesiącu życia płodowego nadmierny rozrost mezenchymy

---

<sup>5</sup> Małymi literami oznacza się elementy genów w przypadku zwierząt. Dużymi literami – geny ludzkie.

prowadzi do rozwoju zawiązków zewnętrznych narządów płciowych – wyrostka (guzka) płciowego, dwóch fałdów i dwóch wałów płciowych. Pomiedzy fałdami płciowymi biegnie zagłębienie, które łączy się z zatoką moczowo-płciową.

W obecności androgenów zawiązki zewnętrznych narządów płciowych przekształca się w organy męskie. Do tego niezbędne jest jednak przekształcenie testosteronu, przez 5- $\alpha$ -reduktazę, w DHT (*dihydrotestosteron*). W razie jego niedoboru, nawet w obecności testosteronu, (ostatecznie z powodu braku DHT), rozwój prawidłowych zewnętrznych, męskich narządów płciowych ulega zaburzeniu. Podczas prawidłowego rozwoju, między 10 a 18 tygodniem życia płodowego, guzek płciowy u chłopca przekształca się w prącie, wyniosłości wargowo-mosznowe po połączeniu (zrośnięciu) przekształca się w mosznę, a z fałdów płciowych powstaje cewka moczowa.

Czynnikiem decydującym o rozwoju zewnętrznych narządów płciowych zarodka płci męskiej jest wytwarzany, od 7 tygodnia życia (przez komórki Leydiga) testosteron. Jego najwyższe stężenie obserwuje się między 12 a 14 tygodniem, przy czym za pobudzenie (w tym czasie) jego biosyntezy odpowiedzialna jest głównie gonadotropina kosmówkowa (hCG). Około 8 tygodnia życia dziecka stwierdza się jej największe stężenie w surowicy matki i płodu, i co więcej, w tkance jądra obecne są jej receptory (dla hCG). Obecność innego typu gonadotropiny – przysadkowej wytwarzanej przez płód stwierdza się między szesnastym a osiemnastym tygodniem życia płodowego, po czym ich stężenie zmniejsza się i utrzymuje na niskim poziomie aż do okresu noworodkowego (Kula, Słowikowska-Hilczer 2008, 10).

Prawidłowy rozwój osobnika płci męskiej wiąże się także z procesem zstępowania jąder. Rozpoczyna się on w 5–6 tygodniu życia płodowego, przemieszczeniem się gonady ku dołowi (w stosunku do nerki). Około 19 tygodnia następuje zejście jąder do pierścienia pachwinowego wewnętrznego. Prawdziwe zstępowanie jąder (szybkie przejście jądra przez kanał pachwinowy następuje pomiędzy 26 a 30 tygodniem życia wewnątrzmacicznego i zwykle kończy się w 1 miesiącu po urodzeniu. Przejście jądra z pierścienia zewnętrznego kanału pachwinowego do dna moszny trwa zwykle 3–4 tygodnie. Przy czym proces ten jest zależny nie tylko od prawidłowej budowy worka mosznowego, ale i od swoistych mechanizmów hormonalnych, zwłaszcza obecności androgenów i DHT (wspomina się tu również o znaczeniu obwodowego układu nerwowego, obecności peptydów – CGRP – *calcitonin gene-related peptide* oraz AMH) (Bankroft 2011, 27).

U osobnika płci żeńskiej z wyrostka płciowego powstaje łechtaczka, fałdy płciowe przekształcają się w wargi sromowe mniejsze, natomiast wały płciowe w wargi sromowe większe. Z zatoki moczowo-płciowej powstanie przedsionek

pochwy, natomiast poprzeczny fałd na wzgórku Müllera, zamykający częściowo wejście do pochwy, stanie się zawiązkiem błony dziewiczej. Kształtuje się także żeńskie (na kroczu) ujście cewki moczowej.

Jajniki w okresie prenatalnym wytwarzają niewielką ilość steroidów zwłaszcza podczas pierwszych 6 miesięcy życia płodowego. Ponadto nie stwierdzono w nich receptorów dla hCG (gonadotropina kosmówkowa) i FSH (folikulostymulina) w tym okresie. Wydaje się jednak, że pod koniec drugiego i w trzecim trymestrze ciąży na rozwój jajnika mogą wpływać gonadotropiny przysadkowe, zwłaszcza FSH (Kula, Słowikowska-Hilczer 2008, 13,17). Wydaje się zatem, że istnienie jajnika oraz podejmowane przez niego funkcje nie mają znaczenia dla rozwoju zewnętrznych narządów płciowych. Ich rozwój wynika raczej z braku hormonów męskich – testosteronu oraz dihydrotestosteronu (DHT) niż z obecności estrogenów.

U człowieka i innych ssaków hormony płciowe odgrywają zasadniczą rolę w wykształceniu cech charakterystycznych dla danej płci. Jeżeli jądra w okresie rozwoju embrionalnego nie produkują testosteron, u płodu nie wykształcą się pierwszorzędowe cechy płciowe. W sytuacji zaburzeń różnicowania gonad (obojnactwo prawdziwe), w organizmie, w którym po jednej stronie rozwija się jądro, a po drugiej jajnik, bądź gonada zawiera elementy jądra i jajnika, w konsekwencji rozwijają się również obojnacze<sup>6</sup> (wewnętrzne i) zewnętrzne narządy płciowe. Wynika to z obecności jądra, które nie w pełni aktywne, powoduje jedynie pewien stopień maskulinizacji narządów płciowych<sup>7</sup>. W przypadku braku gonad, a zatem i ich aktywności (czysta dysgeneza gonad), wewnętrzne i zewnętrzne narządy płciowe, a także identyfikacja płciowa są żeńskie. Z kolei w sytuacji nieprawidłowego rozwoju gonad, gdy w ich strefie rdzennej obecne będą, wydzielające testosteron grupy komórek Leydiga, wewnętrzne i zewnętrzne narządy płciowe, a także tożsamość płciowa może rozwinąć się w kierunku męskim. Kolejnym przykładem jest jednostronna mieszana dysgeneza gonad, bądź obustronna obecność nieprawidłowo (nie w pełni) ukształtowanych gonad (częściowa dysgeneza gonad). W tym przypadku wewnętrzne i zewnętrzne ukształtowanie narządów płciowych zależy od „wydolności hormonalnej” obecnego (najczęściej dysgenetycznego) jądra. Zdarza się również, że testosteron jest produkowany, ale z powodu uszkodzenia receptorów sygnał hormonalny nie jest przekazywany do odpowiednich genów w komórkach. Również w tym przypad-

<sup>6</sup> Sugeruje się, by ze względu na pejoratywne znaczenie określenia „obojnacze narządy płciowe” używać raczej określenia „nietypowo ukształtowane narządy płciowe” (Klein, Rapaport, 2013, 8).

<sup>7</sup> Warto w tym miejscu wspomnieć i o tym, że identyfikacja płciowa jest męska z powodu obecności testosteronu w okresie prenatalnym (Kula, Słowikowska-Hilczer 2008, 13).

ku, pomimo że jądra są wykształcone prawidłowo i jest produkowany testosteron, nie dochodzi do wykształcenia męskich narządów płciowych (Biologia. Jedność i różnorodność 2008, 234; Kula, Słowikowska-Hilczer 2008, 14).

Kolejnym, elementem zaburzającym rozwój zewnętrznych (i wewnętrznych) narządów płciowych są hormony docierające do organizmu poczętego dziecka z organizmu matki i środowiska zewnętrznego<sup>8</sup>.

## Zakończenie

Celem niniejszego artykułu było przedstawienie elementów istotnych dla prawidłowego kształtowania tożsamości płciowej oraz rozrodu. Nie był to jednak cel jedyny. Analizując bowiem biomedyczne aspekty kształtowania płci somatycznej, nietrudno zauważyć, że jest to bardzo misterny proces. Proces, w którym każdy, nawet najdrobniejszy szczegół ma ogromne znaczenie dla ukształtowania jednorodnej tożsamości. I choć jest on zaplanowany genetycznie, to jednak zasadniczą rolę odgrywa odbywające się w okresie prenatalnym kształtowanie anatomicznych i fizjologicznych cech pozwalających na jednoznaczne zakwalifikowanie człowieka do grupy mężczyzn lub kobiet. Podniesienie poziomu świadomości w tym zakresie pozwala zatem, z jednej strony – wyrazić szacunek dla niezwykle precyzyjnego funkcjonowania biologii, z drugiej – na wzrost akceptacji dla osób, których płeć została ukształtowana nieprawidłowo – i to już w najwcześniejszym, prenatalnym okresie życia.

## Bibliografia:

- BANKROFT J., *Seksualność człowieka*, Wrocław 2011.
- BARTEL H., *Embriologia. Podręcznik dla studentów*, Warszawa 2002.
- Biologia. Jedność i różnorodność*, praca zbiorowa, Warszawa 2008.
- FLETCHER H., HICKEY I., WINTER P., *Genetyka. Krótkie wykłady*, Warszawa 2010.
- JONES S., *Y: O pochodzeniu mężczyzn*, Poznań 2003.
- JURA C., KLAG J. (red.), *Podstawy embriologii zwierząt i człowieka*, Warszawa 2005.
- KLEIN G.W., RAPAPORT R., *Wczesne rozpoznawanie i postępowanie w przypadku nietypowo ukształtowanych narządów płciowych*, w: A. ALTHEK, L. DELIGOLISCH (red.), *Ginekologia dziecięca*, Wrocław 2013, 18–28.

<sup>8</sup> Ze względu na temat artykułu nie zostaną one tutaj omówione. Zainteresowanych odsyłam do publikacji E. Lichtenberg-Kokoszka, *Rodzina wobec kształtowania tożsamości płciowej dziecka w okresie prenatalnym*, „Family Forum” 2014, 275–292.

- KOZŁOWSKA K., *Zarys embriologii wraz z elementami biologii rozwoju*, Gdańsk 2005.
- KULA K., SŁOWIKOWSKA-HILCZER J., *Medycyna rozrodu z elementami seksuologii*, Łódź 2008.
- LEW-STAROWICZ Z., SKRZYPULEC V., *Podstawy seksuologii*, Warszawa 2010.
- LICHTENBERG-KOKOSZKA E., *Rodzina wobec kształtowania tożsamości płciowej dziecka w okresie prenatalnym*, „Family Forum” 2014, 275–292.
- LICHTENBERG-KOKOSZKA E., *Zanim się urodziłem*, Kraków 2014.
- MEDINA J., *Genetyczne piekło. Biologia siedmiu grzechów głównych*, Warszawa 2003.
- MODLIŃSKI J.A., GRĘDA P., KĘSKA M., PTAK G., *Gamety, zarodek – i co dalej?*, w: R. SŁOWIŃSKI (red), *Człowiek – od kiedy?*, Poznań 2013, 9–46.
- PSCHYREMBEL W., STRAUSS G., PATRIE E. (red.), *Ginekologia praktyczna*, Warszawa 1994.
- SIERADZAN J., *Ile płci ma człowiek, czyli o zamazanych granicach między płciami*, „Albo/Albo” 2009, 2–3, 103–144.
- SPARKS J., *Walka płci. Życie seksualne zwierząt*, Warszawa 2001.
- STYRNA J., ŚWITOŃSKI M., *Płeć – od kiedy?*, w: R. SŁOWIŃSKI (red), *Człowiek – od kiedy?*, Poznań 2013, 47–64.
- TWYMAN R.M., *Biologia rozwoju. Krótkie wykłady*, Warszawa 2003.
- Wielka encyklopedia medyczna. Tom „rcy-sły”*, Warszawa 2011.
- Wielki leksykon zdrowia i medycyny, tom 4*, 2002, Warszawa 2002.
- WOLAŃSKI N., *Rozwój biologiczny człowieka*, Warszawa 2005.

Data wpłynięcia: 05.08.2016.

Data uzyskania pozytywnych recenzji: 28.10.2016.