PŁEĆ - OD KIEDY?

W momencie zapłodnienie dochodzi do ukształtowania się w zygocie tzw. płci chromosomowej - XX lub XY. Na tym etapie, a także we wczesnym okresie rozwoju zarodkowego nie można jednak dostrzec różnic fenotypowych między rozwijającymi się zarodkami. Wniknięcie plemnika do oocytu II rzędu i towarzyszące temu powstanie przedjądrza męskiego i żeńskiego jest pierwszym etapem powstawania zygoty. Przedjądrze męskie powstaje z główki plemnika, zawierającej podstawową liczbę chromosomów (n), która w przypadku człowieka wynosi 23. Może ono zawierać chromosom X lub Y. Z kolei przedjądrze żeńskie powstaje w wyniku dokończenia II podziału mejotycznego. Zapłodnienie oocytu II rzędu jest impulsem do wznowienia, zatrzymanego w stadium metafazy II, drugiego podziału mejotycznego. Efektem jest wyrzucenie ciałka kierunkowego i powstanie przedjądrza żeńskiego, które również posiada 23 chromosomy, z tym jednak, że w zestawie tym zawsze obecny jest chromosom X. Ponieważ chromosomy obu przedjądrzy zbudowane są z pojedynczych chromatyd, to kolejnym etapem kształtowania się zygoty jest replikacja DNA, która prowadzi do powstania chromosomów dwuchromatydowych, zdolnych do podjęcia pierwszego podziału mitotycznego zygoty. Zanim dojdzie do tego podziału dochodzi do połączenia się obu zestawów chromosomowych, które lokują się w centralnej części zygoty. Czy zatem zygota ma płeć? Jeśli za punkt wyjścia uznać definicję słownikową pojęcia „płeć", czyli „zespół cech samiczych lub samczych, warunkujących rozród płciowy osobników", to odpowiedź brzmi nie, ponieważ zygota nie wykazuje właściwości typowych dla osobników przeciwstawnych płci, warunkujących rozród płciowy (np. budowa układu płciowego). Z drugiej jednak strony należy powtórzyć, że zygota posiada tzw. płeć chromosomową i zyskuje dzięki temu potencjał do pełnego rozwoju osobniczego, a w tym do ukształtowania się cech charakterystycznych dla danej płci. Kiedy zatem pojawiają się w życiu płodowym cechy właściwe dla płci żeńskiej i męskiej? Odpowiedź na powyższe pytanie wymaga prześledzenia różnicowania się zarodka, a następnie płodu na wczesnych etapach rozwoju. W pierwszych dwóch tygodniach rozwoju zarodkowego nie pojawiają się struktury związane z układem płciowym, a w 3. tygodniu rozpoczyna się proces kształtowania się gonad. Podkreślić należy, że niezależnie od zestawu chromosomów płci obecnego w komórkach rozwijającego się płodu na tym etapie powstają gonady niezróżnicowane, czyli nie mają one budowy charakterystycznej ani dla gonady męskiej, ani żeńskiej. W kolejnych tygodniach powstają zawiązki męskich dróg płciowych - ok. 4. tygodnia i zawiązki żeńskich dróg płciowych - ok. 6 tygodnia. W wieku ok. 6-7 tygodni płód posiada niezróżnicowane gonady oraz w pełni wykształcone przewody Mullera i Wolffa, zatem dysponuje potencjałem umożliwiającym rozwój w kierunku każdej z płci. Na tym etapie płód nie ma cech charakterystycznych dla określonej płci. Kluczowym momentem w procesie kształtowania się cech płciowych jest różnicowanie się pierwotnej gonady w jądro lub jajnik, a ich obecność świadczy o tzw. płci gonadalnej. Ukształtowanie się gonady męskiej prowadzi, dzięki wydzielaniu przez nią testosteronu - hormonu męskiego oraz czynnika antymullerowskiego, do przekształcania się przewodów Wolffa w najądrza oraz nasieniowody i zaniku przewodów Mullera. Z kolei pojawienie się jajników prowadzi do zaniku przewodów Wolffa i przekształcenia się przewodów Mullera w jajowody, macicę i część pochwy. W kolejnych etapach

pojawiają się zewnętrzne narządy płciowe i dzięki temu już w 14-16. tygodniu ciąży możliwe staje się ustalenie płci płodu, którą określa się jako płeć genitalną. Z chwilą ustalenia, że chromosom Y jest charakterystyczny dla płci męskiej wiadomo było, że kluczową rolę odgrywa jakiś gen (lub geny) położony (-e) w tym chromosomie. Żmudne poszukiwania czynnika męskości początkowo prowadzono poprzez skrupulatną analizę cytogenetyczną mężczyzn posiadających nieprawidłowo zbudowany chromosom Y - np. obciążonych ubytkiem części ramienia długiego lub krótkiego. Początkowo wykazano, że gen odpowiadający za powstanie płci męskiej położony jest w ramieniu krótkim tego chromosomu, a następnie, że jego locus znajduje się blisko tzw. regionu pseudoautosomalnego obejmującego końcowy fragment ramienia krótkiego. Analiza molekularna małego fragmentu, o długości ok. 35 tys. pz, doprowadziła do wykrycia genu SRY, co miało miejsce w 1990 r. Czym wyróżnia się gen SRY? Jego szczególną cechą jest to, że występuje w chromosomie Y oraz, że kodowane przez niego białko uruchamia proces różnicowania płci w kierunku męskim. Gen SRY składa się z jednego eksonu, koduje krótki łańcuch polipeptydowy, który pełni funkcję czyn53 nika transkrypcyjnego. Oznacza to, że posiada zdolność wiązania się ze specyficznymi sekwencjami nukleotydowymi w promotorach innych genów i przez to uruchamia ich transkrypcję, czyli pierwszy etap ekspresji genu. Kluczową rolę w kształtowaniu się gonady męskiej odgrywają komórki Sertoliego, położone w obrębie kanalików plemnikotwórczych. Właśnie w tych komórkach dochodzi do ekspresji genu SRY, która osiąga swoje maksimum w 7 tygodniu życia płodu. Białko SRY wiąże się z promotorem genu SOX9 silnie wzmacniając jego ekspresję.

W ten sposób zostaje uruchomiona kaskada zdarzeń, która prowadzi do powstania gonady męskiej oraz męskich wewnętrznych i zewnętrznych narządów płciowych. Gen SOX9, podobnie jak gen SRY, koduje białko o funkcji czynnika transkrypcyjnego. Stąd jego ekspresja, zachodząca również w komórkach Sertoliego, odpowiada za włączenie ekspresji kolejnych genów, które biorą udział w kształtowaniu się jądra. Kluczowym genem, którego ekspresja jest kontrolowana przez białko SOX9, jest gen kodujący czynnik antymullerowski, określany też jako hormon antymullerowski. Wydziela się testosteron przez komórki Leydiga, co prowadzi do przekształcenia się przewodów Wollfa w najądrza i nasieniowowdy.

Ciekawostką jest to, że gen AR zlokalizowany jest w chromosomie X. Za powstanie męskich zewnętrznych narządów płciowych w znaczącym stopniu odpowiedzialny jest hormon dihydrotestosteron, który powstaje z testosteronu przy pomocy enzymu 5-alfa-reduktazy, kodowanej przez gen SRD5A. Czy w świetle powyższego wywodu można precyzyjnie wskazać moment, od którego rozwijający się zarodek ma prawidłowo rozwiniętą płeć żeńską lub męską. Proces kształtowania się płci jest stopniowy i wielopłaszczyznowy. Zależy od obecności chromosomów płci, genów odpowiadających za determinacje i różnicowanie płci oraz szeregu hormonów peptydowych i steroidowych. Prawidłowe współdziałanie tych czynników odpowiada za pojawienie się cech płciowych, nie tylko związanych z odmienną budową ciała, ale również odmienne ukształtowanie niektórych struktur mózgu, które odpowiadają za cechy i zachowania specyficzne dla danej płci. https://poznan.pan.pl/wp-content/uploads/2020/06/Czlowiek-od-kiedy.pdf

PŁEĆ – OD KIEDY?

JÓZEFA STYRNA*, MAREK ŚWITOŃSKI**

* Instytut Zoologii Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie
** Katedra Genetyki i Podstaw Hodowli Zwierząt Uniwersytetu Przyrodniczego w Poznaniu

Rozmnażanie płciowe gwarantuje stałe generowanie zmienności genetycznej w obrębie gatunku, dzięki rekombinacjom genetycznym zachodzącym podczas podziału mejotycznego, który jest kluczowym etapem procesu gametogenezy. Wykształcenie płci męskiej i żeńskiej pociąga za sobą wiele konsekwencji, nie tylko w zakresie rozwoju układu rozrodczego, ale również hormonalnej regulacji procesów życiowych, dimorfizmu płciowego pod względem budowy ciała, czy typowych dla płci zachowań. Odpowiedź na pytanie kiedy pojawia się płeć nie jest zatem prosta, a mechanizmy odpowiedzialne za jej pełne i prawidłowe ukształtowanie są bardzo złożone i pojawiają się stopniowo podczas rozwoju osobniczego.

DETERMINACJA PŁCI KRĘGOWCÓW

Człowiek należy do gromady ssaków, która wraz z gromadami ptaków, gadów, płazów i ryb tworzą podtyp kręgowców. U gatunków należących do tych taksonów funkcjonują różne systemy determinacji płci. Determinacja płci ssaków, w tym człowieka,

zależy od zestawu chromosomów płci, które u osobników żeńskich mają układ XX, a u osobników męskich – XY.

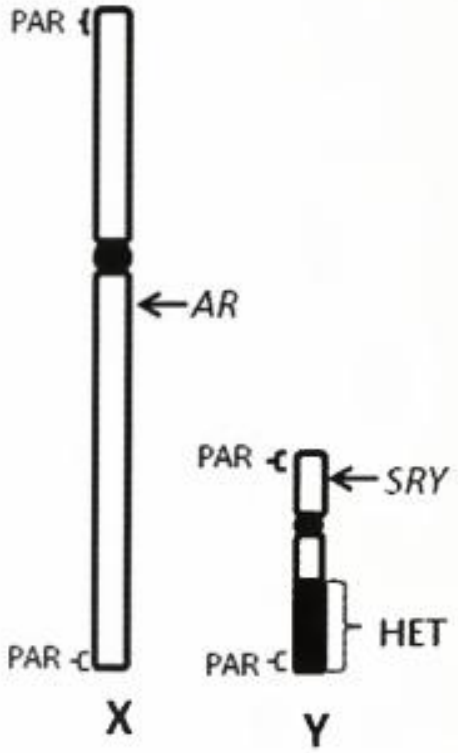
Należy jednak zauważyć, że system determinacji płci oparty o dymorfizm chromosomów płci nie jest powszechny wśród kręgowców. Funkcjonuje on u ptaków, z tym jednak, że występują u nich chromosomy Z oraz W. Wprowadzenie innych symboli dla chromosomów płci ptaków związane jest z tym, że układ tych chromosomów u obu płci jest odwrotny, aniżeli ten funkcjonujący u ssaków. Dwa identyczne chromosomy płci (ZZ) występują u samców, a układ chromosomów ZW jest u samic. Mechanizmy odpowiadające za determinację płci u niższych kręgowców (gady, płazy i ryby) są słabiej poznane. U większości z nich nie zidentyfikowano chromosomów płci, co nie oznacza, że czynniki genetyczne nie są w ten proces zaangażowane. U niektórych gatunków funkcjonuje mechanizm o podłożu genetycznym, u innych zależy od warunków środowiskowych (np. temperatura), w których rozwija się zygota, a czasami za ten proces odpowiada współdziałanie obu tych mechanizmów (Quinn i wsp., 2011). Przykładowo, dość dobrze jest poznany mechanizm determinacji płci gadów, zależny od temperatury. Wyróżnia się trzy podstawowe schematy, charakterystyczne dla poszczególnych gatunków: (1) płeć męska rozwija się w niższej temperaturze, a płeć żeńska w wyższej, (2) płeć żeńska w niższej, a płeć męska w wyższej temperaturze i (3) płeć żeńska w niższej i wyższej temperaturze, a płeć męska w temperaturze pośredniej.

CHROMOSOMY I PŁEĆ

Poszukiwanie molekularnego podłoża determinacji płci człowieka wiąże się z odkryciami cytogenetycznymi z drugiej połowy lat 50. XX wieku. W 1956 r. ustalono, że prawidłowa liczba chromosomów człowieka wynosi 46, a w 1959 r. wykazano, że przyczyną dwóch dość częstych zaburzeń rozwoju płciowego są nieprawidłowe układy chromosomów płci – w zespole Turnera u kobiet

stwierdzono układ chromosomów 45,X (monosomia chromosomu X), a w zespole Klinefeltera u mężczyzn – 47,XXY (trisomia XXY). Odkrycia te wskazały, że obecność chromosomu Y jest niezbędna dla powstania prawidłowej płci męskiej (46,XY), a płeć żeńska wymaga obecności dwóch chromosomów X (46,XX).

Chromosomy płci są dość łatwe do rozróżnienia, jeśli zastosuje się odpowiednie techniki barwienia (tzw. barwienia prążkowe typu G lub R). Chromosom X należy do grupy dość długich chromosomów człowieka, a chromosom Y należy do najmniejszych chromosomów, obok chromosomu nr 21 i 22. Porównanie wielkości chromosomów płci wskazuje na około 3-krotnie większą długość chromosomu X, aniżeli długość chromosomu Y (Ryc. 1). Chromosomy X i Y posiadają krótkie fragmenty homologiczne względem siebie (PAR – regiony pseudoautosomalne), które są zlokalizowane na zakończeniach ramienia długiego i krótkiego obu chromosomów. Fragmenty te, a głównie te zlokalizowane na zakończeniu



Rycina 1. Chromosomy płci człowieka. Strzałki wskazują położenie genów *SRY i AR*, symbol HET oznacza region heterochromatynowy chromosomu Y, a symbole PAR oznaczają regiony pseudoautosomalne.

ramion krótkich, uczestniczą w homologicznej koniugacji podczas profazy I podziału mejotycznego i w ich obrębie dochodzi do rekombinacji genetycznej (zjawisko crossing over), podobnie jak we wszystkich homologicznych chromosomach autosomalnych, tworzących biwalenty. Podkreślić jednak należy, że główne części obu chromosomów płci nie są względem siebie homologiczne i dlatego nie uczestniczą one w rekombinacji genetycznej podczas mejozy męskiej. Natomiast podczas mejozy żeńskiej rekombinacja w obrębie koniugujących ze sobą chromosomów X może zajść w dowolnym miejscu. Wynika z tego ważna konsekwencja, że chromosom Y może gromadzić mutacje, ale nie podlega rekombinacjom genetycznym.

Poznanie sekwencji genomu człowieka, co nastąpiło na początku XXI w., ujawniło, że chromosomy X i Y różnią się nie tylko wielkością, ale również liczbą genów w nich położonych. Cząsteczka DNA tworząca chromosom X ma długość ok. 150 mln pz, a chromosomu Y – ok. 50 mln pz. Należy jednak zauważyć, że znaczna część ramienia długiego chromosomu Y zbudowana jest z powtarzalnych (niekodujących) sekwencji DNA. Ta frakcja chromatyny, określana jako heterochromatyna (HET – Ryc. 1), zbudowana jest z ok. 25 mln pz. Jeszcze większa dysproporcja między chromosomami płci dotyczy liczby genów kodujących białka. W chromosomie X jest ich ok. 1100, a w chromosomie Y jedynie ok. 80. Co więcej, w chromosomie X praktycznie nie ma genów zaangażowanych w proces determinacji płci, z wyjątkiem genu kodującego receptor dla androgenów, który pełni istotną rolę w determinacji płci męskiej. Natomiast w chromosomie Y położony jest kluczowy dla determinacji płci męskiej gen *SRY* oraz geny nadzorujące przebieg spermatogenezy, czyli proces powstawania plemników. Geny te położone są w tej części chromosomu Y, który nie bierze udziału w rekombinacji mejotycznej, przy czym gen *SRY* jest położony bardzo blisko regionu pseudoautosomalnego (PAR) w ramieniu krótkim (Ryc. 1).

Konsekwencją dziedziczenia płci u ludzi, związanego z dymorfizmem chromosomów płci, jest wyróżnianie płci hetero – i homo-

gametycznej. Ponieważ mężczyźni produkują dwa rodzaje gamet (z chromosomem X lub z chromosomem Y), dlatego płeć męska określana jest jako heterogametyczna. Z kolei płeć żeńska jest homogametyczna, bo produkuje tylko jeden rodzaj gamet, które posiadają chromosom X. W momencie zapłodnienie dochodzi do ukształtowania się w zygocie tzw. płci chromosomowej – XX lub XY. Na tym etapie, a także we wczesnym okresie rozwoju zarodkowego nie można jednak dostrzec różnic fenotypowych między rozwijającymi się zarodkami.

BIPOTENCJALNOŚĆ PŁCIOWA ZARODKA I ETAPY RÓŻNICOWANIA CECH PŁCIOWYCH PŁODU

Wniknięcie plemnika do oocytu II rzędu (komórki jajowej) i towarzyszące temu powstanie przedjądrza męskiego i żeńskiego jest pierwszym etapem powstawania zygoty. Przedjądrze męskie powstaje z główki plemnika, zawierającej podstawową (haploidalną) liczbę chromosomów (n), która w przypadku człowieka wynosi 23. Może ono zawierać chromosom X lub Y. Z kolei przedjądrze żeńskie powstaje w wyniku dokończenia II podziału mejotycznego. Zapłodnienie oocytu II rzędu jest impulsem do wznowienia, zatrzymanego w stadium metafazy II, drugiego podziału mejotycznego. Efektem jest tzw. wyrzucenie drugiego ciałka kierunkowego i powstanie przedjądrza żeńskiego, które również posiada 23 chromosomy, z tym jednak, że w zestawie tym zawsze obecny jest chromosom X. Ponieważ chromosomy obu przedjądrzy zbudowane są z pojedynczych chromatyd, to kolejnym etapem kształtowania się zygoty jest replikacja DNA, która prowadzi do powstania chromosomów dwuchromatydowych, zdolnych do podjęcia pierwszego podziału mitotycznego zygoty. Zanim dojdzie do tego podziału dochodzi do połączenia się obu zestawów chromosomowych, które lokują się w centralnej części zygoty.

Czy zatem zygota ma płeć? Jeśli za punkt wyjścia uznać definicję słownikową pojęcia „płeć", czyli „zespół cech samiczych (płeć żeńska) lub samczych (płeć męska), warunkujących rozród płciowy osobników" (PWN, http://encyklopedia.pwn.pl/haslo/3958384/plec.html), to odpowiedź brzmi nie, ponieważ zygota nie wykazuje właściwości typowych dla osobników przeciwstawnych płci, warunkujących rozród płciowy (np. budowa układu płciowego). Z drugiej jednak strony należy powtórzyć, że zygota posiada tzw. płeć chromosomową i zyskuje dzięki temu potencjał do pełnego rozwoju osobniczego, a w tym do ukształtowania się cech charakterystycznych dla danej płci. Kiedy zatem pojawiają się w życiu płodowym cechy właściwe dla płci żeńskiej i męskiej?

Odpowiedź na powyższe pytanie wymaga prześledzenia różnicowania się zarodka, a następnie płodu na wczesnych etapach rozwoju (Biason-Lauber, 2010). W pierwszych dwóch tygodniach rozwoju zarodkowego nie pojawiają się struktury związane z układem płciowym, a w 3. tygodniu rozpoczyna się proces kształtowania się gonad. Podkreślić należy, że niezależnie od zestawu chromosomów płci obecnego w komórkach rozwijającego się płodu na tym etapie powstają gonady niezróżnicowane, czyli nie mają one budowy charakterystycznej ani dla gonady męskiej (jądro), ani żeńskiej (jajnik). W kolejnych tygodniach powstają zawiązki męskich dróg płciowych (przewody Wolffa) – ok. 4. tygodnia i zawiązki żeńskich dróg płciowych (przewody Mullera) – ok. 6 tygodnia. W wieku ok. 6–7 tygodni płód posiada niezróżnicowane gonady oraz w pełni wykształcone przewody Mullera i Wolffa, zatem dysponuje potencjałem umożliwiającym rozwój w kierunku każdej z płci. Na tym etapie płód nie ma cech charakterystycznych dla określonej płci.

Kluczowym momentem w procesie kształtowania się cech płciowych jest różnicowanie się pierwotnej (niezróżnicowanej) gonady w jądro lub jajnik, a ich obecność świadczy o tzw. płci gonadalnej. Ukształtowanie się gonady męskiej prowadzi, dzięki wydzielaniu przez nią testosteronu – hormonu męskiego oraz czynnika antymullerowskiego, do przekształcania się przewodów

Wolffa w najądrza oraz nasieniowody i zaniku przewodów Mullera. Z kolei pojawienie się jajników prowadzi do zaniku przewodów Wolffa i przekształcenia się przewodów Mullera w jajowody, macicę i część pochwy. W kolejnych etapach pojawiają się zewnętrzne narządy płciowe i dzięki temu już w 14–16. tygodniu ciąży możliwe staje się ustalenie płci płodu, którą określa się jako płeć genitalną.

GENY *SRY* I *SOX9* URUCHAMIAJĄ PROCES RÓŻNICOWANIA SIĘ GONAD MĘSKICH

Z chwilą ustalenia, że chromosom Y jest charakterystyczny dla płci męskiej wiadomo było, że kluczową rolę odgrywa jakiś gen (lub geny) położony (-e) w tym chromosomie. Żmudne poszukiwania czynnika męskości początkowo prowadzono poprzez skrupulatną analizę cytogenetyczną mężczyzn posiadających nieprawidłowo zbudowany chromosom Y – np. obciążonych ubytkiem (delecją) części ramienia długiego lub krótkiego. Historię tych badań opisała w 1990 r. profesor Anne McLaren w krótkim artykule opublikowanym w prestiżowym czasopiśmie *Nature*. Tytuł tego artykułu był bardzo wymowny: *„Sex determination. What makes a man a man?"* („Determinacja płci. Co czyni człowieka mężczyzną?"). Początkowo wykazano, że gen odpowiadający za powstanie płci męskiej położony jest w ramieniu krótkim tego chromosomu, a następnie, że jego *locus* znajduje się blisko tzw. regionu pseudoautosomalnego obejmującego końcowy fragment ramienia krótkiego. Analiza molekularna małego fragmentu, o długości ok. 35 tys. pz, doprowadziła do wykrycia genu *SRY*, co miało miejsce w 1990 r. (Sinclair i wsp., 1990).

Czym wyróżnia się gen *SRY*? Jego szczególną cechą jest to, że występuje w chromosomie Y (Ryc. 1) oraz, że kodowane przez niego białko uruchamia proces różnicowania płci w kierunku męskim. Gen *SRY* składa się z jednego eksonu, koduje krótki łańcuch polipeptydowy (204 aminokwasów), który pełni funkcję czyn-

nika transkrypcyjnego. Oznacza to, że posiada zdolność wiązania się ze specyficznymi sekwencjami nukleotydowymi w promotorach innych genów i przez to uruchamia ich transkrypcję, czyli pierwszy etap ekspresji genu.

Kluczową rolę w kształtowaniu się gonady męskiej odgrywają komórki Sertoliego (podporowe), położone w obrębie kanalików plemnikotwórczych (Ungewitter i Yao, 2013). Właśnie w tych komórkach dochodzi do ekspresji genu *SRY*, która osiąga swoje maksimum w 7 tygodniu (42–44 dzień) życia płodu. Białko SRY wiąże się z promotorem genu *SOX9* silnie wzmacniając jego ekspresję. W ten sposób zostaje uruchomiona kaskada zdarzeń, która prowadzi do powstania gonady męskiej oraz męskich wewnętrznych i zewnętrznych narządów płciowych. Gen *SOX9*, podobnie jak gen *SRY*, koduje białko o funkcji czynnika transkrypcyjnego. Stąd jego ekspresja, zachodząca również w komórkach Sertoliego, odpowiada za włączenie ekspresji kolejnych genów (np. *FGF9*), które biorą udział w kształtowaniu się jądra. Podkreślić jednak należy, że powstanie funkcjonalnej gonady męskiej zależy od znacznie większej liczby genów (tabela 1).

Gen *SOX9* kontroluje również ekspresję genów odpowiedzialnych za różnicowanie się przewodów płciowych. Kluczowym genem, którego ekspresja jest kontrolowana przez białko *SOX9*, jest gen kodujący czynnik antymullerowski (MIS – *Mullerian inhibiting substance*), określany też jako hormon antymullerowski (AMH – *antyMullerian hormone*). Czynnik ten wpływa na regresję (zanik) przewodów Mullera. Towarzyszy temu wydzielanie hormonu steroidowego – testosteronu przez komórki Leydiga (komórki śródmiąższowe), położone w przestrzeniach międzykanalikowych jądra, co prowadzi do przekształcenia się przewodów Wollfa w najądrza i nasieniowowdy. Oba hormony (AMH i testosteron) wypełniają swoją funkcję biologiczną za pośrednictwem właściwych receptorów – AMHR (receptor dla AMH) oraz AR (receptor dla androgenów, w tym testosteronu). Ciekawostką jest to, że gen *AR* zlokalizowany jest w chromosomie X (Ryc. 1). Za powstanie męskich zewnętrznych narządów płciowych w znaczącym stopniu

odpowiedzialny jest hormon dihydrotestosteron, który powstaje z testosteronu przy pomocy enzymu 5-alfa-reduktazy, kodowanej przez gen *SRD5A*.

Tabela 1. Geny zaangażowane w rozwój gonad ssaków – symbole genów uszeregowano w porządku alfabetycznym (na podstawie Eggers i Sinclair, 2012)

Gonada		
niezróżnicowana	**Jądro**	**Jajnik**
EMX2	*DHH*	***CTNNB1***
LHX9	*DMRT11*	*FOXL2*
M33/CBX2	*FGF9*	*FST*
Nr5a1 (SF-1)	*FOG2*	***RSPO1***
WT1	*GATA4*	***WNT4***
	MAP3K1	
	MAP3K4	
	NR0B1	
	SOX3	
	SOX8	
	SOX9	
	SOX10	
	SRY	

GENY *RSPO1, WNT4* I *FOXL2* URUCHAMIAJĄ PROCES RÓŻNICOWANIA GONAD ŻEŃSKICH

Początkowo uważano, że genem determinującym płeć żeńską jest gen *DAX1*. Koduje on receptor jądrowy i położony jest w regionie chromosomu X (*dosage-sensitive region on X*), którego duplikacja u samca (XY) prowadzi do feminizacji poprzez włączenie szlaku

różnicowania się niezróżnicowanej gonady w jajnik. Okazało się jednak, że myszy XX z nokautem genu *Dax1* to normalne płodne samice. Również samce (XY) pozbawione genu *Dax1* rozwijają się w fenotypowe samice. Samice takie posiadają jajniki i jajowody, w ich gonadach różnicują się pęcherzyki jajnikowe. W zawiązkach ich gonad zachodzi ekspresja genu *Sry* lecz poziom białka SOX9 jest wyraźnie obniżony w porównaniu z typem dzikim, co prowadzi do rewersji płciowej. Doświadczenie to wskazuje, że *Dax1* działa na drodze pomiędzy *SRY* a *SOX 9*, ale nie jest głównym genem determinacji płci żeńskiej.

Jednym z najwcześniejszych markerów różnicującego się jajnika jest sekrecyjny czynnik wzrostu WNT4. Działa on poprzez błonowy receptor i doprowadza do aktywacji ß-kateniny, białkowej cząsteczki sygnałowej, regulującej ekspresję innych genów. Gen *WNT4* odpowiedzialny jest za indukowanie żeńskiego szlaku rozwoju gonady, a także za hamowanie czynników determinujących powstanie gonady męskiej. W różnicującym się jajniku WNT4 indukuje ekspresję genów *Fst* i *Bmp2*. Gen *Fst* koduje folistatynę, która podobnie jak WNT4 jest represorem genów różnicowania się gonady męskiej. Kobiety z mutacjami *WNT4* charakteryzuje maskulinizacja, ale obserwowany u nich brak ekspresji markerowych genów gonady męskiej wskazuje, że *WNT4* nie jest pierwszym czynnikiem inicjującym różnicowanie się płci żeńskiej. Doświadczenia na myszach dowiodły, że WNT4 działa jako aktywny represor męskiego szlaku różnicowania gonady, hamując ekspresję *SOX9* (Beverdam i Koopman 2005).

Istotnej wiedzy na temat determinacji płci żeńskiej dostarczyły badania jednej z włoskich rodzin, w której zaobserwowano skłonności do bezpłodności męskiej oraz do raka skóry. Okazało się, że synowie posiadali kariotyp XX i nie stwierdzono u nich ani obecności choćby fragmentu chromosomu Y ani translokocji czyli przeniesienia na autosomy kluczowego genu determinującego płeć męską czyli *SRY*. Analiza genetyczna wykazała mutację w genie

RSPO1, kodującym r-spondynę 1, odpowiedzialną za stabilizację β – kateniny. Brak czynnika transkrypcyjnego SRY i funkcjonalnej r-spondyny 1 doprowadził u tych chłopców do różnicowania się gonad w jądra z powodu zbyt słabego blokowania przez ß – kateninę męskich genów takich jak *SOX9* i *FGF9*. Dowodzi to, że r-spondyna 1 bierze udział w hamowaniu funkcji genów determinacji płci męskiej i stoi prawdopodobnie na szczycie kaskady genów odpowiedzialnych za powstanie osobnika płci żeńskiej (Piprek 2007)

Innym ważnym genem uczestniczącym w determinacji płci żeńskiej jest autosomalny gen *FOXL2*. Jest to jeden z czynników transkrypcyjnych czyli białek regulujących pracę innych genów. Udowodniono, że aktywność tego białka jest niezbędna do zachowania prawidłowej fizjologicznej funkcji jajników. Badania nad determinacją płci u myszy wykazały, że zadaniem FOXL2 jest blokowanie ekspresji genu *SOX9*.

HORMONY, MÓZG I PŁEĆ

Jak już wspomniano płeć genetyczna zarodka zostaje określona w momencie zapłodnienia obecnością chromosomów XX lub XY. To z kolei prowadzi do różnicowania się gonad, a różnicujące się gonady zaczynają produkować hormony. Do najważniejszych hormonów wydzielanych przez jądro należą testosteron i hormon antymullerowski (MIS). Kierują one nie tylko rozwojem cech specyficznie męskich układu płciowego ale także innymi cechami drugorzędowymi. Przy braku męskich hormonów rozrodczych, osobnik rozwija drugorzędowe cechy płciowe żeńskie.

Porównanie mutacji genów kontroli rozwoju gonad u myszy i ludzi wskazuje na istnienie bardzo podobnych mechanizmów determinacji i różnicowania płci u obu gatunków. Okazuje się, że wyłączenie ekspresji genu kodującego aromatazę P450, kluczowego enzymu biosyntezy hormonów steroidowych, pozwalającego na

konwersję androgenów (m.in. testosteronu) w estrogeny (hormony płciowe żeńskie) lub genów kodujących oba receptory estrogenów nie doprowadza do zaburzeń rozwoju jajników u myszy. Ale tuż po okresie dojrzewania płciowego w ich jajnikach rozpoczyna się ekspresja zarówno genów szlaku determinacji płci męskiej (*Sox9*) jak i genów różnicowania jądra, a dojrzałe komórki pęcherzykowe jajników przekształcają się w komórki Sertoliego (typowe dla gonady męskiej). Poza tym tworzą się struktury przypominające kanaliki nasienne jądra i komórki podobne do komórek Leydiga, czyli endokrynowych komórek gonady męskiej.

We wczesnych etapach rozwoju odpowiedniemu kształtowaniu podlega także mózg. Około 6–7 tygodnia po zapłodnieniu następuje wprowadzenie charakterystycznych połączeń nerwowych pomiędzy półkulami mózgu oraz przekształcenie pewnych struktur mózgu w zależności od genetycznej płci. Punktem wyjścia jest organizacja mózgu charakterystyczna dla płci żeńskiej, obserwowana na wstępnym etapie rozwoju płodu. Jeżeli rozwijający się płód to dziewczynka, jej mózg pozostaje bez większych zmian do końca rozwoju, natomiast mózg chłopca podlega przeprogramowaniu. Niezbędny do tego jest odpowiedni poziom hormonów płciowych. W zarodkach męskich poziom testosteronu w pierwszych miesiącach życia płodowego jest około 4 razy większy niż w całym dorosłym życiu. Testosteron dociera wraz z krwią do mózgu i stanowi induktor potrzebnych zmian. Można zaobserwować wiele istotnych różnic w budowie mózgu pomiędzy kobietami i mężczyznami. Przykładowo, u mężczyzn za zdolności językowe odpowiada w całości lewa półkula mózgu, a prawa za zdolności przestrzenne. U kobiet funkcje te umiejscowione są w obu półkulach. Za emocje odpowiedzialne jest ciało migdałowate, struktura mózgu, która ma za zadanie zapamiętywać doświadczenia oraz odczuwać emocje. Jądro migdałowatego u kobiet jest nieco większe, również jego działanie jest różne pomiędzy płciami, co tłumaczy m.in. dlaczego kobiety są bardziej podatne na depresje, a mężczyźni na alkoholizm. Prawa strona jądra migdałowego jest silniej wykształcona u mężczyzn, co ułatwia im lepszą orientację przestrzenną, u kobiet

lepiej rozwinięta jest lewa strona jądra migdałowatego, co pozwala kobietom na okazywania empatii oraz pielęgnację i karmienie potomstwa. Kształtowanie płci mózgu przebiega w 4 etapach: 1) podstawowe cechy różnicujące, 2) tożsamość płciowa, 3) preferencje seksualne oraz 4) kontrola funkcjonalna narządów płciowych.

Różnice widoczne są już w pierwszych godzinach po urodzeniu. Stwierdzono, że nowonarodzone dziewczynki wykazują o wiele większe zainteresowanie ludźmi i ich twarzami niż chłopcy. Dziewczynki wcześniej wypowiadają pierwsze słowa, a później z większą łatwością uczą się języków obcych. Z kolei mężczyźni widzą lepiej niż kobiety w jasnym świetle. Wyniki badań wskazują wyraźnie, że mężczyźni i kobiety mają odmienne zmysły smaku (Moir i Jessel 1993). O znacznych różnicach w rozwoju mózgu świadczy także podatność na określone choroby. U chłopców znacznie częściej diagnozuje się dysleksję, jąkanie się, ADHD, autyzm czy schizofrenię zaś u dziewczynek depresję, stany lękowe, anoreksję czy bulimię (McCarthy i wsp. 2012).

MUTACJE GENÓW DETERMINACJI PŁCI I ZABURZENIA ROZWOJU PŁCIOWEGO

Zaburzenia rozwoju płciowego, czyli wszystkie przypadki, w których doszło do nieprawidłowego rozwoju układu płciowego, często występują u ludzi. Szacuje się, że zdarzają się one ok. 1 na 250 urodzeń (Warr i Greenfield, 2012). W tak szerokim podejściu uwzględnia się zarówno zaburzenia determinacji płci, jak i anatomiczne zaburzenia rozwojowe, które dotyczą np. niezstąpienia jąder do moszny (wnętrostwo), czy nieprawidłowego położenia ujścia cewki moczowej u osobników męskich (spodziectwo). Wśród tych zaburzeń do najczęściej występujących zalicza się spodziectwo, które występuje z częstością ok. 1:250 – 1:350 urodzeń chłopców (Eggers i Sinclair, 2012).

Wśród genetycznych przyczyn odpowiedzialnych za zaburzenia rozwoju płciowego wyróżnia się nieprawidłowości chromosomowe oraz mutacje genów zaangażowanych w determinację płci. Do najczęściej diagnozowanych mutacji chromosomowych należą zespół Klinefeltera (trisomia 47,XXY) u mężczyzn oraz zespół Turnera (monosomia 45,X) u kobiet. Pierwszy z zespołów zdarza się z częstością ok. 1 na ok. 800 urodzeń, a drugi ok. 1 na 2500 urodzeń. W obu przypadkach dochodzi do niedorozwoju gonad, czego efektem jest bezpłodność. Zespołom tym towarzyszą również inne nieprawidłowości – np. upośledzenie umysłowe i nadmierny rozwój gruczołów sutkowych (ginekomastia) u mężczyzn z zespołem Klinefeltera, czy brak cyklu płciowego i niski wzrost u kobiet z zespołem Turnera. Trisomie 47,XXX (kobiety) oraz 47,XYY (mężczyźni) wywołują zdecydowanie mniejsze zaburzenia. Do chromosomowych przyczyn zaburzeń rozwoju płciowego zaliczają się również strukturalne mutacje chromosomowe – np. delecje fragmentu chromosomu Y, czy translokacje między chromosomem Y i chromosomem X lub autosomem. Translokacje takie mogą prowadzić do przeniesienia genu *SRY* z chromosomu Y na chromosom X lub autosom. Zmiana położenia genu *SRY* skutkuje męskim rozwojem osobników z kariotypem żeńskim (46,XX), natomiast delecja fragmentu chromosomu Y z genem *SRY* prowadzi do dysgenezji gonad i żeńskiego rozwoju fenotypowego osób z kariotypem męskim (46,XY).

Współobecność jądra i jajnika lub obecność gonady obupłciowej (jajnikojądro), czyli hermafrodytyzm prawdziwy, czy też zatrzymanie procesu różnicowania się pierwotnej gonady może mieć różne przyczyny. Zaburzenia rozwoju płciowego u osób posiadających żeński układ chromosomów płci (46,XX) oraz gonady męskie jest w zdecydowanej większości przypadków (90%) spowodowane translokacją chromosomową, w wyniku której dochodzi do przeniesienia genu *SRY* na autosom lub chromosom X (Eggers i Sinclair, 2012). Osoby takie posiadając żeński kariotyp mają również gen *SRY* i dlatego dochodzi do nieprawidłowego różnicowania się

gonady w okresie zarodkowym i powstania niezgodności między płcią chromosomową i gonadalną.

Zaburzenie planu różnicowania gonady w jajnik, u osób z żeńskim zestawem chromosomów płci (46,XX), może mieć również inne przyczyny. Mogą być to mutacje genów kluczowych dla powstania jajnika – np. genu *RSPO1*, co prowadzi do powstania janiko-jądra (Tomaselli i wsp., 2008). Znane są również przypadki osób z kariotypem 46,XX oraz brakiem genu *SRY* (wykluczono translokację genu SRY, o czym mowa była powyżej), u których dochodzi do powstania jąder. Jedną z przyczyn tej formy zaburzenia rozwoju płciowego są mutacje w regionie regulatorowym, poprzedzającym gen *SOX9*. Mutacje te mogą uruchomić silną ekspresję genu *SOX9*, pod nieobecność genu *SRY*, co prowadzi do różnicowania gonady w kierunku męskim i powstania fenotypu męskiego i w konsekwencji niezgodności pomiędzy płcią chromosomową, gonadalną i genitalną. Przykładami takich sprawczych mutacji są duplikacje (Cox i wsp. 2011) lub nawet triplikacje (Vetro i wsp., 2011) regionu regulatorowego genu *SOX9*. Z kolei mutacja już jednego allelu *SOX9* u człowieka prowadzi do dysplazji kampomelicznej charakteryzującej się zaburzeniami rozwoju gonad i szkieletu.

Mutacje kluczowego genu dla determinacji płci (*SRY*) w kierunku męskim są odpowiedzialne za około 1/3 przypadków dysgenezji gonady. Podobny efekt wywołują mutacje innych genów, m.in. *WNT4* (Warr i Greenfield, 2012). Wykazano, że gonada męska różnicuje się wówczas, gdy znajduje się w niej powyżej 20–30 % komórek o genotypie męskim. Procent taki przemawia za progowym mechanizmem determinacji płci, który polega na działaniu czynników sygnalizujących takich jak fibroblastyczny czynnik wzrostu (FGF9) i prostaglandyna D2, odpowiedzialnych za promowanie różnicowania się komórek Sertoliego.

Jedną z częściej opisywanych wad jest zespół niewrażliwości na androgeny, który jest spowodowany mutacjami genu receptora dla androgenów (*AR*). W genie tym opisano ponad 400 mutacji, które dają zróżnicowane efekty fenotypowe, klasyfikowane

do trzech kategorii: pełna, pośrednia i częściowa niewrażliwość na androgeny (Jääskeläinen, 2012). Osobniki z pełną niewrażliwością mają żeńską płeć fenotypową, pomimo obecności prawidłowego kariotypu męskiego i gonad męskich. Wada ta występuje dość rzadko – przykładowo postać pełna diagnozowana jest od 1 na 20000 do 1 na 100000 urodzeń, natomiast częstość formy częściowej, czy pośredniej nie jest znana (Oakes i wsp., 2008).

Niektóre przykłady mutacji odpowiadające za nieprawidłowy rozwój płciowy przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2. Zaburzenia rozwoju płciowego u człowieka – konsekwencje wybranych mutacji

Gen	Zaburzenia rozwoju płciowego, wywołane mutacją
SF1	zaburzenie rozwoju jąder i nadnerczy
SRY	1. Mutacja genu – odwrócenie płci męskiej w żeńską u osobników 46,XY, 2. Ekspresja genu *SRY* u osobników żeńskich (46,XX), które posiadają gen *SRY* (translokacja) – odwrócenie płci męskiej w żeńską
SOX9	1. Mutacje genu u osobników 46,XY – dysplazją kampomeliczną u osobników o fenotypie żeńskim 2. Duplikacja genu o osobników 46,XX – rozwój w kierunku męskim
DAX1	Nadekspresja genu u osobników 46,XY – różnicowanie w kierunku płci żeńskiej
RSPO1	Mutacja genu – rozwinięcie się płci męskiej u osobników 46,XX
WNT4	1. Mutacja genu – maskulinizacja osobników 46,XX 2. Nadekspresja genu u osobników 46,XY – rozwój w kierunku płci żeńskiej
AR	Rozwinięcie żeńskich zewnętrznych narządów płciowych (czasami z cechami maskulinizacji) u osób z chromosomową i gonadalną płcią męską

Należy podkreślić, że wiele zaburzeń rozwoju płciowego człowieka ma dość słabo poznane podłoże molekularne. Przykładem mogą być dwa zaburzenia rozwojowe osobników płci męskiej, które należą do najczęściej występujących – wnętrostwo oraz

spodziectwo. Pierwsze z nich polega na niezstąpieniu jąder do moszny, a drugie to nieprawidłowe umiejscowienie ujścia cewki moczowej. Wady te, chociaż występują często, to są łatwo korygowane podczas zabiegu chirurgicznego. Uwarunkowanie tych wad nie zależy od mutacji pojedynczych genów, co oznacza, że na ich powstanie mogą mieć wpływ obok nieznanych genów również czynniki środowiskowe.

PODSUMOWANIE

Czy w świetle powyższego wywodu można precyzyjnie wskazać moment, od którego rozwijający się zarodek ma prawidłowo rozwiniętą płeć żeńską lub męską. Odpowiedź nie jest twierdząca, bowiem proces kształtowania się płci jest stopniowy i wielopłaszczyznowy. Zależy od obecności chromosomów płci, genów odpowiadających za determinacje i różnicowanie płci oraz szeregu hormonów peptydowych i steroidowych. Prawidłowe współdziałanie tych czynników odpowiada za pojawienie się cech płciowych, nie tylko związanych z odmienną budową ciała, ale również odmienne ukształtowanie niektórych struktur mózgu, które odpowiadają za cechy i zachowania specyficzne dla danej płci.

LITERATURA

Beverdam A., Koopman P. (2005). Expression profiling of purified mouse gonadal somatic cells during the critical time window of sex determination reveals novel candidate genes for human sexual dysgenesis syndromes. *Hum. Mol. Genet.* 15: 417–431

Biason-Lauber A. (2010). Control of sex development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 24:163–86.

Cox J.J., Willatt L., Homfray T., Woods C.G. (2011). A SOX9 duplication and familial 46,XX developmental testicular disorder. *N Engl J Med.* 364: 91–93.

"Zmiana płci": Operacje transpłciowe, to okaleczanie zdrowych, funkcjonujących narządów płciowych . "Górna operacja" to odcięcie piersi dziewczynie lub dodanie tkanki, aby wyglądała jak piersi chłopca. "Dolna

operacja" to odcięcie penisa chłopca i próba zbudowania w jego miejsce pochwy i kanału pochwy lub próba dołączenia penisa i jąder do już istniejącej pochwy kobiety; *okaleczenia* zdrowych narządów płciowych prawidłowo funkcjonujących. Operacje są próbą zmiany naturalnych narządów płciowych męskiego lub żeńskiego ciała na narządy płciowe przeciwnego rodzaju ciała; zniszczenie narządów płciowych, które są naturalną częścią męskiego lub żeńskiego ciała i zastąpienie ich cz. płciowymi płci przeciwnej, które nie niefunkcjonują, nie mogą być w pełni i naturalnie zintegrowane z resztą. Akt okaleczenia, jest grzechem ciężkim, jest zawsze, z natury i poważnie zły. W cywilizowanym świecie prawo zabrania tego. Czyn ten jest brutalny, nieludzki, okrutny, upokarzający i powodujący poważne, trwałe, nieodwracalne obrażenia fizyczne. Odczłowieczający charakter okaleczenia można dostrzec w fakcie, że często było ono tradycyjnie zarezerwowane dla aktów karania niewolników, przestępców i wrogów na wojnie. Nie godząc się na takie akty w wyżej wymienionych okolicznościach, można jednak zauważyć, że z samej swojej natury okaleczenie upokarza i odczłowiecza ofiarę właśnie dlatego, że oszpeca i groteskowo rani piękne ludzkie ciało i integralność jego części.

Okaleczenie narządów płciowych niesie ze sobą dodatkowe przestępstwo wykorzystywania seksualnego. Kobieta, której odcięto piersi wbrew jej woli, słusznie zostałaby uznana za ofiarę rażącej formy napaści na tle seksualnym, podobnej do gwałtu. Okaleczenie osoby małoletniej to poważny i przestępczy akt fizycznego i seksualnego znęcania się, a szkody tych okaleczeń są nieodwracalne. Nie tylko nie można przywrócić funkcjonalnych narządów po ich usunięciu, jeśli dana osoba chce "zrezygnować z tranzycji", ale nowe narządy płciowe płci przeciwnej nie są funkcjonalne, a popęd seksualny jest martwy po operacjach.

Operacje "zmiany płci" powodują sterylizację seksualną, uniemożliwiając prokreację, a tym samym odcinając możliwość posiadania dzieci.

To ukrywa eufemizm. Te "operacje" "potwierdzające płeć" są przestępstwem. Te procedury poważnie ranią i oszpecają ofiarę, którą często jest dziecko. Hormony są bezpośrednią sterylizacją ludzkiego ciała. Przed i towarzysząc okaleczaniu zdrowych narządów płciowych poprzez operacje "zmiany płci" - kolejny eufemizm używany jako taktyka ukrywania przestępstwa sterylizacji nastolatków - jest stosowanie blokerów dojrzewania, oszukańczo sprzedawanych rodzicom jako po prostu "wstrzymanie dojrzewania".

Podczas tego "zatrzymania" dojrzewania, młode, rozwijające się ciało jest przeładowane zastrzykami hormonów płci przeciwnej, aby pobudzić "drugorzędne cechy" płci przeciwnej. W rzeczywistości te chemiczne infuzje są bezpośrednią sterylizacją ciała.

Praktyka podawania wlewów hormonów odpowiednich dla płci przeciwnej jest prawnie znana jako kastracja i była zwykle zarezerwowana przez prawo dla karania przestępców seksualnych.

Z samej natury podawanie takich hormonów stanowi bezpośrednią sterylizację, **a zatem to grzech i to bardzo ciężki!**

Bezpośrednia sterylizacja osoby nieletniej jest czynem karalnym, wyrządzającym nieodwracalną szkodę i formą seksualnego wykorzystywania dziecka. Dojrzewania płciowego nie można zatrzymać, a następnie "wznowić" za jednym zamachem. Poważne konsekwencje wynikają z zakłócenia naturalnego procesu rozwoju seksualnego dziecka w okresie dojrzewania. Konsekwencją tego jest chemiczne upośledzenie lub całkowite zniszczenie męskiej i żeńskiej płodności.

Taka chemiczna kastracja dziecka jest z pewnością bardzo wielkim przestępstwem, niegodnym cywilizowanych ludzi. Oprócz bezpłodności, hormony płciowe sprawiają, że popęd i podniecenie są martwe. Dlatego też, nawet bez okaleczenia operacjami "zmiany płci" - które sprawiają, że narządy płciowe stają się fizycznie niefunkcjonalne - "blokery dojrzewania" już sprawiają, że podniecenie seksualne i stosunek płciowy, a tym samym prokreacja, są niemożliwe. Wiele części ciała zaczyna ulegać rodzajowi chemicznej dezintegracji. Może nie ma przykładu na to, że natura mści się, gdy ingeruje się w nią w sposób rażący. Tak więc zarówno operacje "zmiany płci", jak i hormony "krzyżowe" są przeciwne dobru, jakim jest naturalna komplementarność seksualna mężczyzny i kobiety oraz dobru nowego życia, do którego ta komplementarność jest naturalnie uporządkowana. Zarówno miłość małżeńska, jak i dzieci, wraz ze wszystkimi przyszłymi pokoleniami, które mogą pochodzić od dzieci, są niszczone przez fizyczne i chemiczne próby zmiany płci. Operacje i blokery dojrzewania są formą drapieżnictwa seksualnego. W nauce i prawie przyjmuje się, że dojrzałość płciowa i jej zdolność do dokonywania dorosłych osądów nie jest nabywana przed

osiągnięciem pełnoletności. Małżeństwo nie może zostać zawarte przez osobę niepełnoletnią. Z tego samego powodu małoletni nie mogą wyrazić dojrzałej, odpowiednio poinformowanej zgody na operacje i zabiegi mające na celu zmianę ich płci, podobnie jak nie mogą wyrazić dojrzałej, zgody na zawarcie małżeństwa. Dojrzałość wymagana do wyrażenia zgody na operacje "zmiany płci" i stosowanie hormonów płciowych pojawia się dopiero po pełnym rozwoju seksualnym, który obejmuje rozwój dorosłego mózgu, co następuje długo po okresie dojrzewania. **"Przemiana" nieletnich jest formą seksualnego drapieżnictwa na bezbronnych dzieciach.**

Różnica płciowa jest ostatecznie oparta na różnicy między chromosomami męskimi i żeńskimi. Różnica płciowa znajduje dopełnienie w pełnym rozwoju zdrowych, funkcjonujących narządów płciowych i odpowiadającym im chemicznym rozwoju mózgu, który obserwujemy u dorosłych mężczyzn i kobiet. Ponieważ operacje i infuzje hormonalne nie zmieniają podstawy różnic seksualnych, chromosomów, nie zmieniają też zasadniczo płci.

Są to próby niemożliwego oparte na kłamstwach: że dana osoba urodziła się w niewłaściwym ciele i może zmienić płeć ciała za pomocą kaprysu noża chirurga i infuzji chemikaliów, których organizm nie może naturalnie wytworzyć.

Kłamstwa te leżą u podstaw praktyk, które są zarówno poważnie grzeszne, jak i przestępcze, praktyk, które, gdy są popełniane wobec nieletnich, stanowią fizyczne wykorzystywanie seksualne dziecka najohydniejszego rodzaju: wykorzystywanie seksualne poprzez okaleczanie narządów płciowych i chemiczną sterylizację.

Pierwszą linią obrony przed tak poważnym złem jest jasne zrozumienie moralnego charakteru działań, o których mówimy. Eufemizmy stosowane przez ruch transpłciowy ukrywają makabryczną rzeczywistość i moralną deprawację działań, które chcą narzucić dzieciom. Nadszedł czas, aby skończyć z grami słownymi i przyznać, że aktywiści "trans" chcą okaleczać i sterylizować małe dzieci. Są oni seksualnymi zboczeńcami i drapieżnikami, którym należy się przeciwstawić. Z moralnego punktu widzenia praktyka przeprowadzania operacji "zmiany płci" na nieletnich i stosowania hormonów płciowych jest podobna do napaści seksualnej lub gwałtu na nieletnim. Wszystkie takie czyny są grzechami śmiertelnymi z samej swojej natury, odcinając tych, którzy je promują lub angażują się w nie, od łaski Bożej i zasługując na wieczną karę, chyba że pokutują. **I tu rodzi się pytanie, czy jest możliwe odpokutowanie tego czynu? Jak to zrobić?** https://www.lifesitenews.com/pl/analiza/dlaczego-zmiana-plci-jest-sprzeczna-z-katolickim-nauczaniem-moralnym/?utm_source=most_recent&utm_campaign=pl&utm_source=most_recent&utm_campaign=pl

Czerpanie zysków z nieletnich i dorosłych, którzy są zdezorientowani co do płci ...

"radykalizacja polityczna i radykalizacja płciowa wywodzą się z uniwersytetów i oba mają ten sam cel końcowy, którym jest zburzenie fundamentów naszego kraju i naszej cywilizacji, które ustanowiliśmy przez tysiąclecia, aby zastąpić je czymś nowym na ich podobieństwo. Jest to rodzaj zabawy w Boga ...

https://www.lifesitenews.com/pl/news/tucker-carlson-zdmuchuje-trans-inc-za-czerpanie-zyskow-z-doroslych-nieletnich-z-dezorientacja-plciowa/

„Zmiana płci": dzieło bestii w lekarskim kitlu. Poznaj wstrząsający przypadek stojący za „tranzycjami"

https://pch24.pl/zmiana-plci-dzielo-bestii-w-lekarskim-kitlu-poznaj-wstrzasajacy-przypadek-stojacy-za-tranzycjami/

Rozmowa Pospieszalskiego. DRAMAT OJCA: "CÓRKA ZMIENIA PŁEĆ. Jej życie jest zagrożone!"

https://youtu.be/b2966SMn7wk

Nie urodziłeś się homoseksualistą. To kłamstwo

https://pch24.pl/byly-gej-zacheca-homoseksualistow-do-nawrocenia/

Rewolucja i zniszczenie rodziny. Kto i dlaczego próbuje rozbić Boży porządek

https://pch24.pl/prof-roberto-de-mattei-rewolucja-i-zniszczenie-rodziny-kto-i-dlaczego-probuje-rozbic-bozy-porzadek/

Dramat kanadyjskiego licealisty. Powiedział, że są dwie płcie. Katolicka szkoła go zawiesiła, policja aresztowała

https://www.fronda.pl/a/Dramat-kanadyjskiego-licealisty-Powiedzial-ze-sa-dwie-plcie-Katolicka-szkola-go-zawiesila-policja-aresztowala,211261.html

---

Wielka Brytania: lewicowe piekło. Matka aresztowana na oczach dzieci za krytykę ideologii gender. https://pch24.pl/wielka-brytania-lewicowe-pieklo-matka-aresztowana-na-oczach-dzieci-za-krytyke-ideologii-gender/

Spis treści