

DETERMINAÇÃO E DIFERENCIAÇÃO SEXUAL EM PEIXES TELEÓSTEOS: PAPEL DOS FATORES AMBIENTAIS E GENÉTICOS

*(Sexual determination and differentiation in teleost fish:
the role of environmental and genetic factors)*

Vanessa Alves PEREIRA^{1*}; Jessica Sales LOBATO²;
Carmina Sandra Brito SALMITO-VANDERLEY¹

¹Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias da Universidade Estadual do Ceará (UECE). Av. Dr. Silas Munguba, 1700 - Itaperi, Fortaleza/CE. CEP: 60.741-000;

²Curso de Ciências Biológicas (UECE). *E-mail: vanessabio35@gmail.com

RESUMO

Peixes teleósteos possuem diversas maneiras de determinação e diferenciação sexual. De modo que, fatores genéticos e ambientais podem atuar interagindo para determinar o sexo e agir sobre a diferenciação das gônadas desses animais. Os fatores ambientais atuam de diferentes formas para determinar o sexo de peixe, uma vez que sua ação é dependente da espécie. Fatores como temperatura, pH, densidade populacional e poluição podem causar a masculinização ou feminização, agindo principalmente sobre os hormônios sexuais e muitas vezes causando a apoptose ovariana e, conseqüentemente, promovendo a masculinização. Já a determinação genética se dar por cromossomos sexuais (sistema monogênico) ou por ação autossômica (sistema poligênica). No sistema monogênico já foram observados vários modelos de cromossomos sexuais, sendo os principais XX/XY (machos heterogaméticos) e ZW/ZZ (fêmeas heterogaméticas). Com isso, é possível observar que os peixes teleósteos possuem uma grande diversidade de determinação sexual e diferenciação gonadal.

Palavras-chave: Cromossomos sexuais, diferenciação gonadal, reprodução.

ABSTRACT

Teleost fish have various forms of sexual determination and differentiation. Genetic and environmental factors can interact to determine sex and act on the differentiation of the gonads of these animals. Environmental factors act in different ways to determine the sex of the fish, as their action depend on the species. Factors such as temperature, pH, population density and pollution can cause a masculinization or a feminization, by acting on the hormones and, often, the ovarian apoptosis. The genetic determination is given by the sexual chromosome (monogenic system) or by the autosomal action (polygenic system). In the monogenic system several models of sexual chromosomes were observed, the main ones being XX / XY (heterogeneous males) and ZW / ZZ (heterogeneous females). With this, it is possible to observe that teleost possess a great amplitude of sexual determination and gonadal differentiation.

Key words: Gonadal differentiation, reproduction, sex chromosomes.

INTRODUÇÃO

O sexo de peixes teleósteos pode ser estudado por meio de análises histológicas e morfológica das gônadas, e pelo dimorfismo sexual. No entanto, este último não é suficiente para definição sexual em peixes, uma vez que não pode ser levado em consideração apenas distinções de tamanho, forma e cor, diferenças sexuais fisiológicas e de comportamento também devem ser avaliadas (LEINONEN *et al.*, 2011; DEAN e MANK, 2014). O conhecimento dessas particularidades é importante para entender os mecanismos de determinação e diferenciação sexual nas diferentes espécies de peixes, uma vez que o processo de determinação sexual em peixes é muito diverso e pode ser alterado por fatores externos (DEVLIN e NAGAHAMA, 2002).

Com isso, a determinação sexual em peixes pode ser afetada pela interação dos fatores ambientais e genéticos (VOLFF *et al.*, 2007; STELKENS e WEDEKIND, 2010; GUERRERO-ESTEVEZ e MORENO-MENDONZA, 2010). Como os peixes possuem grande variedade de habitats, e os fatores ambientais estão ligados à determinação sexual, estes mostram uma grande variedade de mecanismos de determinação do sexo e, portanto, geram grande interesse científico (GUERRERO-ESTEVEZ e MORENO-MENDONZA, 2010).

Entre os fatores ambientais pode-se destacar a temperatura, o fotoperíodo, o pH e a densidade populacional (DEVLIN e NAGAHAMA, 2002; BROWN *et al.*, 2014; BUDD *et al.*, 2015). Já os fatores genéticos podem envolver sistemas monogênicos e poligênicos, ou seja, com controles cromossômicos, no qual as fêmeas são heterogaméticas (ZZ/ZW sistema genético) ou os machos são heterogaméticos (XX/XY sistema genético), e controles autossômicos (DEVLIN e NAGAHAMA, 2002). Portanto, estudar esses fatores e suas interações torna-se de extrema importância para entender as diferentes formas de determinação e diferenciação sexual nas diferentes espécies de peixes teleósteos.

Esta revisão, portanto, objetiva descrever os diferentes meios que afetam a determinação e diferenciação sexual em peixes teleósteos.

DESENVOLVIMENTO

Determinação sexual e diferenciação sexual

A determinação é entendida como o interruptor “mestre” (fator inicial herdado) que causa os primeiros passos da cascata de definição do sexo, que então ativam mais genes a jusante da diferenciação sexual, que irá regular a produção de hormônios esteróides, eventualmente levando a um tipo funcional de gônadas com o fenótipo sexual correspondente (HEULE *et al.*, 2014). Assim, a diferenciação sexual é dependente da determinação do sexo (DEVLIN e NAGAHAMA, 2002).

Com isso, os vertebrados podem exibir diversos mecanismos de determinação do sexo, que são a chave para diferenciação sexual em machos e/ou fêmeas (DEVLIN e NAGAHAMA, 2002; WILHELM *et al.*, 2007). E, entre os vertebrados, os peixes são os que apresentam uma maior variedade de mecanismos (SANTOS *et al.*, 2017). De modo que, seu processo de determinação sexual é algo bem flexível, levando em consideração a evolução de gêneros e famílias, e pode ser direta ou indiretamente afetado em um indivíduo por fatores externos, o que contrasta com a estabilidade da determinação sexual encontrada em mamíferos (DEVLIN e NAGAHAMA, 2002; KOOPMAN, 2001).

Portanto, de acordo com o mecanismo usado e a ação dos fatores externos os peixes podem ser classificados em unissexuais (toda população é de fêmeas), hermafroditas (sequencial, serial e simultânea) e gonocóricos (dois sexos em todas as fases da vida) (HEULE *et al.*, 2014).

Dependendo da classificação sexual dos peixes estes irão sofrer diferentes mecanismos de determinação sexual e, conseqüentemente, de diferenciação do sexo. Assim, a diferenciação sexual, ou seja, o processo de desenvolvimento das gônadas após a determinação do sexo, se dá por meio de mudanças morfológicas, celulares e moleculares para inferir se o sexo foi

determinado em uma direção específica e é influenciada pela determinação sexual (DEVLIN e NAGAHAMA, 2002).

A diferenciação sexual irá direcionar a formação de gônadas masculinas ou femininas, de modo que uma gônada indiferenciada irá preceder o desenvolvimento de ovários e/ou testículos em peixes. Em peixes essa diferenciação pode ser direta (da gônada indiferenciada forma-se ovário ou testículo) ou indireta (da gônada indiferenciada forma-se ovário que depois se diferenciam em testículos) (ALMEIDA, 2013).

Dessa forma, tanto a determinação sexual quanto a diferenciação são afetadas por fatores ambientais e genéticos que coexistem e podem agir direta ou indiretamente na formação do sexo nas diferentes espécies de peixes (BAROILLER *et al.*, 2009).

Fatores genéticos na determinação e diferenciação sexual

Os fatores genéticos que determinam o sexo em peixes envolvem uma série de complexas interações bioquímicas que levam à determinação sexual e diferenciação gonadal. A determinação genética em vertebrados pode operar por cromossomos sexuais, na qual genes relacionados ao sexo estão localizados em um par cromossômico (sistema monogênico), ou por genes que determinam o sexo e estão distribuídos no genoma (sistema poligênico) (BUDD *et al.*, 2015).

Em sistemas monogênicos, o sexo é determinado por um gene localizado em um determinado cromossomo e genes em outros cromossomos possuem pouco efeito sobre a determinação sexual (DEVLIN e NAGAHAMA, 2002). Nesse sistema, o sexo é determinado no momento da fertilização e poucas espécies de peixes apresentam esse tipo de determinação, ou seja, não apresentam cromossomos sexuais diferenciados morfologicamente (GUERRERO-ESTÉVEZ e MORENO-MENDONZA, 2010; BEARDMORE *et al.*, 2001).

No entanto, algumas espécies apresentam diferenças cromossômicas entre os sexos, de modo que em espécies com cromossomos sexuais, já foram relatados vários sistemas, como XX/XY (machos heterogâmicos), ZW/ZZ (fêmeas heterogâmicas) e outros que incluem XX/XO, XX/XY₁Y₂, X₁X₂X₁X₂/X₁X₂Y, X₁X₂X₁X₂ / X₁X₂X₁, ZZ/ZO e ZZ/ZW₁W₂ também existem em algumas espécies de peixes, (EISBRENNER, 2013; SCHARTL, 2004a; VOLFF e SCHARTL, 2001). Há uma grande diversidade de sistemas monogênicos nas espécies já descritas com cromossomos sexuais (Tab. 01).

Nos sistemas poligênicos, o sexo é determinado pela ação genética acumulativa de todos os fatores envolvidos na sua determinação, e não por um único *locus* genético, mas sim pela combinação dos seus alelos. De modo que, os genes com forte influência sobre a determinação do sexo e diferenciação gonadal estão distribuídos ao longo do genoma (BULL, 1985; LIEW *et al.*, 2012).

Nos sistemas poligênicos, o sexo é determinado pela ação genética acumulativa de todos os fatores envolvidos na sua determinação, e não por um único *locus* genético, mas sim pela combinação dos seus alelos. De modo que, os genes com forte influência sobre a determinação do sexo e diferenciação gonadal estão distribuídos ao longo do genoma (BULL, 1985; LIEW *et al.*, 2012).

Além desses meios de determinar o sexo em peixes, novos métodos vêm sendo desenvolvidos para estudar meios de determinar o sexo desses animais. Um desses meios é o estudo da expressão de microRNAs (miRNA) em gônadas (WANG *et al.*, 2016).

Tabela 01: Tipo de determinação monogênica em diferentes espécies de peixes teleósteos.

Espécie	Determinação monogênica	Indivíduo heterogâmico	Referência
<i>Danio rerio</i>	ZW/ZZ	Fêmea	WILSON <i>et al.</i> , 2014; LIEW <i>et al.</i> , 2012.
<i>Oncorhynchus mykiss</i>	XX/XY	Macho	NAGAHAMA <i>et al.</i> , 2004; XU <i>et al.</i> , 2016.
<i>Oreochromis aureus</i>	ZW/ZZ	Fêmea	DESPREZ <i>et al.</i> , 2003.
<i>Oreochromis niloticus</i>	XX/XY	Macho	BAROILLER <i>et al.</i> , 2009.
<i>Paralichthys olivaceus</i>	XX/XY	Macho	YAMAGUCHI <i>et al.</i> , 2010.
<i>Pelteobagrus fulvidraco</i>	XX/XY	Macho	WANG <i>et al.</i> , 2009.
<i>Cyprinus carpio</i>	XX/XY	Macho	FENG <i>et al.</i> , 2018.
<i>Salmo salar</i>	XX-XY	Macho	DAVIDSON <i>et al.</i> , 2009.
<i>Pseudobagrus ussuriensis</i>	XX-XY	Macho	JIA <i>et al.</i> , 2012.

Os miRNAs possuem como função regular a pós-transcrição no gene por ligação a RNA mensageiros alvo, induzindo sua supressão ou degradação (SIOMI e SIOMI, 2010). Com isso, já foi observado que a sua expressão pode variar entre os sexos em vários animais como ratos adultos e ovinos, no qual o perfil de expressão do miRNA revelou divergência nos testículos e ovários, por exemplo, sugerindo o importante papel do miRNA na condução do desenvolvimento e função do tecido gonadal (MISHIMA *et al.*, 2008; TORLEY *et al.*, 2011; DAI e AHMED, 2014).

Em espécies de peixes teleósteos como *Paralichthys olivaceus*, *Danio rerio*, *Oryzias latipes*, *Oreochromis niloticus* também foram observadas diferenças na expressão de vários miRNAs nas gônadas de machos e fêmeas (QIU *et al.*, 2018; WANG *et al.*, 2016; GU *et al.*, 2014; IJIRI *et al.*, 2008). Com isso, essa dinâmica de expressão dos miRNAs nas gônadas pode explicar o fenômeno de dimorfismo sexual em peixes (ESHEL *et al.*, 2014).

Portanto, em espécies gonocóricas, todas as formas possíveis de determinação do sexo têm sido observadas como, heterogeneidade do sexo masculino e feminino com ou sem influência autossômica de loci, para sistemas envolvendo vários loci mas sem cromossomos sexuais, ou vários cromossomos sexuais e vários pares de cromossomos sexuais (VOLFF *et al.*, 2007).

Fatores ambientais na determinação e diferenciação sexual

Os processos de determinação e diferenciação sexual nos peixes são altamente plásticos; mesmo em cima de um dado antecedente genético, por assim dizer, certos fatores como temperatura, pH podem exercer uma forte influência (BAROILLER *et al.*, 1999; MUNDAY *et al.*, 2006a, b).

Em algumas espécies de peixe como o *Danio rerio* sabe-se que os fatores ambientais são importantes para determinação e diferenciação sexual, de modo que esses fatores atuam

juntamente com os fatores genéticos (SANTOS *et al.*, 2017). No entanto, a ação dos efeitos ambientais sobre o sexo de peixes é dependente da espécie (BAROILLER *et al.*, 2009), pois algumas espécies podem ser afetadas por diversos fatores ambientais em conjunto e em outras apenas por um fator (BAUMANN *et al.*, 2013; LAWRENCE *et al.*, 2008; LUZIO *et al.*, 2016a; RIBAS *et al.*, 2017b; BAROILLER *et al.*, 2009; SHANG *et al.*, 2006). Dentre os fatores ambientais que podem afetar a determinação e diferenciação do sexo de peixes teleósteos esse estudo irá abranger: temperatura, pH, densidade populacional e poluição (BROWN *et al.*, 2014; GUERREO-ESTÉVEZ e MORENO-MENDONZA, 2010; BAROILLER *et al.*, 2009; BAROILLER e COTTA, 2001).

Temperatura

A temperatura é o fator ambiental que mais atua na determinação sexual em vertebrados (OSPINA-ÁLVAREZ e PIFERRER, 2008; VALENZUELA e LANCE, 2004; DEVLIN e NAGAHAMA, 2002). Este fator pode agir modulando a ação de hormônios em todos os níveis reprodutivos, em especial na ovocitação e na espermição (PRÖTNER, 2002).

Algumas espécies de peixes são temperatura-dependente e não apresentam diferenças genéticas consistentes entre os sexos, uma vez que a temperatura irá determinar irreversivelmente o sexo fenotípico durante o desenvolvimento inicial do indivíduo (VALENZUELA *et al.*, 2003). A ação da temperatura na determinação sexual pode se dar pela alta sensibilidade das enzimas do complexo citocromo P450 que convertem andrógenos (testosterona) em estrógenos (estradiol) na via dos hormônios sexuais que são de grande importância no desenvolvimento gonadal (BAROILLER e D’COTTA, 2001).

Em algumas espécies pode haver uma masculinização dependendo da temperatura, uma vez que este fator resulta da depleção da síntese de estrogênio, através da inibição da enzima aromatase (CYP19A) e induz precocemente a apoptose de oócitos (UCHITA *et al.*, 2004). A temperatura pode agir também nos mecanismos epigenéticos, particularmente, na metilação do DNA, de modo que a expressão da DNA metiltransferase juntamente com outros genes-chave de reprodução (*amh*, *cyp19a1a*, *dmrt1*) são modulados pelo aumento da temperatura. Em espécies como *Leuresthes tenuis* a proporção de fêmeas aumenta quando a temperatura diminui (BROWN *et al.*, 2014). Em *Danio rerio*, temperaturas altas (33-37 °C) durante o desenvolvimento embrionário ou durante o período de diferenciação induzem uma maior quantidade de machos (ABOZAID *et al.*, 2011, 2012; BROWN *et al.*, 2015; LUZIO *et al.*, 2016a; RIBAS *et al.*, 2017a; UCHIDA *et al.*, 2004).

Portanto, a temperatura pode apresentar-se como um fator de estresse e promover a indução de cortisol que agirá como inibidor ovariano (RIBAS *et al.*, 2017a; SANTOS *et al.*, 2017; BAROILLER e D’COTTA, 2016). Dessa forma, a ela pode agir interagindo com vários fatores genéticos, em várias espécies de peixes de diferentes maneiras.

pH

O pH possui uma influência na proporção de machos e fêmeas e já foi reportado para várias espécies. Em geral o aumento do valor de pH reduz a proporção de machos, em algumas espécies como *Apistogramma caetei*, a proporção chegou a menos de 10% (DEVLIN e NAGAHAMA, 2002). Baroiller *et al.* (2009) observaram que em populações equilibradas de *A. caetei* são encontrados em pH ácido (4,5 a 5,5) com 40 a 47% de fêmeas, enquanto sob

condições mais neutras, em pH de 6,5, quase todas as populações são femininas (96% de fêmeas). Já na espécie *Xiphophorus hellerii* populações masculinas monossexuais se desenvolvem em pH de 6,2 e 98% das fêmeas desenvolvem pH 7,9 (GUERRERO-ESTÉVEZ e MORENO-MENDONZA, 2010).

Com isso, em determinadas espécies, pH ácido e básico produzem uma maior quantidade de machos e fêmeas, respectivamente. No entanto, em geral, o efeito do pH na proporção sexual é menos pronunciado do que o efeito de temperatura (GUERRERO-ESTÉVEZ e MORENO-MENDONZA, 2010; DEVLIN e NAGAHAMA, 2002).

Densidade populacional

A densidade populacional, apesar de pouco caracterizada é um dos fatores que pode mudar o desenvolvimento do sexo em peixes, atuando na sua inversão sexual e estando intimamente ligada a fatores sociais que influenciam na determinação do sexo (BUDD *et al.*, 2015; LAWRENCE *et al.*, 2008; GODWIN *et al.*, 2003; BAROILLER e D’COTTA 2001; BAROILLER *et al.*, 1999).

Em enguias a densidade se mostra como o principal fator que influencia as taxas dos sexos, no qual a aglomeração é associada a maiores proporções masculinas (DAVEY e JELLYMAN, 2005). Em *Danio rerio*, apesar desse fator ser pouco estudado (LAWRENCE *et al.*, 2008; LIEW *et al.*, 2012; RIBAS *et al.*, 2017b), também se observa que altas densidade promovem o desenvolvimento de uma população com uma maior quantidade de machos (LIEW *et al.*, 2012; RIBAS *et al.*, 2017b).

Apesar dessas observações, os mecanismos moleculares precisos que atuam na mudança de proporção sexual em resposta a densidade de estocagem ainda são pouco compreendidos. Ribas *et al.* (2017b) descrevem que um aumento dos níveis de cortisol, devido a situações estressantes relacionadas com alta densidade populacional, pode ter um papel na masculinização, uma vez que, o cortisol pode inibir a expressão da aromatase, aumentando a incidência de apoptose nos primórdios gonadais e/ou promovendo produção da 11-cetotestosterona, favorecendo a via de masculinização em peixes (FERNANDINO *et al.*, 2012, 2013; KITANO *et al.*, 2012; YAMAGUCHI *et al.*, 2010; HATTORI *et al.*, 2009).

Poluição

A poluição vem se agravando nos últimos anos e aumentando a contaminação de ambientes aquáticos pelo desreguladores endócrinos, que são responsáveis por perturbar o sistema endócrino, e podem ser divididos em pesticidas e produtos farmacêuticos e causa grande preocupação nos ambientes aquáticos (SCHOLZ e MAYER, 2008).

Esses produtos químicos que possuem capacidade de desregular o sistema endócrino podem influenciar a proporção sexual em *Danio rerio* (SANTOS *et al.*, 2017). Essa alteração pode ocorrer, pois esses componentes podem mimetizar ou antagonizar a ação endógena de hormônios, modulando a síntese hormonal e/ou interagindo com receptores hormonais (SCHOLZ e MAYER, 2008). Dessa forma, levando em consideração que o 17 β -estradiol desempenha um papel fundamental na diferenciação feminina, o 11-cetotestosterona participa do desenvolvimento testicular e que o desenvolvimento sexual depende do equilíbrio correto desses hormônios, a ação sobre os mesmos pode atrapalhar a diferenciação e, posteriormente, comportamento reprodutivo adulto (DEVLIN e NAGAHAMA, 2002; YAMAMOTO, 1969).

Com isso, em espécies como *Danio rerio*, esses desreguladores podem perturbar o desenvolvimento sexual promovendo a feminização ou masculinização (SANTOS *et al.*, 2017).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os peixes teleósteos possuem uma grande diversidade de determinação sexual e diferenciação gonadal. Muitas espécies apresentam determinação por meio de fatores genéticos (cromossomos sexuais ou autossômicos), outras por fatores ambientais e outras pela interação desses fatores.

Apesar dos grandes avanços nos estudos sobre os fatores que participam da determinação e diferenciação sexual em peixes, ainda são necessários estudos mais aprofundados sobre a ação desses fatores e como as suas diferentes interações agem coordenando as diversas vias para determinar o sexo nas espécies de peixes teleósteos. Além disso, aprofundar o conhecimento sobre os mecanismos de ação dos RNAs (como o microRNA) na diferenciação gonadal pode ser uma ajuda no entendimento desses processos de diferenciação.

REFERÊNCIAS

ABOZAID, H.; WESSELS, S.; HÖRSTGEN-SCHWARK, G. Effect of rearing temperatures during embryonic development on the phenotypic sex in zebrafish (*Danio rerio*). *Sexual Development*, v.5, n.5, p.259–265, 2011.

ABOZAID, H.; WESSELS, S.; HÖRSTGEN-SCHWARK, G. Elevated temperature applied during gonadal transformation leads to male bias in zebrafish (*Danio rerio*). *Sexual Development*, v.6, n.4, p.201–209, 2012.

ALMEIDA, F.L. Endocrinologia aplicada na reprodução de peixes. *Revista Brasileira de Reprodução Animal*, v.37, n.2, p.174–180, 2013.

BAROILLER, J.F.; GUIGUEN, Y.; FOSTIER, A. Endocrine and environmental aspects of sex differentiation in fish. *Cell and Molecular Life Sciences*, v.5, N.6-7, p.910–931, 1999.

BAROILLER, J.F.; D'COTTA, H. Environment and sex determination in farmed fish. *Comparative Biochemistry Physiology - Part C: Toxicology & Pharmacology*, v.130, n.4, p.399–409, 2001.

BAROILLER, J.F.; D'COTTA, H.; BEZAULT, E.; WESSELS, S.; HOERSTGEN-SCHWARK, G. Tilapia sex determination: where temperature and genetics meet. *Comparative Biochemistry and Physiology Part - A: Molecular & Integrative Physiology*, v.153, n.1, p.30–38, 2009.

BAROILLER, J.F.; D'COTTA, H. The reversible sex of gonochoristic fish: insights and consequences. *Sex Development*, v.10, n.5-6, p.242–266, 2016.

BAUMANN, L.; HOLBECH, H.; KEITER, S.; KINNBERG, K.L.; KNÖRR, S.; NAGEL, T.; BRAUNBECK, T. The maturity index as a tool to facilitate the interpretation of changes in

vitellogenin production and sex ratio in the Fish Sexual Development Test. *Aquatic Toxicology*, v.128, p.34–42, 2013.

BEARDMORE, J.A.; MAIR, G.C.; LEWIS, R.I. Monosex male production in finfish as exemplified by tilapia: applications, problems, and prospects. *Aquaculture*, v.197, n.1, p.283–301, 2001.

BROWN, E.E.; BAUMANN, H.; CONOVER, D.O. Temperature and photoperiod effects on sex determination in a fish. *Journal of experimental marine biology and ecology*, v.461, p.39–43, 2014.

BROWN, A. R.; OWEN, S.F.; PETERS, J.; ZHANG, Y.; SOFFKER, M.; PAULL, G.C.; KOSKEN, D.J.; WAHAB, M.A.; TYLER, C.R. Climate change and pollution speed declines in zebrafish populations. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v.112, n.11, p.1237–1246, 2015.

BUDD, A.; BANH, Q.; DOMINGOS, J.A.; JERRY, D.R. Sex control in fish: approaches, challenges and opportunities for aquaculture. *Journal of Marine Science*, v.3, p.329-355, 2015.

BULL, J.J. Sex determining mechanisms: an evolutionary perspective. *Experientia*, v.41, n.10, p.1285–1296, 1985.

DAI, R.; AHMED, S.A. Sexual dimorphism of miRNA expression: a new perspective in understanding the sex bias of autoimmune diseases. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, v.10, p.151–163, 2014.

DAVEY, A.J.H.; JELLYMAN, D.J. Sex determination in freshwater eels and management options for manipulation of sex. *Reviews in fish biology and fisheries*, v. 15, n. 1-2, p. 37-52, 2005.

DAVIDSON, W.S.; HUANG, T.K.; FUJIKI, K.R.; VON SCHALBURG, K.R.; KOOP, B.F. The sex determining *loci* and sex chromosomes in the Family Salmonidae. *Sex Development*, v.3, n.2-3, p.78–87, 2009.

DEAN, R.; MANK, J.E. The role of sex chromosomes in sexual dimorphism: discordance between molecular and phenotypic data. *Journal of Evolutionary Biology*, v.27, n.7, p.1443–1453, 2014.

DESPREZ, D.; MÉLARD, C.; HOAREAU, M.C.; BELLEMÈNE, Y.; BOSC, P.; BAROILLER, J.F. Inheritance of sex in two ZZ pseudofemale lines of tilapia *Oreochromis aureus*. *Aquaculture*, v.218, n.1-4, p.131–140, 2003.

DEVLIN, R.H.; NAGAHAMA, Y. Sex determination and sex differentiation in fish: an overview of genetic, physiological, and environmental influences. *Aquaculture*, v.208, n.3-4, p.191–364, 2002.

EISBRENNER, W.D. Sex determination in Tasmanian Atlantic salmon. 2013. 77p. Tese – Science: Department of Molecular Biology and Biochemistry, Simon Fraser University, 2013.

ESHEL, O.; SHIRAK, A.; DOR, L.; BAND, M.; ZAK, T.; MARKOVICH-GORDON, M.; CHALIFA-CASPI, V.; FELDMESSER, E.; WELLER, J, I.; SEROUSSI, E.; HULATA, G.; RON, M. Identification of male-specific amh duplication, sexually differentially expressed

genes and microRNAs at early embryonic development of Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*). BMC Genomics, v.15, n.1 p.774, 2014.

FENG, X.; YU, X.; FU, B.; WANG, X.; LIU, H.; PANG, M.; TONG, J. A high-resolution genetic linkage map and QTL fine mapping for growth-related traits and sex in the Yangtze River common carp (*Cyprinus carpio haematopterus*). BMC genomics, v.19, n.230, p.1-13, 2018.

FERNANDINO, J.I.; HATTORI, R.S.; KISHI, A.; STRÜSSMANN, C.A.; SOMOZA, G.M. The cortisol and androgen pathways cross talk in high-temperature induced masculinization: 11b-hydroxysteroid dehydrogenase as a key enzyme. Endocrinology, v.153, n.12, p.6003–6011, 2012.

FERNANDINO, J.I.; HATTORI, R.S.; ACOSTA, O.D.M.; STRÜSSMANN, C.A.; SOMOZA, G.M. Environmental stress-induced testis differentiation: androgen as a by-product of cortisol inactivation. General and Comparative Endocrinology, v.192, p.36–44, 2013.

GUERRERO-ESTÉVEZ, S.; MORENO-MENDOZA, N. Sexual determination and differentiation in teleost fish. Review in Fish Biology and Fisheries, v.20, n.1, p.101–121, 2010.

GODWIN, J.; LUCKENBACH, J.A.; BORSKI, R.J. Ecology meets endocrinology: environmental sex determination in fishes. Evolution & Development, v.5, p.40–49, 2003.

GU, Y.; ZHANG, L.; CHEN, X. Differential expression analysis of *Paralichthys olivaceus* microRNAs in adult ovary and testis by deep sequencing. General and comparative endocrinology, v.204, p.181–184, 2014.

HATTORI, R.S.; FERNANDINO, J.I.; KISHII, A.; KIMURA, H.; KINNO, T.; OURA, M.; SOMOZA, G.M.; YOKOTA, M.; STRÜSSMANN, C.A.; WATANABE, S. Cortisol-induced masculinization: does thermal stress affect gonadal fate in pejerrey, a teleost fish with temperature-dependent sex determination? PLoS One, v.4, n.8, p.6548, 2009.

HEULE, C.; SALZBURGER, W.; BOHNE, A. Genetics of sexual development: an evolutionary playground for fish. Genetics, v.196, n.3, p.579–591, 2004.

JIA, Y.H.; HUANG, H.Z.; LI, Q.Q.; ZHANG, Q.Y. Growth and seasonal changes of sex steroids level and gonad development in female and male *Pseudobagrus ussuriensis*. Marine Science, v.36, n.3, p.61–66, 2012.

IJIRI, S.; KANEKO, H.; KOBAYASHI, T.; WANG, D-S.; SAKAI, F.; PAUL-PRASANTH, B.; NAKAMURA, M.; NAGAHAMA, Y. Sexual dimorphic expression of genes in gonads during early differentiation of a teleost fish, the Nile tilapia *Oreochromis niloticus*. Biology of Reproduction, v.78, n.2, p.333–341, 2008.

KITANO, T.; HAYASHI, Y.; SHIRAIISHI, E.; KAMEI, Y. Estrogen rescues masculinization of genetically female medaka by exposure to cortisol or high temperature. Molecular Reproduction and Development, v.79, p.719–726, 2012.

KOOPMAN, P. The genetics and biology of vertebrate sex determination. Cell, v.105, n.7, p.843–847, 2001.

LAWRENCE, C.; EBERSOLE, J.P.; KESSELI, R.V. Rapid growth and out-crossing promote female development in zebrafish (*Danio rerio*). *Environmental Biology of Fishes*, v.81, n.2, p.239–246, 2008.

LEINONEN, T.; CANO, J.M.; MERILA, J. Genetic basis of sexual dimorphism in the threespine stickleback *Gasterosteus aculeatus*. *Heredity*, v.106, n.2, p.218–227, 2011.

LIEW, W.C.; BARTFAI, R.; LIM, Z.; SREENIVASAN, R.; SIEGFRIED, K.R.; ORBAN, L. Polygenic sex determination system in zebrafish. *PLoS One*, v.7, n.4, p.34397, 2012.

LUZIO, A.; MATOS, M.; SANTOS, D.; FONTAÍNHAS-FERNANDES, A.A.; MONTEIRO, S.M.; COIMBRA, A.M. Disruption of apoptosis pathways involved in zebrafish gonad differentiation by 17 α -ethinylestradiol and fadrozole exposures. *Aquatic Toxicology*, v.177, p.269–284, 2016.

MISHIMA, T.; TAKIZAWA, T.; LUO, S.S.; ISHIBASHI, O.; KAWAHIGASHI, Y.; MIZUGUCHI, Y.; ISHIKAWA, T.; MORI, M.; KANDA, T.; GOTO, T.; TAKIZAWA, T. MicroRNA (miRNA) cloning analysis reveals sex differences in miRNA expression profiles between adult mouse testis and ovary. *Reproduction*, v.136, n.6, p.811–822, 2008.

MUNDAY, P.L.; BUSTON, P.M.; WARNER, R.R. Diversity and flexibility of sex changes strategies in animals. *Trends in Ecology & Evolution*, v.21, n.2, p.89–95, 2006.

MUNDAY, P.L.; WHITE, J.W.; WARNER, R.R. A social basis for the development of primary males in a sex changing fish. *Proceedings of the Royal Society of London B*, v.273, n.1603, p.2845–2851, 2006.

NAGAHAMA, Y.; KOBAYASHI, T.; MATSUDA, M. Sex determination, gonadal sex differentiation and sex change in fish. *Tanpakushitsu Kakusan Koso. Protein, nucleic acid, enzyme*, v.49, n.2, p.116–123, 2004.

OSPINA-ÁLVAREZ, N.; PIFERRER, F. Temperature-dependent sex determination in fish revisited: prevalence, a single sex ratio response pattern, and possible effects of climate change. *PLoS One*, v.3, n.7, p.2837, 2008.

PROTNER, H.O. Climate variations and the physiological basis of temperature dependent biogeography: systemic to molecular hierarchy of thermal tolerance in animals. *Comparative Biochemistry and Physiology A*, v.132, n.4, p.739–761, 2002.

QIU, W.; ZHU, Y.; WU, Y. Identification and expression analysis of microRNAs in medaka gonads. *Gene*, v.646, p.210–216, 2018.

RIBAS, L.; LIEW, W.C.; DÍAZ, N.; SREENIVASAN, R.; ORBÁN, L.; PIFERRER, F. Heat-induced masculinization in domesticated zebrafish is family-specific and yields a set of different gonadal transcriptomes. *Proceedings of the National Academy Sciences U. S. A.*, v.114, n.6, p.941-950, 2017.

RIBAS, L.; VALDIVIESO, A.; DÍAZ, N. Appropriate rearing density in domesticated zebrafish to avoid unwanted masculinization: links with the stress response. *Journal of Experimental Biology*, v.220, n.6, p.1056–1064, 2017.

SANTOS, D.; LUZIO, A.; COIMBRA, A.M. Zebrafish sex differentiation and gonad development: A review on the impact of environmental factors. *Aquatic toxicology*, v.191, p.141–163, 2017.

SCHARTL, M. Sex chromosome evolution in nonmammalian vertebrates. *Current Opinion in Genetics and Development*, v.14, n.6, p.634–641, 2004.

SCHOLZ, S.; MAYER, L. Molecular biomarkers of endocrine disruption in small model fish. *Molecular and Cell Endocrinology*, v.293, n.1-2, p.57–70, 2008.

SHANG, E.H.; YU, R.M.; WU, R.S. Hypoxia affects sex differentiation and development, leading to a male-dominated population in zebrafish (*Danio rerio*). *Environmental Science & Technology*, v.40, n.9, p.3118–3122, 2006.

SIOMI, H.; SIOMI, M.C. Posttranscriptional regulation of microRNA biogenesis in animals. *Molecular Cell*, v.38, n.3, p.323–332, 2010.

STELKEN, R.B.; WEDEKIND, C. Environmental sex reversal, Trojan sex genes, and sex ratio adjustment: conditions and population consequences. *Molecular Ecology*, v.19, n.4, p.627–646, 2010.

TORLEY, K.J.; DA SILVEIRA, J.C.; SMITH, P.; ANTHONY, R.V.; VEERAMACHANENI, D.R.; WINGER, Q.A.; BOUMA, G.J. Expression of miRNAs in ovine fetal gonads: potential role in gonadal differentiation. *Reproductive Biology and Endocrinology*, v.9, n.1, p.2, 2011.

UCHIDA, D.; YAMASHITA, M.; KITANO, T.; IGUCHI, T. An aromatase inhibitor or high-water temperature induce oocyte apoptosis and depletion of P450 aromatase activity in the gonads of genetic female zebrafish during sex-reversal. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology*, v.137, n.1, p.11–20, 2004.

WANG, D.; MAO, H.L.; CHEN, H.X. Isolation of Y- and X-linked SCAR markers in yellow catfish and application in the production of all-male populations. *Animal Genetics*, v.40, n.6, p.978–981, 2009.

WANG, W.; LIU, W.; LIU. Coordinated microRNA and messenger RNA expression profiles for understanding sexual dimorphism of gonads and the potential roles of microRNA in the steroidogenesis pathway in Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*). *Theriogenology*, v.85, n.5, p.970–978, 2016.

WILSON, C.A.; HIGH, S.K.; MCCLUSKEY B.M.; AMORES, A.; YAN, Y-L.; TITUS, T.A.; ANDERSON, J.L.; BATZEL, P.; CARVAN, M.J.; SCHARTL, M.; POSTLETHWAIT, J.H. Wild sex in zebrafish: loss of the natural sex determinant in domesticated strains. *Genetics*, v.198, n.3, p.1291–1308, 2014.

WILHELM, D.; PALMER, S.; KOOPMAN, P. Sex determination and gonadal development in mammals. *Physiological Review*, v.87, n.1, p.1–28, 2007.

VALENZUELA, N.; ADAMS, D.C.; JAZEN, F.J. Pattern does not equal process: Exactly when is sex environmentally determined? *The American Naturalist*, v.161, p.676–683, 2003.

VALENZUELA, N.; LANCE, V. Temperature-dependent sex determination in vertebrates. 1^a ed., Washington DC: Smithsonian Institution, 2004. 194p.

VOLFF, J.N.; SCHARTL, M. Variability of genetic sex determination in poeciliid fishes. *Genetica*, v.111, n.1-3, p.101–110, 2001.

VOLFF, J.N.; NANDA, I.; SCHIMD, M.; SCHARTI, M. Governing Sex Determination in Fish: Regulatory Putsches and Ephemeral Dictators. *Sexual Development*, v.1, n.2, p.85–99, 2007

XU, G.; HUANG, T.; JIN, X.; CUI, C.; LI, D.; SUN, C.; HAN, Y.; MU, Z. Morphology, sex steroid level and gene expression analysis in gonadal sex reversal of triploid female (XXX) rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Fish physiology and biochemistry*, v.42, n.1, p.193–202, 2016.

YAMAGUCHI, T.; YOSHINAGA, N.; YAZAWA, T.; GEN, K.; KITANO, T. Cortisol is involved in temperature-dependent sex determination in the Japanese flounder. *Endocrinology*, v.151, n.8, p.3900–3908, 2010.

YAMAMOTO, T. Sex differentiation. In: HOAR, W.S.; RANDALL, D.J. *Fish Physiology, Reproduction and Growth, Bioluminescence, Pigments, and Poisons*. 1^a ed., New York: Academic, 1969. p.117-175.