



La determinació del sexe

Francesc Piferrer 

Institut de Ciències del Mar, CSIC, Barcelona

Resum: Després d'una descripció del que és el sexe, quan va aparèixer i per a què serveix, malgrat els seus costos, es descriuen els principals tipus de mecanismes de determinació del sexe tot centrant-nos en el que succeeix als vertebrats. Aquests mecanismes, en conjunt, es poden classificar com a genètics i ambientals, tot i que avui es tendeix a desdibuixar la seva separació. Entre els primers, s'inclou la determinació del sexe per factors (gens) "màster" o principals, com passa als mamífers, i sistemes multi- i poligènics, com passa en alguns peixos. Es descriuen també els gens determinants del sexe coneguts fins ara i perquè la seva diversitat constitueix una de les grans paradoxes dins de la biologia del desenvolupament. Seguidament, es parla de la determinació del sexe per factors ambientals, notablement la temperatura, i com l'epigenètica s'ha erigit en un disciplina ideal per estudiar la integració de la informació genètica i ambiental per a donar lloc a un fenotip sexual determinat. A continuació, es descriu el procés de diferenciació sexual i com els estrògens hi tenen una importància cabdal en tots els vertebrats excepte els mamífers placentats. Finalment, es mencionen les aplicacions de l'estudi de la determinació del sexe. Aquestes inclouen la diagnòsi i comprensió dels trastorns del desenvolupament sexual en humans, el control de la proporció de sexes en la producció animal, particularment l'aquàtica, pel major creixement d'un sexe respecte l'altre, i els efectes que la pol·lució i el canvi climàtic poden tenir o ja tenen en la determinació del sexe als vertebrats.

Summary: SEX DETERMINATION. – After a description of what sex is, when it appeared and the purpose it serves despite its costs, the main types of sex-determining mechanisms are described, focusing on the situation in vertebrates. These mechanisms can broadly be classified as genetic and environmental, although today there is a tendency to blur this separation. The genetic mechanisms include the determination of sex by main factors or "master" genes, as in mammals, and multi- and polygenic systems, as in some fish. We describe the sex genes known to date and explain why their diversity is one of the great paradoxes in development biology. Next, we present the determination of sex by environmental factors, particularly by temperature, and explain why epigenetics is emerging as an ideal discipline for studying the integration of genetic and environmental information to give rise to a given sexual phenotype. We then describe the process of sexual differentiation and how estrogens are of paramount importance for ovarian differentiation in all vertebrates except placental mammals. Finally, the applications of studying sex determination are mentioned. These include the diagnosis and understanding of sexual development disorders in humans, controlling sex ratios in animal production—particularly in aquatic animals due to the greater growth of one sex than the other—and the effects that pollution and climate change may have, or already have, in the determination of sex in some vertebrates.

Introducció

Què és el sexe, quan va aparèixer. El cost i els beneficis del sexe

La definició de sexe no és fàcil i sovint ha estat i segueix sent subjecte de controvèrsia. Podríem definir el sexe com el conjunt de característiques genètiques, bioquímiques, fisiològiques, orgàniques i etològiques que divideixen els individus d'una espècie en mascles i femelles, i fan possible entre ells, mitjançant els adequats processos de conjugació o fecundació, una periòdica modificació de la informació genètica. Aquesta defini-

ció, però, és superficial perquè només implica les diferències més òbvies i, a més, l'existència de mascles i femelles no és evident en certs grups d'organismes.

Una definició més "profunda" i generalista en biologia seria que sexe és, senzillament, l'existència de la meiosi. Així, el sexe meiótic és un procés que comença per la singàmia o unió de dues cèl·lules haploides per donar lloc a un zigot diploide. Acaba amb la reducció a haploïdia per meiosi. Aquest mecanisme assegura la recombinació entre cromosomes homòlegs i resulta en la producció de quatre cèl·lules genèticament diferents (Beukeboom i Perrin, 2014).

La reproducció sexual implica, doncs, la combinació de cèl·lules especialitzades anomenades gàmetes per formar descendents que hereten el material genètic i, per tant, els trets i naturalesa de tots dos progenitors. Els gàmetes poden ser idèntics en forma i funció (isogàmetes), però en alguns casos han evolucionat cap a una asimetria, de tal manera que hi ha dos tipus de gàmetes específics per al sexe (heterogàmetes): els gàmetes masculins (espermatozoides) són petits, mòbils, i optimitzats per al transport de la seva informació genètica a certa distància; mentre que els gàmetes femenins (oòcits) són grans, no mòbils i contenen els nutrients necessaris per al desenvolupament primerenc de l'organisme jove.

La reproducció sexual només és present als eucariotes, encara que hi hagin autors que consideren que la conjugació de bacteris representa alguna forma de sexe. Tanmateix, aquí no ho considerem per l'absència de meiosi, la característica fonamental de la reproducció sexual esmentada abans. La reproducció sexual aparegué fa uns 1.200 milions d'anys (MA), poc després de l'aparició dels organismes multicel·lulars (1.500 MA), tenint en compte que l'aparició dels eucariotes tingué lloc fa uns 2.000 MA (Maynard Smith, 1978). Per tant, sembla clar que l'aparició i manteniment de la reproducció sexual té un valor per als organismes pluricel·lulars.

Llavors, el perquè va evolucionar el sexe malgrat el seu cost ha estat àmpliament debatut, i moltes són les teories que s'han proposat per explicar-ho (Sharp i Otto, 2016). Ben mirat, seria molt més eficient la reproducció asexual, on un individu dona lloc a dos. O fins i tot la reproducció amb hermafrodites simultanis, on cada individu pot actuar al mateix temps com a mascle i femella. Per contra, en la reproducció sexual amb sexes separats, per a produir un individu en calen dos. Llavors, la teoria més estesa per explicar l'evolució de la reproducció sexual és que la recombinació del material genètic inherent a la meiosi ajuda l'expansió de caràcters adaptatius i l'eliminació de caràcters perjudicials, però fins fa poc faltava una demostració empírica. En un treball recent, McDonald *et al.* (2016) utilitzen la genòmica per demostrar els canvis genètics que tenen lloc durant una evolució experimental controlada al laboratori. Aquests autors mostraren que la presència del sexe afecta la dinàmica d'aquesta evolució, de forma que redueix la interferència selectiva, desacoblant els al·lels que aporten un avantatge selectiva dels deleteris. Això permet a la selecció natural actuar de forma més efectiva amb sexe que sense.

Els sistemes d'aparellament, sexes i gèneres

Els organismes que es reproduïen sexualment presenten diferents tipus segons la forma d'aparellament. Els sistemes d'aparellament primari impliquen isogàmia, és a dir, que la fusió es dona entre gàmetes de similar mida, però han de

ser complementaris, n'hi poden haver centenars de tipus d'aparellaments, de forma que un individu d'un tipus determinat només es pot aparellar amb individus d'altres tipus. Ja en l'anisogàmia, el concepte de "mascle" i "femella" es refereix a la producció de gàmetes petits i grans respectivament (esperma i ous). Finalment, el concepte de "gènere" té una connotació antropològica i es refereix únicament a la construcció social dels sexes als humans (Beukeboom i Perrin, 2014).

La reproducció sexual a plantes, fongs i invertebrats

Hi ha una gran varietat en els tipus de reproducció sexual a plantes i invertebrats. Les plantes tenen fins a vuit sistemes diferents, on l'hermafroditisme és l'estat ancestral. La major part de plantes (~96%) amb flors són cosexuals, que vol dir que les funcions de mascle i femella estan presents al mateix individu, ja sigui de forma combinada en les anomenades "flors perfectes" (hermafrodites) o separades en flors diferents (monoiques). Algunes poques plantes tenen sexes completament separats (dioiques), amb flors masculines i femenines en diferents individus (Beukeboom i Perrin, 2014).

Per altra banda, fongs i invertebrats presenten també una considerable diversitat de tipus de reproducció sexual. Els insectes poden tenir espècies diploides, on la fase haploide inclou només els gàmetes (que és el que passa a vertebrats) i tenir també espècies amb reproducció haplodiploide, un sistema de determinació del sexe en el qual els mascles es desenvolupen a partir d'ous no fertilitzats, i són haploides, i les femelles es desenvolupen a partir d'ous fertilitzats, i són diploides. Per raons de limitació a l'espai, a partir d'ara ens centrarem en els vertebrats, però es pot trobar informació detallada sobre aquests grups a Beukeboom i Perrin (2014).

Determinació del sexe

Teories clàssiques sobre la determinació del sexe

La història de les idees sobre com es determina el sexe abasta almenys tres mil anys. Totes les cultures s'han afanyat a voler explicar com s'originen els dos sexes. Així, al llarg de diferents períodes de la civilització grega clàssica es proposaren diferents teories, amb Aristòtil (s. IV aC), associant els homes a un dels quatre elements, el foc, i les dones a un altre, l'aigua. De fet, es creia que "l'escalfor" del mascle determinava el sexe dels fills; Anaxàgoras (s. V aC), qui proposà que el sexe es determina segons quin dels dos testicles del pare entrí en joc; o Parmènides (s. VI aC), segons la posició del fetus a la panxa de la mare. Així, curiosament, l'associació entre temperatures elevades i el naixement de més mascles ja es dona a la Grècia clàssica. Per altra banda, el Tao-

Taula 1. Els tres nivells de determinació del sexe. El present article tracta només del nivell 3, el més important i estudiat. Taula adaptada de Werren i Beukeboom (1998).

Nivell	Produïts a	Actuen a	Exemples
1. Gens parentals determinants de la proporció de sexes	Pares	Pares	Segregació preferencial d'un cromosoma sexual (aus, lèmings). Maternals: selecció del lloc de posta (tortugues amb determinació ambiental), modificadors de W. Paternals: modificadors de X, productes seminals.
2. Determinants del sexe per efectes parentals	Pares	Progènie (zigot)	Efectes maternals: mRNAs, proteïnes de l'ou, imprinting. Efectes paternals: imprinting.
3. Determinants zigòtics del sexe (interaccionen amb els productes del nivell 2 al zigot)	Zigot	Zigot	Determinants nuclears: gens principals, gens autosòmics, cromosomes sexuals, cromosomes B. Determinants citoplasmàtics: mitocondria, microbis.

isme aplica també la dualitat del Yin-Yang al sexe femení i masculí, respectivament. A tall de curiositat, és interessant fer notar que en el primer llibre de la Bíblia, el Llibre del Gènesi, s'explica que Déu va crear Eva, la primera dona, a partir d'una de les costelles d'Adam (Gènesi 2:21). És correcta aquesta interpretació del text hebreu original? Segons Cassuto (1961), citat a Mittwoch (2000), la paraula hebrea *zela* es tradueix com a *costella*, però també significa *costat* (de la mateixa manera que la paraula llatina *costa*), i que aquesta és la representació correcta al Gènesi. Llavors, Adam era, inicialment, un ésser hermafrodita, però es veu que Déu decidí separar-lo en dos i tragué Eva a partir d'un costat, no d'una costella, d'Adam (Mittwoch, 2000).

Podríem dir que al segle XVII, amb el descobriment dels espermatozoides per van Leeuwenhoek el 1677, va començar l'estudi científic de la determinació del sexe. Cal remarcar que fins entrat el segle XX es pensava que la determinació del sexe estava sota control ambiental, però el descobriment dels cromosomes i, concretament del cromosoma Y, va contribuir a establir la creença que la determinació sexual era estrictament genètica. Vet aquí el fet que molts organismes model com el cuc *Caenorhabditis elegans*, la mosca del vinagre, *Drosophila melanogaster*, el ratolí, tots els mamífers i aus, així com una bona part dels peixos tinguessin determinació del sexe cromosòmica va prevenir d'adonar-se'n que les "excepcions" eren quelcom més que això i que, de fet, hi ha moltes espècies en què la determinació del sexe no només té un component genètic sinó també ambiental, àdhuc podríem dir que essencialment ambiental. Per tant, d'alguna manera, hem tornat al principi, adonant-nos que, encara que sigui per raons diferents, els clàssics grecs no anaven tan errats quan deien que les condicions ambientals eren les determinants del sexe.

Nivells del determinisme del sexe

Com s'ha explicat abans, l'aparició de la reproducció sexual és producte de la selecció natural pels avantatges que aporta. Cal tenir present, però, que la selecció natural influeix els mecanismes de determinació del sexe a tres

grans nivells: 1) gens determinants de la proporció de sexes. Són gens que s'expressen als progenitors (per tant depenen del genotip parental) i actuen sobre ells mateixos per influir la proporció de sexes de la seva progènie, per exemple, modificant el lloc de posta. 2) gens determinants de sexe d'efectes parentals: gens que també s'expressen als progenitors, però que actuen al zigot en desenvolupament per influir el seu sexe. 3) els gens de determinació del sexe, que actuen dins del zigot en desenvolupament per influir en el seu sexe (Werren i Beukeboom, 1998). A la taula 1 es poden trobar exemples de cada un d'aquests nivells. Els estudis sobre determinació del sexe tradicionalment s'han centrat, i encara se centren molt, en els gens que actuen durant el desenvolupament del zigot i els estadis posteriors, és a dir, en el tercer dels nivells esmentats, però cal no oblidar que hi ha els altres.

Definició i grans tipus

La determinació del sexe és el procés de desenvolupament —controlat per factors genètics, ambientals o una barreja dels dos— de resolució binària i que dirigeix el destí d'un individu o llinatge cel·lular cap a una condició masculina o femenina, és a dir, a ser un productor d'esperma o d'oòcits, respectivament.

Els vertebrats gonocoristes tenen dos tipus principals de mecanismes de determinació del sexe, que donen lloc a la proporció de sexes segons si el factor principal que controla el procés és genètic o ambiental: 1) Determinació genètica del sexe (GSD [Nota: a tot el treball es fan servir les sigles en anglès per a facilitar les cerques bibliogràfiques per conceptes a bases de dades internacionals. Es pot trobar una equivalència al català en el glossari al final de l'article]), on el sexe es determina al moment de la concepció i s'esperen diferències genètiques entre els sexes abans de la diferenciació de la gònada. Els factors genètics determinants del sexe poden ser un gen principal en un únic locus, un factor principal acompanyat d'un o més factors secundaris (sistema multifactorial) o un grup de gens que actuen en conjunt sense haver-n'hi cap de principal (sistema poligènic); 2) Determinació

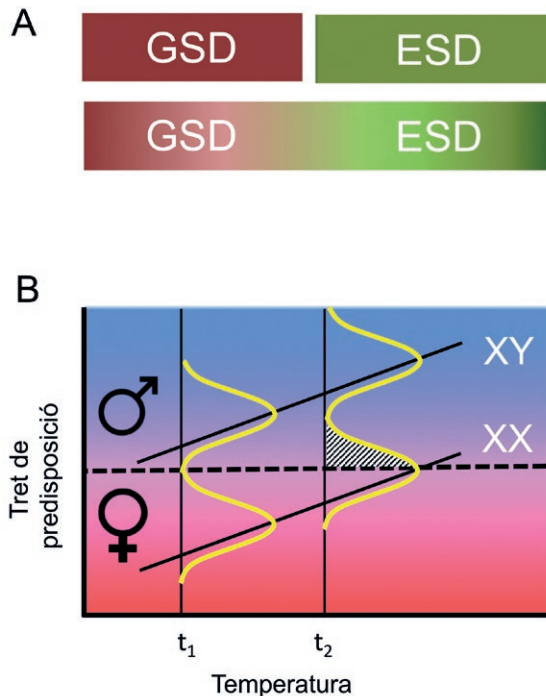


Figura 1. Els dos grans tipus de determinació del sexe: Determinació genètica (GSD) i ambiental (ESD). **A**, inicialment es pensava que eren mútuament excloents, de forma que una espècie es classificava com GSD o ESD. Actualment s'accepta que les espècies pures GSD o ESD representen l'extrem d'un continuu, amb possibilitat de situacions intermèdies. **B**, fins i tot amb espècies considerades pures GSD com el peix *Oryzias latipes*, si la temperatura augmenta prou alguns individus XX es desenvoluparan com a mascles si el valor d'un tret de predisposició, per exemple, un enzim esteroidogènic sensible a la temperatura, supera un cert valor llindar (línia de punts). Així, mentre que a temperatura baixa tots els XX es desenvolupen com a femelles i tots els XY com a mascles, a temperatura elevada els XY segueixen desenvolupant-se com a mascles, però una part (zona ratllada) dels XX també ho fan (anomenats "sex-reversals" o amb el sexe revertit), incrementant així el nombre de mascles a la població.

ambiental del sexe (ESD), on no hi ha diferències genètiques coherents entre sexes abans de la diferenciació de les gònades, i on el sexe es determina després de la fertilització a partir de la magnitud d'una (o més d'una) variable ambiental (Penman i Piferrer, 2008). Aquesta classificació veu els dos mecanismes esmentats com a mútuament excloents i havia estat la dominant. Implicava que la determinació del sexe d'una espècie concreta havia estat governada per la genètica o per l'ambient, sense possibilitats intermèdies. Tanmateix, actualment es tendeix a abandonar aquesta classificació en compartiments separats i s'aposta per una visió on GSD i ESD són simplement els dos extrems d'un continuu (fig. 1A), en el sentit que hi ha espècies on la determinació del sexe depèn d'una combinació de factors genètics i ambientals, com es veurà més endavant.

Determinació cromosòmica del sexe

Els cromosomes sexuals són, com indica el seu nom, cromosomes implicats en la determinació del sexe. Sovint, però no sempre, estan caracteritzats per la reducció de la recombinació, per tenir un contingut genètic particular, i per experimentar el que s'anomena compensació de dosi. Els cromosomes sexuals han evolucionat nombroses vegades en organismes multicel·lulars i són la forma més comuna de determinació del sexe als vertebrats. És important tenir en compte que al llarg de l'evolució dels vertebrats hi ha una progressiva diferenciació dels cromosomes sexuals, de manera que als mamífers mentre les femelles tenen dos cromosomes X iguals (sexe homogamètic) els mascles tenen un cromosoma X i un de Y (sexe heterogamètic). El cromosoma Y és clarament diferenciat i molt més petit que el X, pel que es diu que els cromosomes sexuals dels mamífers són heteromòrfics. En canvi, a l'altre extrem hi tenim els peixos, on fins i tot en espècies amb determinació cromosòmica els cromosomes sexuals són, en la gran majoria de casos, homomòrfics.

Gens determinants del sexe

Als animals, gens implicats en processos bàsics, com ara els gens *Hox*, que controlen la segmentació i l'establiment del patró corporal, estan conservats fins i tot entre grups molt distants, com ara els invertebrats i els vertebrats. Per contra, un aspecte tan fonamental com la determinació del sexe depèn de gens principals que sovint no estan conservats entre espècies molt properes, a vegades ni tan sols dins del mateix gènere. Són diversos els gens involucrats en la determinació del sexe. En espècies GSD, hi pot haver un gen "màster" o principal determinant del sexe, així com un conjunt de gens secundaris en funció i expressió temporal. A més, amb independència del gen principal o sistema (cromosòmic, poligènic, etc.) la determinació del sexe dona en la majoria de les vegades unes proporcions de sexes equilibrades, segons el principi de Fisher a causa de les pressions exercides per la selecció natural (Fisher, 1930).

Fins ara només es coneix, aproximadament, una dotzena de gens principals determinants del sexe als vertebrats. Si ens hi fixem bé, el desenvolupament sexual és un procés d'adquisició d'identitat sexual (determinació del sexe) i creixement gonadal (diferenciació sexual). Per tant, com en qualsevol procés de desenvolupament i creixement d'un teixit o òrgan, cal una regulació precisa de l'expressió gènica en un context temporal i espacial molt concret. No és d'estranyar, doncs, que la majoria dels gens principals de determinació del sexe siguin derivats de factors de transcripció (proteïnes que controlen el nivell de transcripció d'un gen mitjançant la unió a una seqüència específica en la seva regió reguladora), o de factors de

Taula 2. Gens determinats del sexe principals als vertebrats. Taula ampliada i actualitzada a partir de Herpin i Scharl (2015) i Guiguen *et al.* (2018).

Tipus	Subtipus	Gen d'origen*	Mecanisme	Gen determinant	Sistema	Espècie
Factors de transcripció	Sox	<i>Sox3</i>	Diversificació al·lèlica	<i>Sry</i>	XX/XY	Mamífers teris
		<i>sox3</i>	Diversificació al·lèlica	<i>sox3-y</i>	XX/XY	<i>Oryzias dancena</i>
	Dmrt	<i>dmrt1</i>	Diversificació al·lèlica	<i>dmrt1</i>	ZW/ZZ	Aus
			Duplicació gènica	<i>dm-w</i>	ZW/ZZ	<i>Xenopus laevis</i>
			Diversificació al·lèlica	<i>dmrt1</i>	ZW/ZZ	<i>Cynoglossus semilaevis</i>
			Duplicació gènica	<i>dmrt1by/dmy</i>	XX/XY	<i>Oryzias latipes</i>
			Duplicació gènica	<i>dmrt1by/dmy</i>	XX/XY	<i>Oryzias curvinotus</i>
Irf	<i>irf9</i>	Duplicació gènica	<i>sdY</i>	XX/XY	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	
Factors de creixement	Tgf-β	<i>gsdf</i>	Diversificació al·lèlica	<i>gsdf-Y</i>	XX/XY	<i>Oryzias luzonensis</i>
			Diversificació al·lèlica	<i>gsdf-Y</i>	XX/XY	<i>Anoplopoma fimbria</i>
		<i>gdf6</i>	Diversificació al·lèlica	<i>gdf6-Y</i>	XX/XY	<i>Nothobranchius furzeri</i>
		<i>amh</i>	Duplicació gènica	<i>amhbY</i>	XX/XY	<i>Esox lucius</i>
			Duplicació gènica	<i>amhY</i>	XX/XY	<i>Oreochromis niloticus</i>
			Duplicació gènica	<i>amhY</i>	XX/XY	<i>Odontesthes hatcheri</i>
Receptors	Receptor serina/treonina quinasa	<i>amhR2</i>	Diversificació al·lèlica	<i>amhr2-Y</i>	XX/XY	<i>Takifugu rubripes</i>

Abreujacions (es fa servir el nom original en anglès): Sox, **SRY**-related High Mobility Group-**box**; Dmrt, **D**oublesex and **mab-3** related transcription factor; IRF, interferon-related factor; TGF-β, transforming growth factor-β; gsdf, gonad soma derived factor; gdf, growth-derived factor; amh, anti-Müllerian hormone; amhR2, anti-Müllerian hormone receptor type 2. A la columna d'espècies, les marcades amb fons blau corresponen a peixos i la marcada amb verd a amfibis.

* L'escriptura dels noms de gens amb majúscula i minúscula i en font rodona o cursiva no és al·leatòria, sinó que segueix convencions internacionals i depèn si es tracta d'humans (p. ex., SOX3), en general o espècies de mamífers (Sox3) o espècies no mamífers (sox3). S'empra la font cursiva per referir-se a l'ADN del gen i el seu mRNA i la font rodona per referir-se a la proteïna.

creixement (substàncies, normalment proteïnes o hormones esteroides, que són capaces de controlar la proliferació o diferenciació cel·lular). La taula 2 indica els gens determinants del sexe principals als vertebrats caracteritzats fins ara. Hi ha un gen que és derivat del receptor d'un dels darrers. Cal emfatitzar dos aspectes. En primer lloc, malgrat la seva diversitat, tots els gens principals determinants del sexe identificats fins ara deriven o bé de tres factors de transcripció (*Sox3*, *dmrt1* i *irf9*), o de tres factors de creixement (*gsdf*, *gdf6* i *amh*) o d'un receptor d'un dels darrers (*amhR2*). En segon lloc, constatar l'alta variabilitat en espècies molt properes, fins i tot del mateix gènere. Aquest és el cas del gènere *Oryzias*, on s'han trobat també tres gens principals diferents (taula 2).

Determinació poligènica del sexe

Tal i com indica el seu nom, la determinació poligènica del sexe és un tipus de determinació genètica en què el nombre de gens implicats és nombrós i podríem dir que, per definició, desconegut. Així, mentre en la determinació genètica cromosòmica monofactorial hi ha normalment un gen principal determinant del sexe, i en la multifactorial n'hi pot haver diversos –pocs, però en qualsevol cas coneguts– en la determinació poligènica el nombre és potser també limitat, però necessàriament desconegut. Els sistemes poligènics són, per naturalesa, poc estables i justament per això sovint factors ambientals participen també en la determinació del sexe. De fet hi ha hagut molta discussió sobre si representen un sistema transitori entre dos sistemes més estables (Bulmer i Bull, 1982). Als vertebrats, els

sistemes poligènics han estat poc estudiats i en qualsevol cas sembla que siguin poc abundants (McGaugh i Janzen, 2011). On han estat millor caracteritzats han estat en peixos, com el peix zebra (*Danio rerio*) o el llobarro (*Dicentrarchus labrax*), segons es detalla més endavant.

Determinació ambiental

En la determinació ambiental del sexe (ESD) el valor d'una variable ambiental durant les etapes inicials del desenvolupament és el que determina, en poblacions naturals i en condicions dins del rang viable per a una espècie, si un individu esdevindrà mascle o femella. La precisió d'esmentar poblacions naturals i condicions habituals no és intranscendent, ja que emfatitza el fet que no es pot classificar una espècie com a ESD només basat en dades obtingudes en el laboratori i en unes condicions ecològicament poc rellevants.

En principi, les variables ambientals determinants del sexe als animals poden ser moltes, tant abiòtiques com biòtiques, i descriure-les totes no és a l'abast d'aquest article. Als vertebrats, però, l'ESD és present únicament a peixos i rèptils, absent a aus i mamífers i sovint tema de debat a amfibis. En peixos i rèptils gonocoristes, els factors ambientals determinants del sexe són exclusivament abiòtics, amb la temperatura i el pH com els factors més estudiats (Valenzuela i Lance, 2004; Ospina-Álvarez i Piferrer, 2008). Hi ha altres factors com la concentració d'oxigen i, notablement, la densitat, capaços d'alterar les proporcions de sexes a algunes espècies –peixos la majoria– però la seva rellevància en un context natural no és clara. Així, per exemple, elevades densitats a les fases

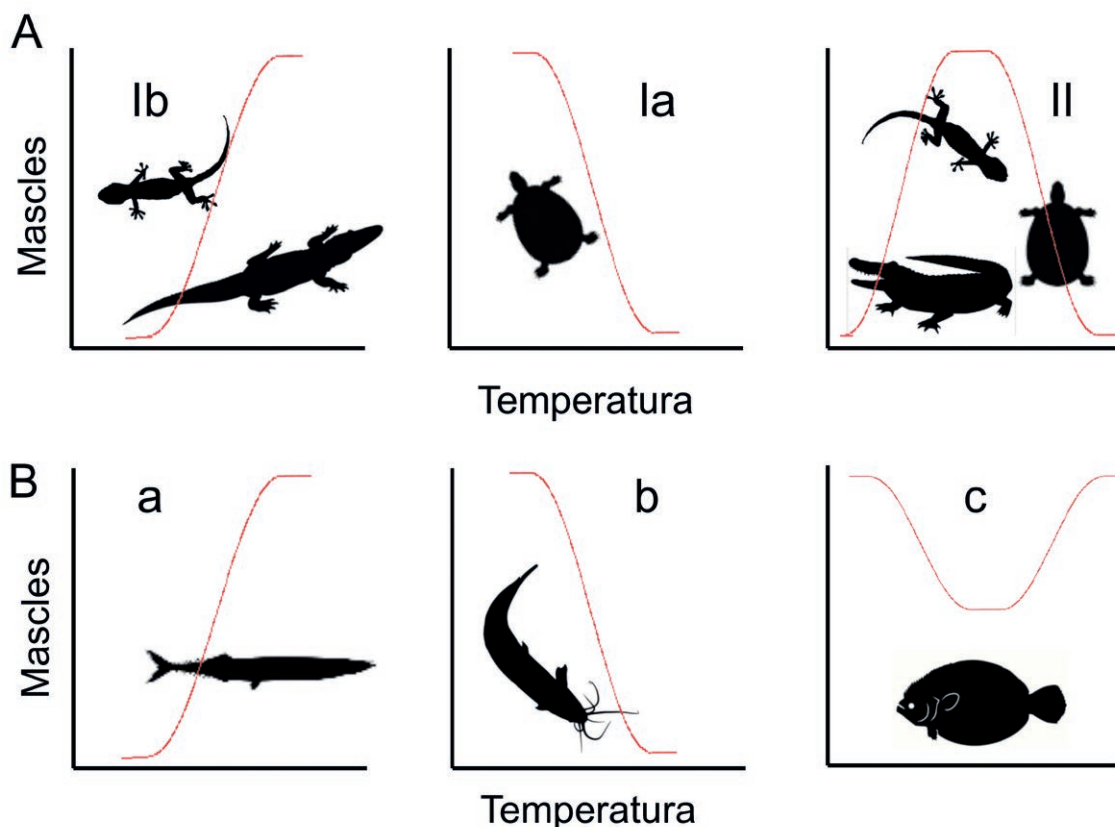


Figura 2. Determinació del sexe ambiental. Patrons de resposta de la proporció de sexes a partir de la temperatura. **A**, rèptils, amb tres patrons: la (tortugues), lb (llangardaixos i cocodrils) i II (tots els rèptils menys les serps). Actualment es pensa que el patró global per a rèptils és el II. **B**, peixos, amb tres patrons proposats. Ospina-Álvarez i Piferrer (2008) van demostrar que en peixos només existeix el patró a.

inicials donen com a resultat un increment de les proporcions de mascles, el que sembla estar lligat a l'activació de la resposta per estrès (Ribas *et al.*, 2017a). Per altra banda, als peixos hermafrodites seqüencials, els factors ambientals desencadenants del canvi de sexe normalment són biòtics, principalment donats per l'avaluació de la presència, mida i comportament d'individus conspecific, el que depèn de la integració d'informació sensorial al cervell (Todd *et al.*, 2016).

La temperatura, pels seus efectes a diferents nivells, des del molecular fins al ecosistèmic, és el factor ambiental més estudiat en relació a la determinació del sexe. Així, parlem de determinació del sexe dependent de la temperatura (TSD). El període durant el desenvolupament en què la temperatura pot influir en la determinació del sexe s'anomena període termosensible (TSP). En rèptils coincideix amb el període de diferenciació sexual (o sia, que determinació i diferenciació estan sincronitzats), però en peixos el TSP acostuma a precedir el període de diferenciació sexual. Per exemple, en el llobarro, el TSP comprèn els primers dos mesos de vida, encara que la sensibilitat a la temperatura és màxima al principi i mínima al final, mentre que la diferenciació gonadal no comença fins el tercer mes (Navarro-Martín *et al.*, 2009). Hi ha temperatures que afavoreixen la producció de femelles (FPT)

i temperatures que afavoreixen la producció de mascles (MPT). Les temperatures que donen una proporció igual de mascles i femelles s'anomenen neutres o centrals (PvT). Als rèptils, un augment de la temperatura pot comportar una producció més gran de femelles o de mascles segons l'espècie (Valenzuela i Lance, 2004). Així, mentre que en algunes espècies de llangardaixos i cocodrils un augment de la temperatura dona més mascles (patró lb), a les tortugues dona més femelles (patró la). Hi ha espècies en què els mascles es produeixen a temperatures intermèdies i les femelles a extremes (patró II) (fig. 2A). En espècies de peixos sensibles a la temperatura, per contra, i malgrat que se n'hagin descrit tres, l'augment de la temperatura resulta sempre en una producció més gran de mascles, o sia que presenten només un patró (Ospina-Álvarez, 2008) (fig. 2B). L'espècie de peix on millor s'ha estudiat TSD és *Menidia menidia* (vegeu fig. 7B).

Epigenètica i sexe

L'epigenètica tracta de l'estudi dels canvis hereditaris en l'expressió gènica que són independents de canvis en la seqüència nucleotídica de l'ADN. Els tres principals mecanismes epigenètics per a la regulació de l'expressió gènica són la metil·lació d'ADN, les modificacions d'histones i els

RNA no codificants. L'epigenètica permet als organismes establir i mantenir les diferències entre els programes d'expressió gènica dels diversos tipus cel·lulars, així com integrar informació genòmica i ambiental per modificar l'activitat dels seus gens i així generar un fenotip particular. Per tant, aquestes modificacions són crucials per a la determinació i la diferenciació del sexe on, per una banda, hi ha obvis processos d'adquisició i manteniment de la identitat cel·lular i, per l'altra, s'integra informació genòmica i ambiental, com és fàcil de veure especialment en les espècies TSD (Piferrer, 2013). Al lobarro es demostrà per primer cop que temperatures elevades durant l'inici del desenvolupament resultaven en una hipermetil·lació del promotor de l'aromatasa en femelles, amb una concomitant supressió de la seva expressió gènica, menor producció d'estradiol i masculinització d'animals que a temperatures més baixes haguessin donat femelles atesa la seva constitució genètica (Navarro-Martín *et al.*, 2011). Un mecanisme similar s'ha trobat a altres espècies de peixos i rèptils sensibles a la temperatura i, també, a peixos hermafrodites durant el procés de canvi de sexe, pel que sembla que la regulació epigenètica de l'aromatasa és crucial en la diferenciació sexual dels vertebrats (Piferrer, 2018).

Una prova clara de com la regulació epigenètica participa en la diferenciació del sexe ve donada per l'observació que el tractament de peix zebra amb 5-aza-deoxycitidina, un inhibidor de la DNA metiltransferasa, l'enzim necessari per a la correcta metil·lació de l'ADN, resulta en un augment de la proporció de femelles (Ribas *et al.*, 2017b). Tot i que es van observar canvis al transcryptoma gonadal dels peixos exposats, el mecanisme molecular que lliga els canvis epigenètics durant el desenvolupament i la diferenciació d'un sexe determinat és lluny encara de ser conegut. Altrament, l'epigenètica pot ajudar a entendre l'etiologia de diversos trastorns de desenvolupament sexual (vegeu més endavant). També podria i ajudarà a reconèixer les influències ambientals versus genètiques sobre la determinació del sexe en espècies ESD (Piferrer, 2013), així com la capacitat de mitigació de canvis sobtats de les condicions ambientals (Piferrer, 2016). Una revisió dels estudis duts a terme fins ara sobre els canvis epigenètics a les gònades de vertebrats, tan gonocoristes, com hermafrodites i unisexuals (o sia, fonamentalment en peixos), pot trobar-se a Piferrer (2018).

Mecanismes: d'un sistema jeràrquic a un sistema en xarxa

La identificació de gens principals, és a dir, al capdamunt d'una cascada d'activació i repressió de l'activitat gènica en els mamífers, aus, alguns peixos, així com a alguns organismes model, va contribuir a estendre la visió de la determinació del sexe com un procés perfectament organitzat

de dalt a baix (Herpin i Scharl, 2015). Tant s'hi fa si, en algunes espècies, el commutador o interruptor inicial fos el valor d'una variable ambiental en lloc d'un factor genètic (fig. 3). El cas és l'elevada variabilitat interespecífica quant a la identitat del commutador inicial. Actualment, però, s'ha passat a una visió on factors de diversa naturalesa, abans vistos com a mutualment excloents, poden actuar de forma aïllada o conjunta, segons l'espècie i la circumstància, i modifiquen l'expressió espacial i temporal de grups de gens interconnectats, alguns dels quals formen part de vies mutualment antagoniques que inicien la diferenciació sexual (Uller i Helanterä, 2011; Capel, 2017). Aquestes xarxes al seu torn actuen sobre diversos components afectant trets morfològics, fisiològics i conductuals propis de cada sexe i, per tant, més diversos. Els gens principals de les esmentades xarxes són els implicats en la diferenciació sexual (fig. 3).

Diferenciació del sexe gonadal

Es defineix la diferenciació sexual com el procés mitjançant el qual una gònada indiferenciada es transforma en un ovari o un testicle. La línia germinal és la primera línia cel·lular que es diferencia després de la fertilització. Durant la blastulació algunes cèl·lules canvien l'expressió gènica i esdevenen les cèl·lules primordials germinals (PGC), les quals migren a la zona on posteriorment es formen les crestes gonadals, que colonitzaran per donar lloc a la gònada indiferenciada. Per tant, hi ha un període de desenvolupament agonadal, en el qual les gònades no existeixen, seguit d'un període indiferenciat on les gònades es formen, però encara no estan diferenciades en direcció a cap sexe en concret. Amb la determinació del sexe, ja sigui genèticament, ambientalment o amb una barreja d'ambdós, les gònades es comencen a diferenciar sexualment. S'anomena desenvolupament sexual al conjunt de la determinació i diferenciació sexual. La relació entre determinació sexual i diferenciació sexual pot donar lloc a confusió si no es delimita bé de què es parla. Així, en una espècie de determinació sexual purament cromosòmica la determinació del sexe es pot predir fins i tot abans de la fertilització si sabem si l'esperma que es fa servir conté el cromosoma X o Y. Per tant, una cosa és la determinació del zigot, que té lloc en el moment de la fertilització en un sistema cromosòmic, i un altre de ben diferent és la de les gònades de l'individu, que pot tenir lloc dies, setmanes o fins i tot mesos més tard, segons les espècies. En general, la diferenciació ovàrica precedeix la diferenciació testicular. Als peixos, per exemple, els primers signes de diferenciació ovàrica són l'allargament de les crestes gonadals per mitosi activa, replegament i formació de la futura cavitat ovàrica. Histològicament, els primers signes de diferenciació femenina estan marcats per la diferenciació de les PGCs en oogònies i l'entrada d'aquestes en meiosi per convertir-se en oòcits.

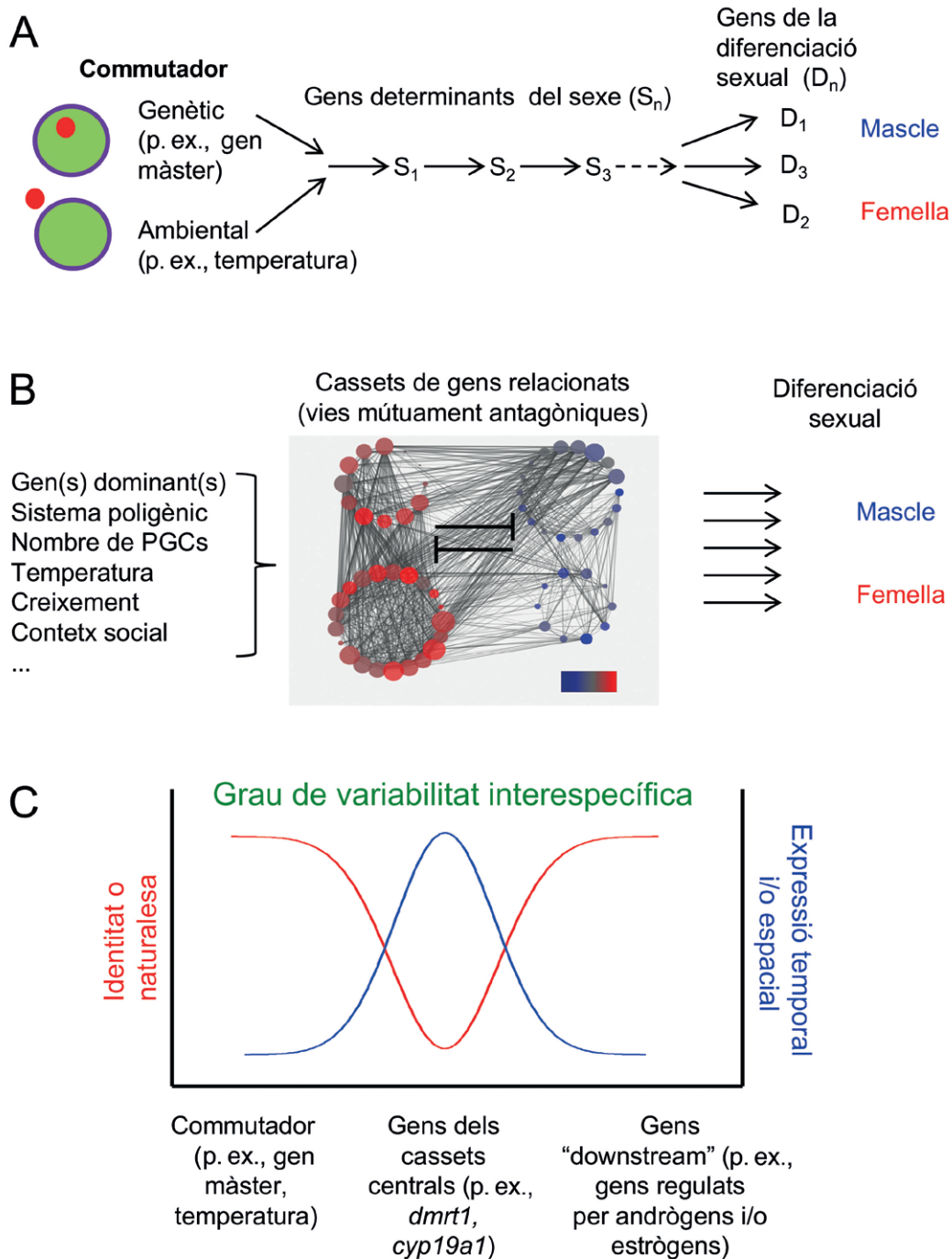


Figura 3. Determinació i diferenciació del sexe: de la cascada jeràrquica al treball en xarxa. Actualització de la figura 1 de Piferrer i Guiguen (2008) amb la nova perspectiva del determinisme del sexe en animals. Es poden trobar diagrames semblants a Crews i Bull (2009) i Capel (2017) per si es vol complementar l'explicació. **A**, en la visió clàssica o jeràrquica, els mecanismes difereixen en el commutador o interruptor inicial. Aquest (representat pel punt vermell) podria ser intern a l'organisme (representat pel cercle verd) o extern; per exemple, un gen principal o la temperatura, respectivament. El commutador activava seqüencialment una cascada de gens determinants del sexe que al seu torn iniciaven la diferenciació sexual. **B**, en la visió actual, un conjunt de factors de diversa naturalesa, abans vistos com a mutualment excloents, poden actuar de forma aïllada o conjunta, segons l'espècie i la circumstància, i modifiquen l'expressió espacial i temporal de grups de gens interconnectats, alguns dels quals formen part de vies mutualment antagòniques que inicien la diferenciació sexual. Aquestes xarxes al seu torn actuen sobre diversos components afectant trets morfològics, fisiològics i conductuals propis de cada sexe. **C**, grau de variabilitat interespecífica pel que fa a la identitat o naturalesa dels tres grans components: el(s) commutador(s) inicial(s), els gens dels cassetts centrals i els gens més avall ("downstream") afectats (línia vermella), o pel que fa a la seva expressió espacial i/o temporal (línia blava).

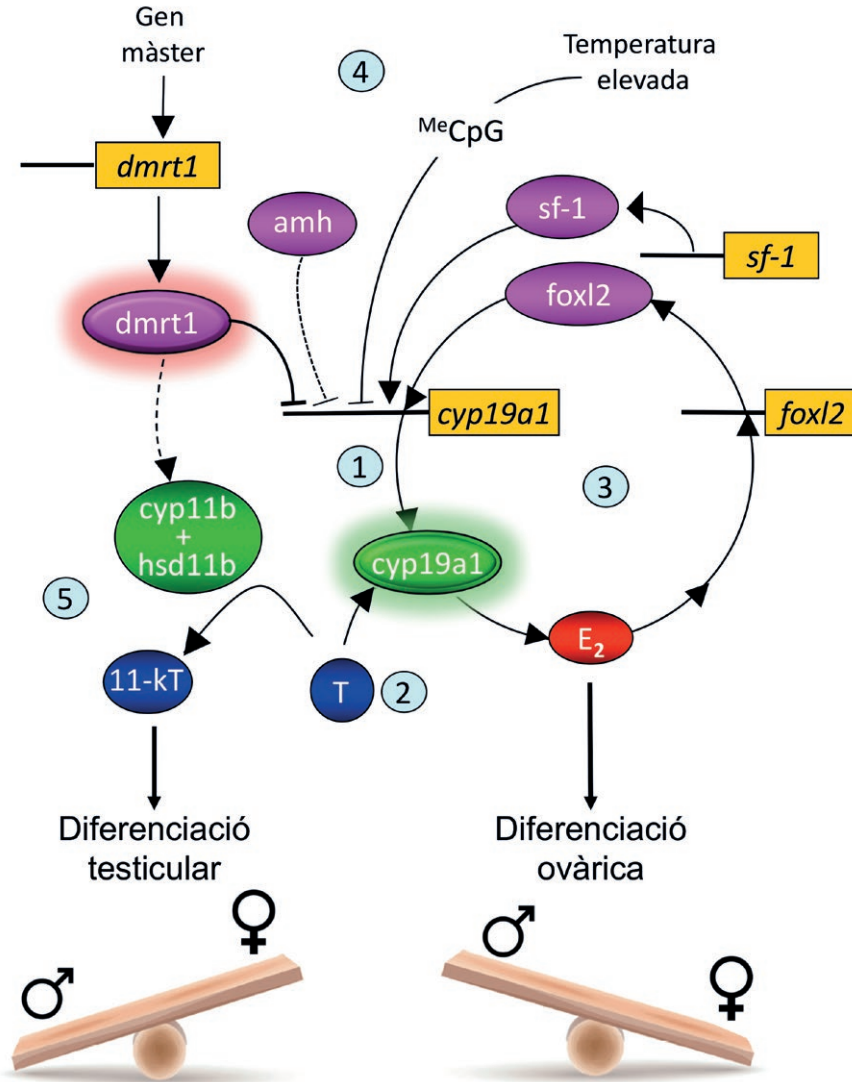


Figura 4. Control endocrí de la diferenciació sexual. Actualització amb nova informació de la figura 4 de Piferrer (2011). Diagrama simplificat que il·lustra alguns gens i vies reguladores implicades, sense relacionar-se amb cap espècie en particular, però pensant en els vertebrats no mamífers. Codi de colors: groc, gens; morat, factors de transcripció o proteïnes; verd, enzims; blau, andrògens; vermell, estrògens. Codi de línies: sòlida, evidència provada; de punts, evidència suggerida. En futures femelles, el gen de l'aromatasa ovàrica (*cyp19a1*) s'expressa basalment (1). Això es tradueix en la síntesi de l'enzim aromatasa (*cyp19a1*), que converteix la testosterona (T) en estradiol (E_2) (2), establint un bucle de realimentació positiu (3) que implica el factor de transcripció *foxl2* i probablement també a *sf-1*. En futurs mascles —o femelles exposades a alta temperatura on s'hipermetila ($MeCpG$) el promotor de *cyp19a1* (4)— el factor de transcripció *dmrt1*, probablement ajudat per l'hormona anti-Mülleriana (*amh*), inhibeix la transcripció de *cyp19a1*, resultant en menys enzim *cyp19a1*. Això, juntament amb una possible estimulació directa de 11 β -hidroxilasa (*cyp11b*), i potser també de 11 β -hidroxiesteroidehidrogenasa (*hsd11b*), resulta en la síntesi de 11-cetotestosterona (11-kT), un androgen típic de peixos capaç de masculinitzar gònades indiferenciades. La manca d'estrògen, essencial per a la diferenciació sexual femenina, permet la diferenciació sexual masculina (5). Així, la regulació de l'enzim esteroidegènic *cyp19a1* i el factor de transcripció *dmrt1* ocupen una posició preeminent (ombrejat) en la diferenciació sexual dels peixos, que sembla conservar-se a través d'espècies. En les femelles, els estrògens són la causa, i per tant, són necessaris, per a la diferenciació ovàrica, mentre que en els mascles els andrògens es veuen com a conseqüència de la diferenciació testicular.

Importància dels estrògens per a la diferenciació ovàrica

És convenient recordar que les gònades tenen dues funcions principals: produir gàmetes i produir esteroides sexuals. Els esteroides sexuals,

principalment els andrògens i estrògens, són responsables de la diferenciació dels caràcters sexuals secundaris, però juguen també un paper clau el procés de diferenciació sexual (fig. 4). Per tant, un dels principals productes de les gònades contribueixen a la seva diferenciació. En conseqüèn-

cia, els gens que codifiquen els enzims i receptors necessaris per a la síntesi i acció dels esteroides sexuals són importants. Però, són importants els esteroides sexuals per a la diferenciació sexual a tots els vertebrats per igual? Podem dir que ho són a tots els vertebrats que posen ous: els peixos, amfibis, rèptils, aus i mamífers prototeris. Així, el tractament amb estrògens és capaç de feminitzar individus que altrament s'haguessin desenvolupat com a mascles, ja sigui perquè així ho determina un sistema GSD o un sistema ESD. Això és molt clar en peixos, i té aplicacions per al control de sexes a l'aqüicultura: tractament d'individus XY amb estradiol-17 β , el principal estrogen, dona lloc a femelles fenotípiques (Piferrer, 2001; Budd *et al.*, 2015). La primera prova que la síntesi d'estrògens és essencial per a la diferenciació de l'ovari fou obtinguda en el salmó del Pacífic, on el tractament amb un inhibidor de l'aromatasa, l'enzim responsable de la síntesi d'estrògens, provoca que individus XX es desenvolupessin com a mascles perfectament fèrtils (Piferrer *et al.*, 1994). Posteriorment, resultats similars s'han obtingut en moltes altres espècies de peixos i de vertebrats ovípars. Fins i tot en mamífers metateris (marsupials) l'exposició a estrògens provoca també feminització de les gònades. Ara bé, en mamífers euteris (placentats) ja no és així. La raó sembla ser la necessitat d'haver desenvolupat un mecanisme de resistència als estrògens materns atès el desenvolupament uterí, d'altra forma seria difícil la producció de mascles (Capel, 2017).

El sexe com a caràcter lliandar

El terme "dicotomia de lliandar" es refereix a fenotips oposats que tenen el seu origen en múltiples gens amb efectes quantitius que estan dividits per un lliandar fisiològic (Martínez *et al.*, 2014). Aquest concepte fou aplicat a la determinació del sexe per Mittwoch (2006) per primer cop per suggerir que fins i tot als mamífers la determinació del sexe és una combinació d'influències genètiques i ambientals, de forma que en absència del cromosoma Y el sistema es decanta pel desenvolupament femení, mentre que en la seva presència es minimitza el "soroll" tant genètic com ambiental en embrions XY, de forma que l'herència del sexe s'assembla als efectes d'un sol gen (Mittwoch, 2006). El caràcter lliandar del sexe és aplicable independent del mecanisme, fins i tot en espècies GSD subjectes, per exemple, a temperatures anormalment altes. Si l'entramat de gens responsables conté almenys una proteïna, enzim, receptor, etc., prou sensible, el genotip XX també produirà un cert nombre de mascles (fig. 1B).

Relació entre sexe gonadal i determinació del sexe al cervell

Al cervell és on, lògicament, hi rau la base del comportament sexual als vertebrats i, per tant, les

preferències sexuals per individus normalment del sexe oposat. I, almenys en els humans, també la identitat sexual, és a dir, el sexe amb el qual hom s'identifica, que no ha d'estar necessàriament lligat al sexe gonadal. Per tant, durant el desenvolupament cal també una determinació o diferenciació sexual del cervell. El que se sabia fins ara és que, per una qüestió de diferències temporals en la síntesi d'esteroides sexuals entre els sexes, durant el desenvolupament la testosterona dels mascles podia arribar al cervell, però els estrògens de les femelles no, al ser segregats en la circulació perifèrica del fetus per l'alfa-fetoproteïna, una glicoproteïna d'unió a esteroides que té una gran afinitat per l'estradiol, però poca afinitat per als andrògens. Al cervell, la majoria de les àrees sexualment dimòrfiques contenen nivells elevats tant de l'enzim aromatasa com de receptors d'estrògens. Així, és la conversió de la testosterona a estradiol la responsable de la masculinització del cervell als mascles, el que s'aconsegueix perquè l'estradiol evita la mort cel·lular programada de certs grups neuronals essencials per al cervell masculí. A les femelles, per contra, la falta d'arribada de testosterona no permet la síntesi d'estradiol i la seva absència té com a conseqüència la feminització del cervell a causa de l'aparició de diferències morfològiques en la distribució i abundància dels esmentats grups neuronals com a conseqüència d'episodis localitzats d'apoptosi (Schwarz i McCarthy, 2008).

El coneixement de com es determina el sexe del cervell ha estat trasbalsat per nous descobriments. S'ha descobert que als mamífers euteris, que —recordem-ho— són els únics que tenen gònades insensibles a l'estrogen en el moment de la seva diferenciació, el gen *Sry* determinant del sexe s'expressa també en algunes regions cerebrals i podria tenir una influència directa sobre la masculinització, independentment de la seva influència en el desenvolupament gonadal (Czech *et al.*, 2012). A la tortuga d'orelles vermelles (*Trachemys scripta*), temperatures masculinitzants o feminitzants condueixen a fortes diferències en el desenvolupament del cervell que tenen lloc abans de la diferenciació de la gònada (Czerwinski *et al.*, 2016). Per altra banda, s'ha observat que durant el canvi de sexe d'alguns peixos hermafrodites els canvis etològics són anteriors als gonadals. Tots aquests resultats suggereixen una regulació de la determinació sexual del cervell independent de la de les gònades (Capel, 2017).

La determinació del sexe als vertebrats

Tipus de reproducció als vertebrats

Els cinc tipus de vertebrats segons la nomenclatura clàssica (peixos, amfibis, rèptils, aus i mamífers) presenten tres tipus de reproducció: 1) Gonocorisme o sexes separats. En espècies gonocoristes, cada individu és, exclusivament,

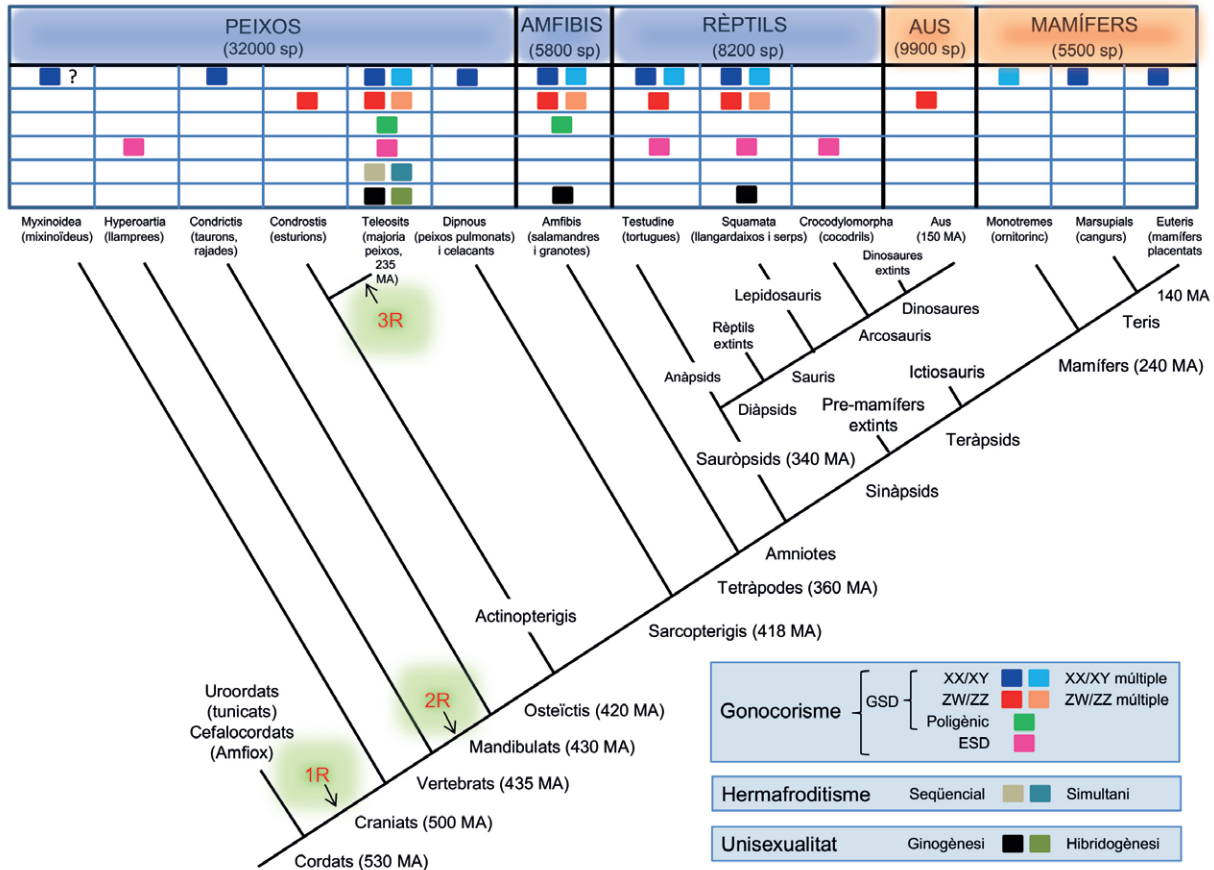


Figura 5. Tipus de reproducció (TR) i mecanismes de determinació del sexe (MDS) als vertebrats. Es fan servir els noms comuns dels cinc grans tipus, amb indicació del nombre d'espècies aproximada. Tanmateix, cada grup es mostra en el seu context evolutiu i s'indica l'aparició dels principals grups en milions d'anys (MA) respecte al present. També s'indiquen les tres duplicacions (R) del genoma, amb la tercera exclusiva dels teleostis, el que pot ajudar explicar la seva gran diversitat de TR i MDS en comparació amb altres vertebrats. Abreviacions: GSD, determinació genètica del sexe; ESD, determinació ambiental del sexe. La determinació del sexe exclusivament cromosòmica a aus i mamífers, amb l'absència d'ESD, pot ser deguda al fet que aus i mamífers són homeotermes (fons vermell), mentre que la resta de vertebrats són poiquilotermes (fons blau). L'absència de l'hermafroditisme i la unisexualitat als homeotermes pot ser deguda a restriccions imposades per la morfologia de l'aparell reproductor.

mascle o femella al llarg de la seva vida. Aquí deixem a una banda els problemes de desenvolupament sexual, tractats al final, i que poden donar lloc a individus anomenats intersexes (mal anomenats sovint hermafrodites). 2) Hermafroditisme. En l'hermafroditisme verdader, la majoria dels individus d'una espècie de forma natural actuen com a mascles, i per tant produeixen esperma, i com a femelles, i per tant produeixen òvuls. Això ho poden fer de dues formes: i) de forma seqüencial (anomenada també consecutiva), de tal manera que primer es reproduïxen només com un sexe, mascle o femella, i després canvien de sexe i ho fan com a l'altre. Si primer es reproduïxen com a mascles i després com a femelles s'anomenen proteràndrics, i si és al revés protoginins. Hi ha hermafrodites seqüencials que alternen el seu modus de reproducció i s'anomenen bidireccionals. ii) Hi ha un altre tipus d'hermafrodites en què un mateix individu és capaç de donar, simultàniament o en un període

molt curt de temps, ambdós tipus de gàmetes. Aquests tipus s'anomenen hermafrodites consecutius (o simultanis). Tingui's en compte que, per tant, el canvi de sexe és exclusiu dels hermafrodites seqüencials, no dels consecutius. 3) Unisexualitat. Tots els individus són femelles. Per tant, no hi ha mascles en espècies unisexuals. Aquestes espècies es reproduïxen per partenogènesi, particularment hibridogènesi o ginogènesi. Cal remarcar que, al contrari del que es pot trobar en certa literatura, aquest tipus de reproducció segueix essent sexual, ja que implica l'existència de meiosi, i per tant de recombinació, encara que pot presentar alteracions diverses. No és a l'abast d'aquest article discutir els detalls de la reproducció unisexual, però el lector interessat podrà trobar informació a Mable (2007).

La distribució dels tipus de reproducció als vertebrats es presenta a la figura 5. Tal i com es pot comprovar, mentre els homeotermes, aus i mamífers, presenten un sol tipus, el gonocoris-

Taula 3. Tipus de reproducció als peixos amb alguns exemples representatius. Taula adaptada de Piferrer (2011).

Tipus de reproducció	Subtipus		Espècies representatives
Gonocorisme ¹	Diferenciats		Salmó de l'Atlàntic (<i>Salmo salar</i>) Llobarro (<i>Dicentrarchus labrax</i>) Medaka (<i>Oryzias latipes</i>) Tilàpia del Nil (<i>Oreochromis niloticus</i>) Platyfish (<i>Xiphophorus maculatus</i>) Truita irisada (<i>Oncorhynchus mykiss</i>) Anguila europea (<i>Anguilla anguilla</i>)
	Indiferenciats ²		Guppy (<i>Poecilia reticulata</i>) Peix zebra (<i>Danio rerio</i>)
Hermafroditisme	Seqüencial	Proteràndrics	Orada (<i>Sparus aurata</i>)
		Protoginis Bidireccionals	Pagell (<i>Pagellus erythrinus</i>) Gobi d'Okinawa (<i>Trimma okinawae</i>) Besuc (<i>Pagellus bogaraveo</i>)
Unisexualitat	Simultani		Molly d'Amazones (<i>Poecilia formosa</i>)
	Ginogènesi		Carpí daurat (<i>Carassius auratus gibelio</i>) Guatopote (<i>Poeciliopsis monacha-lucida</i>)
	Hibridogènesi		

¹ Anomenats també sexes separats; ² A vegades anomenats com a falsos hermafrodites o (de forma incorrecta) com a hermafrodites juvenils.

me, altres vertebrats poden presentar més d'un tipus. Els peixos són l'únic tipus de vertebrats que presenten tots els tipus de reproducció i, en particular, l'únic grup on es troba l'hermafroditisme. Exemples d'espècies de peixos representatives de cada tipus de reproducció es pot trobar a la taula 3 i figura 6.

Peixos

Dins dels peixos menys evolucionats hi trobem els mixinoïdeus i les llamprees, la majoria gonocoristes. Poc se sap d'aquestes espècies encara que moltes llamprees mostren proporcions de sexes esbiaixades i alguns estudis indiquen que poden tenir ESD, amb efectes de temperatura, pH i densitat (Docker, 2006). Cal esbrinar, però, si l'assignació d'ESD respon al que succeeix a la natura i no és fruit d'observacions esbiaixades o males interpretacions de dades de laboratori. Els condriactis (taurons i rajades) són gonocoristes estrictes i alguns poden mostrar cromosomes sexuals, però poc o res es coneix de la seva determinació sexual. Un estudi esporàdic ha descrit un tauró intersexe (animal amb gònades anormals i d'ambdós sexes) encara que s'hagi anomenat hermafrodita, cosa que no és correcte ja que aquest no és el modus de reproducció habitual de l'espècie. Dins ja dels osteïctis, hi trobem els sarcopterigis (dipnous i peixos pulmonats) i els actinopterigis, amb aproximadament el 99% de les espècies de peixos. Dins dels actinopterigis, els condrostis (esturions) són gonocoristes, no se'n coneix encara cap gen determinant del sexe però experiments on s'ha induït la ginogènesi de forma experimental indiquen que hi ha tant espècies XX/XY (Keyvanshokoo i Gharaei, 2010) com ZW/ZZ (Van Eenennaam *et al.*, 1999). L'altre gran grup dels actinopterigis són els teleostis, que aparegueren fa uns 235 MA i contenen més de 30.000 espècies, el que representa aproximadament la meitat de totes les espècies de vertebrats. Als teleostis és on, deixant a banda els mamífers, més

s'ha investigat sobre determinació del sexe a vertebrats, tot i que els rèptils no es queden enrere.

Els teleostis presenten tots els tipus de reproducció conegut a vertebrats: gonocorisme, amb aproximadament el 95% de les espècies, l'hermafroditisme, amb aproximadament el 5% de les espècies, i la unisexualitat, amb menys de l'1% de les espècies. Un resum dels tipus de determinació del sexe a peixos es troba a la taula 4. La determinació pot ser GSD o ESD. Dins la primera l'herència del sexe pot implicar un únic locus bi- o multi al·lèlic (sistema de factors majors o cromosòmics, amb presència de gen principal) amb cromosomes sexuals homo- o heteromòrfics, o diferents loci repartits en diferents cromosomes (sistemes multi i polifactorials). Als sistemes cromosòmics, el sistema predominant és el XX/XY, però els cromosomes sexuals heteromòrfics s'han documentat només en un 10-30% de les espècies, segons com es compti (Devlin i Nagahama, 2002). La diversitat dels peixos es veu reflectida també en el fet que són el grup on s'han identificat més gens determinants del sexe, que com s'ha esmentat més amunt poden ser ben diferents fins i tot en espècies molt properes.

Hi ha moltes espècies de peixos GSD on el sexe depèn d'un únic locus o gen principal. Aquest és el cas de moltes espècies del gènere *Oryzias* (taula 2) (Herpin i Schartl, 2015). Altres casos amb mecanismes que depenen de l'acció d'un gen principal són els salmònids, com la truita irisada (*Oncorhynchus mykiss*) i el salmó (*Salmo salar*) per exemple (Herpin *et al.*, 2018), i alguns peixos plans com el turbot (*Scophthalmus maximus*) (Martínez *et al.*, 2014). Tot i així, sovint poden aparèixer loci secundaris que, junt amb el loci principal, contribueixen a la determinació del sexe. Aquests loci poden trobar-se als autosomes o fins i tot en uns cromosomes especials anomenats cromosomes B: aquesta és la situació als cíclids (tilàpies), una de les famílies més estudiades i alhora més complexes, que conté algunes de les espècies més importants per a l'aqüicultura



Figura 6. Peixos amb diferents tipus d'hermafroditisme. **A**, seqüencial protogini: mero (*Epinephelus marginatus*). **B**, seqüencial proteràndic: esparall (*Diplodus annularis*). **C**, seqüencial de dues direccions: gobi d'Okinawa (*Trimma okinawae*). **D**, simultani autofertilitzable: *Kryptolebias marmoratus*. **E**, simultani amb fertilització creuada: serrà (*Serranus cabrilla*). Fotografies obtingudes de Wikimedia commons. Les fotografies no estan a escala.

mundial, com ara la tilàpia del Nil (*Oreochromis niloticus*) (Baroiller i D'Cotta, 2018).

Les espècies descrites amb sistemes multi- i polifactorials són encara poques, però la seva relativa baixa abundància no s'hauria de prendre necessàriament com un reflex del que ocorre a la natura –encara que, segons la teoria evolutiva, aquests sistemes són menys estables que els cromosòmics– sinó que més aviat s'hauria d'interpretar com una manca de la nostra capacitat per a saber-los identificar, ja que la seva caracterització no és fàcil. Aquest és, per exemple, el cas de les so-

ques de laboratori del peix zebra (Liew *et al.*, 2012), que han perdut, durant el procés de domesticació per a convertir-lo en un model de recerca en biologia, una part telomèrica del cromosoma 4. Aquest alberga en les poblacions salvatges el gen determinant del sexe, encara per caracteritzar, però basat en un sistema ZW/ZZ (Wilson *et al.*, 2014). Les soques de laboratori són sensibles als efectes de la temperatura amb l'existència d'interaccions genotip x ambient en el sentit que diferents famílies responen de forma diferent a elevades temperatures (Ribas *et al.*, 2017c).

Taula 4. Mecanismes de determinació del sexe als vertebrats gonocoristes. Taula adaptada de Penman i Piferrer (2008).

Determinació del sexe	Herència del sexe basada en	Tipus de sistema	Nombre de cromosomes sexuals en un individu	Sexe heterogamètic	Cariotip (femella/mascle)	Cromosomes sexuals	Exemples
GSD	Factors majors (gen principal, sistema cromosòmic)	Monofactorial	Parell únic	Mascle	XX/XY	Homomòrfics	Llenguado
				Femella	XX/XO WZ/ZO WZ/ZO	Heteromòrfics Heteromòrfics Homomòrfics	Truita irisada <i>Tricanthus brevirostris</i> Turbot
ESD	Factors menors Diferències ambientals		Parells múltiples	Mascle	X ₁ X ₂ X ₃ X ₄ X ₅ Y XX/X ₁ X ₂ Y W ₁ W ₂ Z ₁ Z ₂	Heteromòrfics Heteromòrfics Heteromòrfics	<i>Lepidocephalichthys guntea</i> <i>Eigenmannia</i> sp. <i>Hoplias</i> sp.
		Multifactorial	Parell únic	Femella	XX, WX, WY/XY, YY	Heteromòrfics	<i>Apareidon affinis</i> <i>Xiphophorus maculatus</i>
		Polfactorial Temperatura (TSD) pH	Sense cromosomes sexuals Sense cromosomes sexuals Sense cromosomes sexuals	Ambdós sexes n/a n/a	n/a n/a n/a	Homomòrfics n/a n/a	Llobarro <i>Menidia menidia</i> <i>Apistogramma</i> sp.

Un sistema de determinació del sexe poligènec també es troba al llobarro (fig. 7A), on el sexe es determina, si fa no fa a parts iguals, per la contribució de factors genètics i ambientals (Vandeputte *et al.*, 2007), concretament la temperatura a què estan exposats els individus durant aproximadament els primers dos mesos de vida, de forma que si aquesta és inferior a 17°C la proporció de sexes en una posta està genèticament controlada, encara que la proporció de femelles pot oscil·lar entre, aproximadament, el 10 i el 90%, segons qui sigui el mascle i la femella que ha donat lloc als espermatozoides i ous, respectivament. Per altra banda, amb temperatures >17°C durant els primers dos mesos de vida, el nombre de mascles pot augmentar fins al 100% (Navarro-Martín *et al.*, 2009). Actualment se sap que el nombre de factors (gens) determinants del sexe al llobarro és de tres o més, però la seva naturalesa és encara desconeguda (Vandeputte i Piferrer, 2018).

La incidència de TSD en peixos, tot i que perfectament documentada, és motiu de controvèrsia, ja que, per una banda, moltes de les espècies a les que s'havia atribuït aquest tipus de determinació del sexe, de fet no el tenien atès que les dades s'havien obtingut en condicions de laboratori que no reflectien el que succeïa a la natura, segons van demostrar Ospina-Álvarez i Piferrer (2008). Per l'altra, avui es reconeix que espècies GSD i TSD pures, si és que existeixen, representen només els dos extrems d'un continuïum (fig. 1A), motiu que fa que una distinció tan clara amb l'objectiu de poder classificar espècies en un tipus o l'altre perdi sentit. A més, cal tenir en compte que espècies GSD poden semblar TSD. Això pot passar si, per exemple, en condicions extraordinàries el canvi de temperatura és prou important, o bé si algunes poblacions han desenvolupat, a causa d'un canvi genètic a algun dels gens involucrats en la diferenciació sexual, una sensibilitat atípica a la temperatura (fig. 1B).

Amfibis

Els amfibis s'originaren a partir dels peixos sarcopterigis fa uns 365 milions d'anys. Per tant, tot i que això sigui bastant més anterior que l'origen dels teleostis (uns 235 milions d'anys), presenten molta menys variabilitat quant a la determinació del sexe. La majoria d'amfibis són gonocoristes amb un sistema cromosòmic tipus XX/XY, tot i que hi ha alguns llinatges amb el sistema ZW/ZZ. Els cromosomes sexuals són en la majoria d'espècies homomòrfics i si hi ha diferenciació aquesta és lleugera. De fet, es pensa que el sistema ancestral és el ZW/ZZ amb múltiples transicions cap al XX/XY. Les transicions són, doncs, freqüents i es poden veure en "temps real" atès que poblacions de glandirana (*Rana rugosa*) del Japó (fig. 7C) presenten el tipus XX/XY mentre que d'altres el ZW/ZZ amb diferents graus de transició. Es creu que la transició del sistema ZW/ZZ a XX/XY ha ocorregut almenys dues vegades de forma independent (Miura, 2008). Hi ha algunes espècies de salamandres com *Ambystoma maculatum* que són unisexuals, que es reproduïxen per partenogènesi que empren l'esperma d'altres espècies per desbloquejar la meiosi II dels seus oòcits (Bogart *et al.*, 2017). El gen determinant del sexe s'ha identificat a *Xenopus laevis* (ZW/ZZ). Es tracta d'un paràlog de *dmrt1*, associat al cromosoma W i anomenat *dm-w*. Aquest gen s'originà per duplicació de *dmrt1*, translocació i truncació, de forma que els mascles són Z^dZ^d i les femelles Z^dW^t, on d

indica la còpia duplicada i t la còpia duplicada i truncada, respectivament, amb funció de dominant negatiu. *Dm-w* actua com un inductor del desenvolupament femení a través de la supressió transcripcional dels gens regulats per *dmrt1* i associats al desenvolupament testicular (Yoshimoto i Michihito, 2011).

Els amfibis no tenen espècies amb ESD estricta. Tanmateix, en algunes espècies com el trítid (*Triturus cristatus*) individus XX poden desenvolupar-se com a mascles a alta temperatura, mentre que individus XY poden desenvolupar-se com a femelles a baixa temperatura. Aquests individus amb sexe canviat per creuament poden donar genotips YY i WW viables, testimoni de la baixa diferenciació dels cromosomes sexuals als amfibis (Beukeboom i Perrin, 2014).

Rèptils

Els rèptils són, darrere dels peixos, el grup amb més diversitat de mecanismes de determinació del sexe dintre dels vertebrats (fig. 5). Així, hi ha espècies GSD amb heterogàmia masculina i femenina on els cromosomes sexuals poden ser homomòrfics o heteromòrfics, i també espècies TSD. Com s'ha indicat més amunt, els rèptils mostren tres patrons de resposta a la temperatura (fig. 2).

Les serps són els únics rèptils que no presenten TSD, considerat el sistema ancestral de determinació del sexe a rèptils. Podria ser que algunes serps com les pitons no hagin perdut del tot la capacitat de respondre a la temperatura, el que explicaria que els ous s'incubin en un rang de temperatures molt estret. Temperatures que probablement corresponen a la temperatura central ancestral, i a favorir així la producció de cries amb unes proporcions de sexes Fisherianes. Seria bo provar en aquestes espècies quina proporció de sexes s'obté a temperatures més altes i més baixes que les típiques d'incubació.

El dragó barbut (*Pogona vitticeps*) (fig. 7D), és una espècie de rèptil originari de les regions desèrtiques d' Austràlia on es descobrí per primer cop la coexistència de GSD i TSD a la mateixa espècie. Té un sistema cromosòmic ZW/ZZ, però a la natura a temperatures baixes els ZZ es desenvolupen com a mascles, mentre que a temperatures altes un 20% ho fan com a femelles (Holleley et al., 2015).

Aus

Ja dintre dels homeotermes, les aus tenen un sistema GSD estricta, amb heterogàmia femenina (ZW). L'heteromorfisme entre els cromosomes Z i W es molt variable: des d'inexistent a les aus més primitives fins a molt acusat a les aus modernes, on el cromosoma W es pot trobar molt degenerat (Pala et al., 2012). La determinació del sexe depèn de la dosi del gen *Dmrt1*, present només

al cromosoma Z i, per tant, amb dues còpies als mascles i una a les femelles (Smith et al., 2009). Igual que el que succeeix en mamífers, no hi ha casos d'ESD en aus. S'ha argumentat que això és degut al caràcter d'homeotermes. Aquesta explicació podria ser vàlida per als mamífers, però ben mirat el desenvolupament embrionari de les aus té lloc fora de la mare, pel que llurs ous estan, igual que els dels rèptils, exposats a fluctuacions ambientals. La incubació dels ous de les aus a una temperatura més o menys constant podria evitar (o eliminar la susceptibilitat a) els efectes de la temperatura sobre la proporció de sexes.

Mamífers

Finalment, els mamífers tenen també un sistema GSD estricta, però en aquest cas amb heterogàmia masculina (XY) en la majoria d'espècies. Entendre com ha estat l'evolució dels cromosomes dels mamífers ha representat un autèntic trencaclosques. Així, els mamífers més primitius, els prototeris (monotremes), presenten múltiples cromosomes sexuals que no són homòlegs als cromosomes sexuals de la resta de mamífers, sinó que ho són als cromosomes ZW de les aus, originats per duplicacions (Wallis et al., 2008). L'ornitorinc (*Ornithorhynchus anatinus*) (fig. 7E) té cinc cromosomes X i cinc Y que es fusionen formant una cadena ($X_1Y_1X_2Y_2X_3Y_3X_4Y_4X_5Y_5$) durant la meiosi. Tanmateix, aquests mamífers no tenen el gen *Sry* i tot i que *Dmrt1* està lligat al sexe i localitzat a un dels cromosomes X no sembla estar implicat en la seva determinació. Per altra banda, la majoria de mamífers metateris (marsupials) i euteris (placentats) tenen el mateix parell de cromosomes sexuals, X i Y, amb el gen *Sry* determinant del sexe (Beukeboom i Perrin, 2014), però atès que els cromosomes sexuals de marsupials i placentaris són homòlegs a autosomes d'altres vertebrats, avui es creu que el gen *Sry* va evolucionar després de la divergència de marsupials i placentaris dels monotremes fa uns 166 milions d'anys. *Sry* és un membre de la família Sox, originat a partir d'una diversificació al·lèlica de Sox3. Als humans, els cromosomes X i Y són molt diferents, amb uns 1.300 gens el X i només 45 el Y. La regió específica del Y (no homòloga a cap del X) conté només 27 gens codificadors de proteïnes, la majoria relacionats amb l'espermatogènesi (Wallis et al., 2008), el que explica que individus XX transgènics per *Sry* es desenvolupin com a mascles però sense ser fèrtils. Les complicacions no s'acaben aquí, ja que ja dintre dels placentats moltes espècies de rosegadors tenen sistemes estranys de determinació del sexe. Així, algunes espècies de lèmings de les tundres àrtiques com *Myopus schisticolor* tenen tres cromosomes sexuals que segreguen: X, Y i X*. Aquest darrer conté un al·lel feminitzant dominant, de forma que individus X*Y són femelles

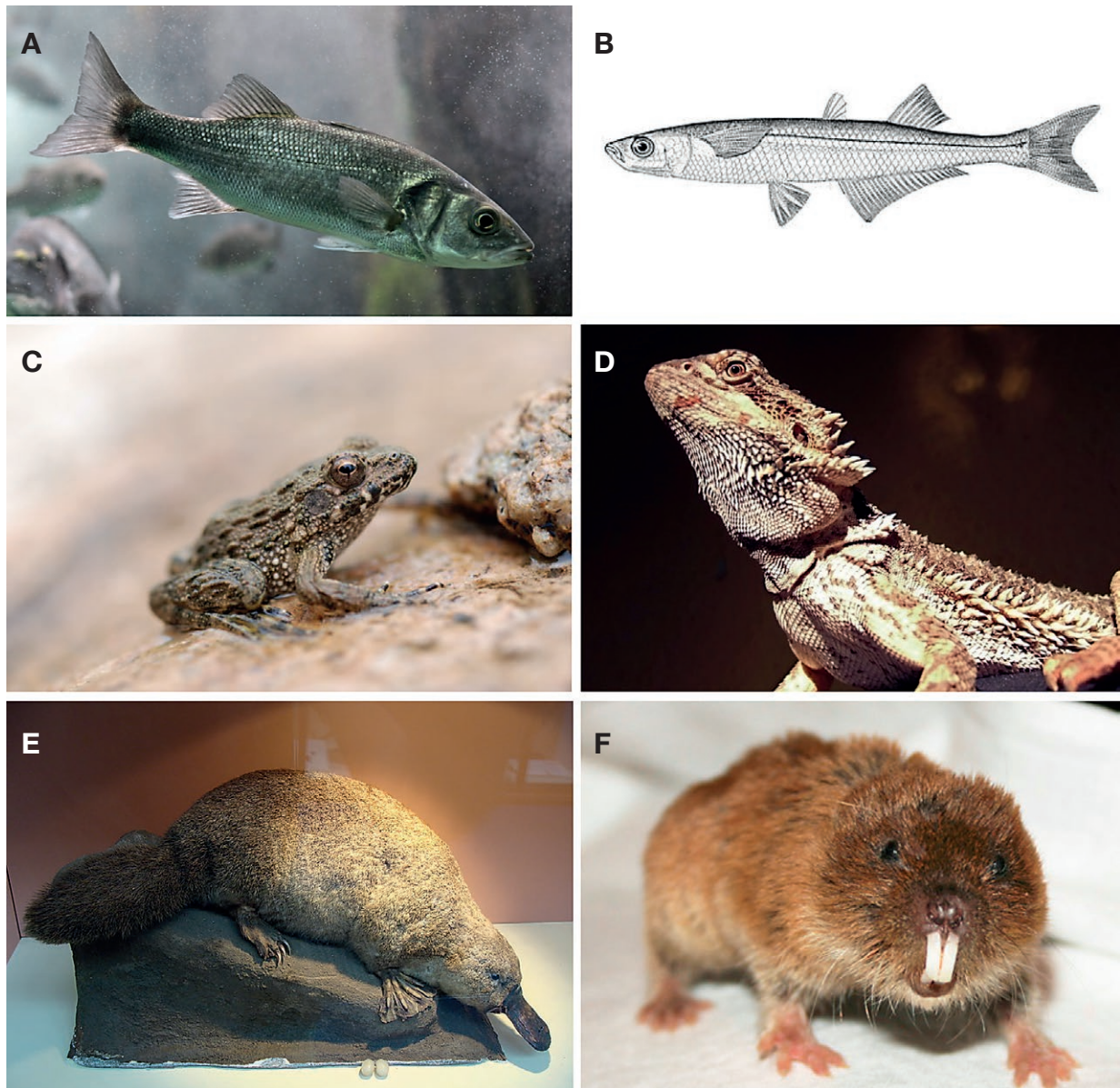


Figura 7. Animals amb mecanismes de determinació del sexe no habituals: **A**, peixos, llobarro (*Dicentrarchus labrax*), poligènic; **B**, peixos, aterinòpsid (*Menidia menidia*), algunes poblacions GSD i d'altres TSD; **C**, amfibi, glandirana (*Rana rugosa*), algunes poblacions són XX/XY i altres ZW/ZZ, geogràficament separades; **D**, rèptil, dragó barbut (*Pogona vitticeps*), espècie amb GSD i TSD dins del mateix individu; **E**, mamífer, ornitorinc (*Ornithorhynchus anatinus*), múltiples cromosomes sexuals; **F**, mamífer, rosegador cricètid (*Ellobius tancrei*), absència del cromosoma Y. Fotografies obtingudes de Wikimedia Commons. Les fotografies no estan a escala.

que, al damunt, tenen una forta desviació meiótica, pel que només transmetent el cromosoma X* i, per tant, només donen lloc a femelles (Fredga, 1988). El catàleg de rareses no s'acaba aquí, ja que a *Ellobius tancrei* (fig. 7F) els dos sexes són XX, el que indica que la diferenciació testicular és possible fins i tot en absència del cromosoma Y i del gen *Sry*, però el mecanisme encara és desconegut, tot i que possiblement passi per l'estabilització del sistema *Sox3* (Capel, 2017). La figura 7 mostra algunes de les espècies mencionades amb mecanismes de determinació del sexe poc habituals.

La determinació del sexe i la proporció de sexes als humans

Com a mamífers que són, els humans tenen un determinisme del sexe genètic, cromosòmic i del tipus XX (femelles) – XY (masclles). Així mateix, i també igual que la resta de mamífers, el gen determinant del sexe és el *SRY*, localitzat al cromosoma Y. Per tant, els mascles determinen el sexe de la progènie.

Amb un sistema genètic fortament canalitzat, les influències ambientals en la proporció de sexes als humans haurien de ser ínfimes o nul·les.

Tanmateix, aquest és un aspecte que fàcilment es presta a confusió. A partir de determinants zigòtics del sexe, les influències ambientals –almenys de la temperatura– sobre el sexe dels humans haurien de ser nul·les atès al seu caràcter d'homeotermes. Periòdicament, però, surten estudis que, efectivament, mostren que certs factors ambientals poden alterar la proporció de sexes dels humans com, per exemple, un estudi dut a terme a Finlàndia (Helle *et al.*, 2009). Utilitzant dades obtingudes en registres públics als hospitals d'aquell país entre el 1865 i el 2003 es va analitzar la proporció de sexes dels nounats. Es van tenir en compte diversos factors ambientals. Es va comprovar que en els anys més calents hi havia més naixements de nens que de nenes. En primer lloc, cal esmentar que es va mesurar fou una anomalia respecte a un valor de referència mitjà de temperatura, amb un rang de 4°C, de -2 a +2°C. Doncs bé, si en el valor de referència (control) la proporció de mascles era de gairebé un 51.3%, amb una anomalia de -2°C naixia un 51,2% de nens, mentre que amb una anomalia de +2°C en naixien un 51,4%. Aquesta diferència de 0.2% entre els dos extrems i d'aproximadament 0.1% respecte al valor de referència sembla molt petita, i ho és, però a causa de la gran mida mostral que és altament significativa. Altres factors que van ser demostrats com a capaços d'alterar la proporció de sexes als humans al mateix estudi fou la II Guerra Mundial. Per contra, no es va trobar cap relació amb la crisi econòmica, fam o els efectes de la guerra civil finlandesa. Així mateix no es va trobar cap relació entre la proporció de sexes i la mortalitat infantil, pel que la segona no podia explicar la primera (Helle *et al.*, 2009). La causa d'aquestes desviacions no és coneguda, però tot apunta que deuen tenir el seu origen en l'afectació de l'expressió de gens parentals que influeixen les proporcions de sexe, o bé determinants parentals del sexe, és a dir, a canvis als dos primers nivells mencionats a la taula 1.

L'estudi aplicat de la determinació del sexe

En aquesta secció es presenten aplicacions derivades del coneixement dels mecanismes de determinació del sexe. Es posa un exemple corresponent a cada un dels tres principals àmbits aplicats del coneixement en biologia: i) salut humana, ii) recursos naturals i agroalimentació, iii) medi natural i canvi climàtic, segons el manifest de la Societat Catalana de Biologia en commemorar el seu centenari (Societat Catalana de Biologia, 2012).

Trastorns del desenvolupament sexual als humans

Els trastorns del desenvolupament del sexe (DSD), tal com es defineixen a la Declaració del Consens de 2006, són condicions congènites en

què el desenvolupament del sexe cromosòmic, gonadal o anatòmic és atípic. Als humans, hi ha més de trenta DSD coneguts i poden ser de diversos tipus: d'origen cromosòmic, si afecten un o ambdós cromosomes sexuals, o si n'hi ha de supernumeraris; purament genètics, si afecten el gen *SRY* determinant del sexe o a alguns dels gens principals involucrats en la diferenciació sexual; o fisiològics o hormonals, si afecten la producció o acció d'alguna hormona, notablement als esteroides sexuals (Wilson i Goldstein, 1975; Ono i Harley, 2013; Adam *et al.*, 2017). Un resultat freqüent d'aquests trastorns és la presència de genitals ambigus, poc o mal definits. A les persones que presenten aquest tipus de genitals se'ls havia anomenat "hermafrodites", però actualment es prefereix el terme "intersexe", atès que, com s'ha explicat més amunt, el terme "hermafrodita" s'aplica només a un organisme que pot donar gàmetes d'ambdós sexes, ja sigui de forma simultània o seqüencial. En qualsevol cas, actualment hi ha una forta controvèrsia al voltant dels DSD –és discuteix fins i tot si realment aquest és el millor nom per anomenar-los– per les connotacions negatives que socialment encara poden tenir i els possibles efectes danyosos sobre les persones que els experimenten. La incidència dels DSD és també motiu de debat ja que en diferents fòrums es poden classificar de forma diferent. Per tant, la magnitud de la seva incidència depèn de segons com es considerin, però està en el rang d'1/5.000 a 1/200.000 naixements i es calcula que, en conjunt, afecten aproximadament l'1% de la població (Adam *et al.*, 2017). A més, s'ha de tenir en compte que hi ha diferents nivells en quant al sexe d'una persona: el sexe cromosòmic (normalment XX o XY, encara que es poden observar diferents trisomies), el sexe genètic (presència o absència dels gens principals determinants del sexe), el sexe gonadal (ovaris, testicles) i genitals interns (conductes associades a les gònades), el des genitals externs (clitoris, vulva, escrot, penis), el sexe del cervell (biològic: masculí, femení), el gènere (social: masculí, femení), la identitat sexual (de quin sexe un es sent) i l'orientació sexual (per quin sexe o sexes un es sent atret). Hi ha un intent per distingir de forma ben clara, almenys el sexe biològic, el gènere social i l'orientació sexual per tal de reduir les possibles confusions entre ser un intersexe, un transsexual o un gai/lesbiana. La taula 5 mostra els DSD més comuns observats en humans i fan referència principalment al sexe biològic. En la majoria de les persones hi ha una consonància entre aquests nivells, de tal manera que, per exemple, un individu que genèticament sigui XY, el seu cromosoma Y contindrà una còpia funcional del gen *SRY*, el seus primordis gonadals es diferenciarien com a testicles, tindrà una aparença d'home, se sentirà home i es veurà atret per individus del sexe contrari. En canvi, hi ha casos que a causa de la presència de DSD algun d'aquests nivells pot tenir elements poc definits o ambigus,

Taula 5. Alguns trastorns del desenvolupament sexual als humans.

Trastorn	Causa	Conseqüències	Incidència
Síndrome de Turner	Femelles amb falta d'un cromosoma X o amb un cromosoma X afectat. Cariotip: 45, XO	Baixa estatura, coll curt, infertilitat, obesitat, amenorrea	1/2.000 a 1/5.000 dones
Síndrome de Klinefelter	Cariotip: 47, XXY. Mascle amb, almenys, un cromosoma femení extra	Des de no efectes a ginecomàstia, hipogonadisme i micropenis, subfertilitat o infertilitat. Absència de pèl facial	1/500 a 1/1.000 homes
Deficiència de 5 α -reductasa	Mutació recessiva al gen autosòmic de la 5 α -reductasa tipus II	Genitals ambigus o feminitzats, que poden donar lloc a confusió sobre el sexe del noutat	Condicció extremadament rara, però que pot ser molt abundant a un lloc concret, com a una vila de la República Dominicana
Hiperplàsia adrenal congènita	Diverses etiologies, la més comú una duplicació del gen 21-hidroxilasa, amb una còpia funcional i un pseudogèn	Excés de producció d'andrògens, que poden masculinitzar a femelles fins al punt de no tenir vagina però sí penis	1/10.000

com en el cas dels genitals d'alguns intersexes, o directament propis del sexe contrari com, per exemple, una diferenciació sexual del cervell femení en un individu XY, el que pot canviar la seva identitat i orientació sexuals. Si es mira bé, la definició del que biològicament és un mascle i el que és una femella (productors d'espermatozous i òvuls, en la definició canònica) no és tan clara o fàcil ateses les alteracions que es poden observar als diferents nivells esmentats més amunt. Per tant, una comprensió profunda dels diferents aspectes relacionats amb el desenvolupament sexual és essencial per entendre l'etiologia i fer un correcte diagnòstic dels DSDs.

Control de la proporció de sexes a la producció animal

Al món, el 95% de la producció de ramaderia per al consum humà es circumscriu a unes poques espècies de mamífers (vaca, porc, ovella, cabra, les principals) i d'aus (gallina, fonamentalment). Per als mamífers, tècnicament és possible la selecció de sexes mitjançant l'ús de mètodes que permeten separar els espermatozoides portadors del cromosoma Y, amb el gen *Sry* determinant del sexe, dels X, que no el porten, ja sigui a través de la separació mecànica d'ambdós tipus de gàmetes mitjançant centrifugació amb gradients de Percoll o amb l'ajuda de sondes moleculars combinades amb la citometria de flux (Jacobson, 2000). Això ha permès la selecció de sexes en algunes circumstàncies, però no és una tècnica massa estesa (Rath *et al.*, 2013). Per contra, la majoria de producció aquàtica està repartida en un nombre més gran d'espècies, cap al centenar, igual com passa en agricultura (FAO, 2016), i la selecció del sexe és pràctica comú. Així, en moltes espècies de peixos i crustacis un sexe o bé creix més que l'altre (per exemple, les femelles als peixos plans, llobarro i salmó del Pacífic; o els mascles, a les tilàpies), madura més tard (les femelles a la truita irisada), o produeix un producte

(per exemple, el caviar de l'esturió) que fa que sigui molt desitjable el seu cultiu preferencial. Així, en peixos cultivats el control de la proporció de sexes, per afavorir el sexe de més creixement, i de la maduració sexual, per evitar-la atesos els problemes que comporta, s'aplica comercialment i es basa molt en teràpia endocrina (Piferrer, 2001; Budd *et al.*, 2015), així com per la inducció a la triploidia per manipulació de jocs sencers de cromosomes (Piferrer *et al.*, 2009). Darrerament, s'han començat a desenvolupar mètodes basats en l'edició de gens per l'aplicació d'eines tals com CRISPR-Cas 9 (Gao i Draper, 2018; Levy *et al.*, 2018). Per un tractament sobre l'estat actual del control de sexe en aqüicultura es pot consultar Wang *et al.* (2018). Atesa la no conservació del gen determinant del sexe als peixos i altres animals aquàtics objecte de cultiu, tal i com s'ha vist més amunt, i a la continuada diversificació de les espècies en aqüicultura, cal un millor coneixement dels mecanismes de determinació del sexe per al seu control efectiu.

Efectes de la contaminació sobre la determinació del sexe

L'incessant augment de contaminants d'origen antropogènic al medi natural, especialment al medi aquàtic, on tendeixen a acumular-se, pot afectar el desenvolupament sexual dels animals. Els disruptors endocrins (EDC) són agents exògens que interfereixen amb la síntesi, secreció, transport, metabolisme, acció o eliminació d'hormones naturals presents al cos i que són responsables de l'homeòstasi, la reproducció, el desenvolupament (Diamanti-Kandarakis *et al.*, 2009). Els EDCs inclouen principalment fungicides, pesticides, herbicides, plastificants i retardants de flama (Wuttke *et al.*, 2010). Els efectes de l'exposició a aquests EDCs s'han observat a tots els tipus de vertebrats i poden ser de diversa mena, però aquí ens centrarem en els que tenen a veure amb la reproducció. Aquests EDCs tenen

el seu màxim efecte si l'exposició és duu a terme després de la fertilització i durant el desenvolupament embrionari (Frye, 2014). Atès que aquest període inclou el procés de desenvolupament sexual, aquest es pot veure seriosament afectat. Els EDCs poden afectar el desenvolupament i diferenciació de les gònades, de tal manera que depenent del grau d'exposició els efectes poden representar des d'un canvi de la fertilitat fins a una reprogramació de la gònada, passant per la producció d'intersexes. Els EDCs actuen principalment afectant la síntesi o modus d'acció dels esteroides sexuals. És a dir, bloquejant un enzim de la ruta esteroidogènica o un receptor d'esteroides sexuals. Entre aquests darrers, el receptor d'estrògens és el menys selectiu en comparació al d'andrògens o progestàgens i pot unir-se a una considerable quantitat de compostos químics amb una estructura molecular similar al lligand natural, l'estradiol-17 β . Així, per exemple, el bisfenol-A, un plastificant abundantment emprat i present en molts objectes de plàstic, s'uneix al receptor d'estrògens i pot feminitzar diferents grups d'animals, inclosos els mamífers. En peixos s'han dut a terme nombrosos estudis en què es posa de manifest que la presència d'EDCs al medi aquàtic inclou pèrdua de fertilitat, producció d'intersexes i feminització (Jobling *et al.*, 2002; Solé *et al.*, 2003). Per tant, la caracterització dels EDCs i llurs mecanismes d'acció es beneficia d'un coneixement profund del procés de desenvolupament sexual en condicions normals o de referència per poder-ne avaluar correctament les desviacions en condicions de pol·lució.

Efectes del canvi climàtic sobre la determinació del sexe

Els vertebrats que presenten TSD són particularment vulnerables als efectes d'un escalfament global. Com es recordarà, TSD es dona a algunes espècies de peixos i bastants de rèptils. El perill rau en què augments de la temperatura mitjana afectin les etapes inicials del desenvolupament, quan s'estableix el sexe, i que aquest resulti amb unes proporcions afectades. Tot i que s'han fet algunes prediccions, encara són pocs els estudis que mostrin efectes clars. Així, per exemple, s'han simulat escenaris basats en els darrers models de canvi climàtic i s'han vist desviacions a vegades importants de les proporcions de sexes (p. ex., Pen *et al.*, 2012). Un problema comú a molts estudis és l'ús de temperatures de simulació constants, mentre que a la natura sempre hi ha fluctuacions, per exemple, dia-nit o estacionals. Altrament, és important entendre quines són les etapes del desenvolupament més sensibles en cada espècie o tipus d'espècie i com els senyals ambientals s'integren per a donar un determinat fenotip sexual, un aspecte al qual l'epigenètica hi tindrà un paper cada cop més rellevant en els propers anys (Piferrer, 2016).

Conclusions

Entendre el determinisme del sexe ha fascinat des de sempre a diferents civilitzacions. Avui dia, els estudis de camp i de laboratori es veuen ajudats per les potents eines de la genòmica. Sens dubte als propers anys es trobaran nous gens determinants del sexe. Encara hi ha molt per fer a la majoria de grups de vertebrats i el seu descobriment podrà confirmar si la seva diversitat estructural i funcional segueix essent una paradoxa de la biologia del desenvolupament. La comprensió de com l'ambient es conjuga amb la informació genòmica per a donar certs fenotips serà una àrea molta activa així com les transicions d'un sistema de determinació a un altre. Aquests coneixements fonamentals suposaran la base científica per al control de la proporció de sexes en animals de producció i per avaluar els efectes sobre els mecanismes en un context de canvi global.

Abreviacions emprades

DSD: Disorders of sexual development (Trastorns del desenvolupament sexual)
 EDC: Endocrine disrupting chemicals (Disruptors endocrins)
 ESD: Environmental sex determination (Determinació ambiental del sexe)
 FPT: Female-producing temperature (Temperatura productora de femelles)
 GSD: Genetic sex determination (Determinació genètica del sexe)
 MA: Million years ago (Milions d'anys enrera)
 MPT: Male-producing temperature (Temperatura productora de mascles)
 PGC: Primordial germ cells (Cèl·lules primordials germinals)
 PvT: Pivotal temperature (Temperatura neutre o central)
 TSD: Temperature-dependent sex determination (Determinació del sexe dependent de la temperatura)

Dedicatòria

Aquest treball està dedicat a la Marta Burcet, pel seu amor, comprensió i ajuda.

Referències

- Adam, M.P., Margaret, P. i Vilain, E. 2017. Emerging issues in disorders/differences of sex development (DSD). *American Journal of Medical Genetics, Part C- Seminars in Medical Genetics*, 175(2): 249-252.
 DOI: [10.1002/ajmg.c.31564](https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31564)
- Baroiller, J.F. i D'Cotta, H. 2018. Sex control in tilapias. A: Wang, H.P., Piferrer, F. i Chen, S.L. (eds). *Sex Control in Aquaculture: Theory and Practice*. Wiley-Blackwell, Hoboken, New Jersey (en premsa). ISBN: 978-1-119-12726-0.
- Beukeboom, L.W. i Perrin, N., 2014. *The evolution of sex determination*. Oxford University Press. Oxford.
- Bogart, J.P., Linton, J.E. i Sandilands, A. 2017. A population in limbo: Unisexual salamanders (genus *Ambystoma*) decline without sperm-donating species. *Herpetological Conservation and Biology*, 12: 41-55.
- Budd, A.M., Banh, Q.Q., Domingos, J.A. i Jerry, D.R. 2015. Sex control in fish: Approaches, challenges and oppor-

- tunities for aquaculture. *Journal of Marine Science and Engineering*, 3: 329-355.
DOI:10.3390/jmse3020329
- Bulmer M.G. i Bull J.J. 1982. Models of polygenic sex determination and sex ratio control. *Evolution*, 36: 13-26.
DOI: 10.1111/j.1558-5646.1982.tb05005.x
- Capel, B. 2017. Vertebrate sex determination: evolutionary plasticity of a fundamental switch. *Nature Reviews Genetics*, 18: 675-689.
DOI: 10.1038/nrg.2017.60
- Czech, D.P., Lee, J., Sim, H., Parish, C.L., Vilain, E i Harley, V.R., 2012. The human testis-determining factor SRY localizes in midbrain dopamine neurons and regulates multiple components of catecholamine synthesis and metabolism. *Journal of Neurochemistry*. 122: 260-271.
DOI: 10.1111/j.1471-4159.2012.07782.x
- Czerwinski, M., Natarajan, A., Barske, L., Looger, L.L. i Capel, B. 2016. A time course analysis of systemic and gonadal effects of temperature on sexual development of the red-eared slider turtle *Trachemys scripta elegans*. *Developmental Biology*, 420: 166-177.
DOI: 10.1016/j.ydbio.2016.09.018
- Devlin, R.H. i Nagahama, Y. 2002. Sex determination and sex differentiation in fish: An overview of genetic, physiological, and environmental influences. *Aquaculture*, 208: 191-364.
DOI: 10.1016/S0044-8486(02)00057-1
- Diamanti-Kandarakis, E., Bourguignon, J.P., Giudice, L.C., Hauser, R., Prins, G.S., Soto, A.M., Zoeller, R.T. i Gore, A.C. 2009. Endocrine-disrupting chemicals: An Endocrine Society scientific statement. *Endocrine Reviews*, 30 (4): 293-342.
DOI: 10.1210/er.2009-0002
- Docker, M.F. 2006. Bill Beamish's contributions to lampry research and recent advances in the field. *Guelph Ichthyology Reviews*, 7: 1-52.
- FAO. 2016. The State of World Fisheries and Aquaculture 2016. Contributing to food security and nutrition for all. Roma. 200 pp.
<http://www.fao.org/3/a-i5555e.pdf>
- Fisher, R.A. 1930. *The genetical theory of natural selection*. Oxford University Press.
DOI: 10.5962/bhl.title.27468
- Fredga, K. 1988. Aberrant chromosomal sex-determining mechanisms in mammals, with special reference to species with XY females. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London, B: Biological Sciences*, 322: 83-95.
DOI: 10.1098/rstb.1988.0116
- Frye, C.A. 2014. Chapter Three - Endocrine-disrupting chemicals: Elucidating our understanding of their role in sex and gender-relevant end points. *Vitamines & Hormones*, 94: 41-98.
DOI: 10.1016/B978-0-12-800095-3.00003-1
- Gao Z.X. i Draper, B.W. 2018. Gene knockout and its principle and application in sex control of fish species. A: Wang, H.P., Piferrer, F. i Chen, S.L. (eds.), *Sex Control in Aquaculture: Theory and Practice*. Wiley-Blackwell, Hoboken, New Jersey (en premsa). ISBN: 978-1-119-12726-0.
- Guiguen, Y., Fostier, A. i Herpin, A. 2018. Sex determination and differentiation in fish: Genetic, genomic and endocrine aspects. A: Wang, H.P., Piferrer, F. i Chen, S.L. (eds.), *Sex Control in Aquaculture: Theory and Practice*. Wiley-Blackwell, Hoboken, New Jersey (en premsa). ISBN: 978-1-119-12726-0.
- Helle, S., Helama, S. i Lertola, K. 2009. Evolutionary ecology of human birth sex ratio under the compound influence of climate change, famine, economic crises and wars. *Journal of Animal Ecology*, 78: 1226-1233.
DOI: 10.1111/j.1365-2656.2009.01598.x
- Herpin, A. i Scharl, M. 2015. Plasticity of gene-regulatory networks controlling sex determination: of masters, slaves, usual suspects, newcomers, and usurpaters. *EMBO Reports*. 16(10): 1260-1274.
DOI: 10.15252/embr.201540667
- Holleley, C.E., O'Meally, D., Sarre, S.D., Marshall Graves, J.A., Ezaz, T., Matsubara, K. Azad, B., Zhang, X. i Georges, A. 2015. Sex reversal triggers the rapid transition from genetic to temperature-dependent sex determination. *Nature*, 523: 79-82.
DOI: 10.1038/nature14574
- Jacobson, M. 2000. Sex selection in mammals. Past, present & future. *Reproduction in Domestic Animals*. Suppl. 6, 79-80.
- Jobling, S., Coey, S., Whitmore, J.G., Kime, D.E., Van Look, K.J.W., McAllister, B.G., Beresford, N., Henshaw, A.C., Brighty, G. i Tyler, C.R. 2002. Wild intersex roach (*Rutilus rutilus*) have reduced fertility. *Biology of Reproduction*, 67(2): 515-524.
DOI: 10.1095/biolreprod67.2.515
- Keyvanshokoo, S. i Gharaei, A., 2010. A review of sex determination and searches for sex-specific markers in sturgeon. *Aquaculture Research*, 41: e1-e7.
DOI: 10.1111/j.1365-2109.2009.02463.x
- Levy, T., Aflalo, E.D. i Sagi, A. 2018. Sex control in cultured decapod crustaceans. A: Wang, H.P., Piferrer, F. i Chen, S.L. (eds.), *Sex Control in Aquaculture: Theory and Practice*. Wiley-Blackwell, Hoboken, New Jersey (en premsa). ISBN: 978-1-119-12726-0.
- Liew, W.C., Bartfai, R., Lim, Z., Sreenivasan, R., Siegfried, K.R. i Orban, L. 2012. Polygenic sex determination system in zebrafish. *PLoS One* 7(4): e34397.
DOI: 10.1371/journal.pone.0034397
- Mable, B.K. 2007. Sex in the postgenomic era. *Trends in Ecology and Evolution*, 22: 559-561.
DOI: 10.1016/j.tree.2007.07.006
- Martínez P., Viñas A.M., Sánchez L, Díaz, N, Ribas L. i Piferrer F. 2014. Genetic architecture of sex determination in fish: Applications to sex ratio control in aquaculture. *Frontiers in Genetics*, 5: 340.
DOI: 10.3389/fgene.2014.00340
- Maynard Smith, J.1978. *The Evolution of Sex*. Cambridge University Press, Cambridge.
- McDonald, M.J., Rice, D.P. i Desai, M.M. 2016. Sex speeds adaptation by altering the dynamics of molecular evolution. *Nature*, 531: 233-236.
DOI: 10.1038/nature17143
- McGaugh, S.E. i Janzen, F.J. 2011. Effective heritability of targets of sex-ratio selection under environmental sex determination. *Journal of Evolutionary Biology*, 24, 784-794.
DOI: 10.1111/j.1420-9101.2010.02211.x
- Mittwoch, U. 2000. Three thousand years of questioning sex determination. *Cytogenetics and Cell Genetics*, 91: 186-191.
DOI: 10.1159/000056842
- Mittwoch, U. 2006. Sex is a threshold dichotomy mimicking a single gene effect. *Trends in Genetics*, 22 (2): 96-100.
DOI: 10.1016/j.tig.2005.12.003
- Miura, I. 2008. An evolutionary witness: the frog *Rana rugosa* underwent change of heterogametic sex from XY male to ZW female. *Sexual Development*, 1: 323-331.
DOI: 10.1159/000111764
- Navarro-Martín, L., Blázquez, M., Viñas, J., Joly, S. i Piferrer, F. 2009. Balancing the effects of rearing at low temperature during early development on sex ratios, growth and maturation in the European sea bass. Limitations and opportunities for the production of all-female stocks. *Aquaculture*, 296: 347-358.
DOI: 10.1371/journal.pgen.1002447
- Navarro-Martín, L., Viñas, J., Ribas, L., Díaz, N., Gutiérrez, A., di Croce, L. i Piferrer, F. 2011. DNA methylation of

- the gonadal aromatase (*cyp19a*) promoter is involved in temperature-dependent sex ratio shifts in the European sea bass. *PLoS Genetics* 7(12): e1002447.
DOI: [10.1371/journal.pgen.1002447](https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1002447)
- Ono, M. i Harley, V.R. 2013. Disorders of sex development: new genes, new concepts. *Nature Reviews Genetics*: 9 (2): 79-91.
DOI: [10.1038/nrendo.2012.235](https://doi.org/10.1038/nrendo.2012.235)
- Ospina-Álvarez, N. i Piferrer, F. 2008 Temperature dependent sex determination in fish revisited: prevalence, a single sex ratio response pattern, and possible effects of climate change. *PLoS ONE* 3(7): e2837.
DOI: [10.1371/journal.pone.0002837](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0002837)
- Pala, I., Naurin, S., Stervander, M., Hasselquist, D. Bensch, S. i Hansson, B. 2012. Evidence of a neo-sex chromosome in birds. *Heredity*, 108: 264-272.
DOI: [10.1038/hdy.2011.70](https://doi.org/10.1038/hdy.2011.70)
- Pen, I., Uller, T., Feldmeyer, B., Harts, A., While, G.M. i Wapstra, E. 2012. Climate-driven population divergence in sex-determining systems. *Nature*, 468: 436-439.
DOI: [10.1038/nature09512](https://doi.org/10.1038/nature09512)
- Penman D.J. i Piferrer, F. 2008 Fish gonadogenesis. Part 1. Genetic and environmental mechanisms of sex determination. *Reviews in Fisheries Science*, 16(S1): 16-34.
DOI: [10.1080/10641260802324610](https://doi.org/10.1080/10641260802324610)
- Piferrer, F. 2001. Endocrine sex control strategies for the feminization of teleost fish. *Aquaculture*, 197: 229-281.
DOI: [10.1016/S0044-8486\(01\)00589-0](https://doi.org/10.1016/S0044-8486(01)00589-0)
- Piferrer, F. 2011. Endocrine control of sex differentiation in fish. A: Farrell, A.P. (ed.), *Encyclopedia of Fish Physiology, from Gene to Environment*. vol. 2, pp. 1490-1499. Academic Press, San Diego.
- Piferrer, F. 2013. Epigenetics of sex determination and gonadogenesis. *Developmental Dynamics*, 242(4): 360-370.
DOI: [10.1002/dvdy.23924](https://doi.org/10.1002/dvdy.23924)
- Piferrer, F. 2016. Altered sex ratios in response to climate change — Who will fall into the (epigenetic) trap? *Bioessays*, 38: 939.
DOI: [10.1002/bies.201600172](https://doi.org/10.1002/bies.201600172)
- Piferrer, F. 2018. Epigenetics of sex determination and differentiation in fish. A: Wang, H.P., Piferrer, F. i Chen, S.L. (eds.), *Sex Control in Aquaculture: Theory and Practice*. Wiley-Blackwell, Hoboken, New Jersey (en premsa). ISBN: 978-1-119-12726-0.
- Piferrer, F. i Guiguen, Y. 2008. Fish gonadogenesis. Part 2. Molecular biology and genomics of fish sex differentiation. *Reviews in Fisheries Science* 16(S1): 35-55.
DOI: [10.1080/10641260802324644](https://doi.org/10.1080/10641260802324644)
- Piferrer, F., Zanuy, S., Carrillo, M., Solar, I.I., Devlin, R.H. i Donaldson, E.M. 1994. Brief treatment with an aromatase inhibitor during sex-differentiation causes chromosomally female salmon to develop as normal, functional males. *Journal of Experimental Zoology*, 270: 255-262.
DOI: [10.1002/jez.1402700304](https://doi.org/10.1002/jez.1402700304)
- Piferrer, F., Beaumont, A., Falguière, J.C., Flagshans, M., Haffray, P. i Colombo, L. 2009. Polyploid fish and shellfish: Production, biology and applications to aquaculture for performance improvement and genetic containment. *Aquaculture*, 293: 125-156.
DOI: [10.1016/j.aquaculture.2009.04.036](https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2009.04.036)
- Rath, D., Barcikowski, S., de Graaf, S., Garrels, W., Grossfeld, R., Klein, S., Knabe, W., Knorr, C., Kues, W., Meyer, H., Michl, J., Moench-Tegeger, G., Rehbock, C., Taylor, U. i Washausen, S. 2013. Sex selection of sperm in farm animals: status report and developmental prospects. *Reproduction*, 145(1): R15-30.
DOI: [10.1530/REP-12-0151](https://doi.org/10.1530/REP-12-0151)
- Ribas, L., Valdivieso, A., Díaz, N. i Piferrer, F. 2017a. Appropriate rearing density in domesticated zebrafish to avoid masculinization: links with the stress response. *Journal of Experimental Biology*, 220: 1056-1064.
DOI: [10.1242/jeb.144980](https://doi.org/10.1242/jeb.144980)
- Ribas, L., Vanezis, K., Imúes M.A. i Piferrer F. 2017b. Treatment with a DNA methyltransferase inhibitor feminizes zebrafish and induces long-term expression changes in the gonads. *Epigenetics and Chromatin*, 10: 59.
DOI: [10.1186/s13072-017-0168-7](https://doi.org/10.1186/s13072-017-0168-7)
- Ribas, L., Liew, W.C., Díaz, N, Sreenivasan, R., Orban, L. i Piferrer, F., 2017c. Heat-induced masculinization in domesticated zebrafish is family-specific and yields a set of different gonadal transcriptomes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 114(6): E941-E950.
DOI: [10.1073/pnas.1609411114](https://doi.org/10.1073/pnas.1609411114)
- Schwarz, J.M. i McCarthy, M.M. 2008. Cellular mechanisms of estradiol-mediated masculinization of the brain. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 109(3-5): 300-306.
DOI: [10.1016/j.jsbmb.2008.03.012](https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2008.03.012)
- Sharp, N.P. i Otto, S.P., 2016. Evolution of sex: Using experimental genomics to select among competing theories. *Bioessays*, 38: 751-757.
DOI: [10.1002/bies.201600074](https://doi.org/10.1002/bies.201600074)
- Smith, C.A., Reeszler, K.N., Ohnesorg, T., Cummings, D.M., Farlie, P.G., Doran, T.J. i Sinclair, A.H., 2009. The avian Z-linked gene DMRT1 is required for males sex determination in the chickem. *Nature*, 461: 267-271.
doi: [10.1038/nature08298](https://doi.org/10.1038/nature08298)
- Societat Catalana de Biologia. 2012. *Manifest de la Societat Catalana de Biologia*.
http://www.biocat.cat/sites/default/files/manifest_scb_2012.pdf
- Solé, M., Raldúa, D., Piferrer, F., Barceló, D. i Porte, C. 2003. Feminization of wild carp, *Cyprinus carpio*, in a polluted environment: plasma steroid hormones, gonadal morphology and xenobiotic metabolizing system. *Comparative Biochemistry and Physiology C-Toxicology & Pharmacology*, 136: 145-156.
DOI: [10.1016/S1532-0456\(03\)00192-3](https://doi.org/10.1016/S1532-0456(03)00192-3)
- Todd, E.V., Liu, H., Muncaster, S. i Gemmell, N.J., 2016. Bending genders: the biology of natural sex change in fish. *Sexual Development*, 10: 223-241.
DOI: [10.1159/000449297](https://doi.org/10.1159/000449297)
- Uller, T., i Helanterä, H. 2011. From the origin of sex-determining factors to the evolution of sex-determining systems. *The Quarterly Review of Biology*, 86(3): 163-180.
DOI: [10.1086/661118](https://doi.org/10.1086/661118)
- Valenzuela, N. i Lance, V. 2004. *Temperature-dependent sex determination in vertebrates*. Smithsonian Books, Washington.
- Van Eenennaam, A.L., Van Eenennaam, J.P., Medrano, J.F. i Doroshov, S.I., 1999. Evidence of female heterogametic genetic sex determination in white sturgeon. *Journal of Heredity*, 90, 231-233.
DOI: [10.1093/jhered/90.1.231](https://doi.org/10.1093/jhered/90.1.231)
- Vandeputte, M. i Piferrer, F. 2018. Genetic and environmental components of sex determination in the European sea bass (*Dicentrarchus labrax*). A: Wang, H.P., Piferrer, F. i Chen, S.L. (eds.), *Sex Control in Aquaculture: Theory and Practice*. Wiley-Blackwell, Hoboken, New Jersey (en premsa). ISBN: 978-1-119-12726-0.
- Vandeputte, M., Dupont-Nivet, M., Chavanne, H., i Chatain, B. 2007. A polygenic hypothesis for sex determination in the European sea bass *Dicentrarchus labrax*. *Genetics*, 176(2): 1049-1057.
DOI: [10.1534/genetics.107.072140](https://doi.org/10.1534/genetics.107.072140)
- Wallis M.C., Waters, P.D., i Graves, J.A.M. 2008. Sex determination in mammals – Before and after the evolution of SRY. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 65: 3182-3195.
DOI: [10.1007/s00018-008-8109-z](https://doi.org/10.1007/s00018-008-8109-z)
- Wang, H.P., Piferrer, F. i Chen, S.L. (eds.). 2018. *Sex Control*

- in Aquaculture: Theory and Practice*. Wiley-Blackwell, Hoboken, New Jersey. 608 pp. (en premsa). ISBN: 978-1-119-12726-0.
- Werren, J.H. i Beukeboom, L.W., 1998. Sex determination, sex ratios, and genetic conflict. *Annual Review of Ecology and Systematics*, 29: 233-261.
DOI: [10.1146/annurev.ecolsys.29.1.233](https://doi.org/10.1146/annurev.ecolsys.29.1.233)
- Wilson, J.D. i Goldstein, J.L. 1975. Classification of hereditary disorders of sexual development. *Birth defects original article series*, 11(4): 1-16.
- 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., Scharl, M. i Postlethwait, J.H. 2014. Wild sex in zebrafish: Loss of the natural sex determinant in domesticated strains. *Genetics*, 198(3): 1291-1308.
DOI: [10.1534/genetics.114.169284](https://doi.org/10.1534/genetics.114.169284)
- Wuttke, W., Jarry, H. i Seidlova-Wuttke, D. 2010. Definition, classification and mechanism of action of endocrine disrupting chemicals. *Hormones*, 9(1): 9-15.
DOI: [10.14310/horm.2002.1252](https://doi.org/10.14310/horm.2002.1252)
- Yoshimoto, S. i Michihito, I. 2011. A ZZ/ZW-type sex determination in *Xenopus laevis*. *FEBS Journal*, 278: 1020-1026.
DOI: [10.1111/j.1742-4658.2011.08031.x](https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2011.08031.x)