

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GENÉTICA E EVOLUÇÃO**

**ESTUDO DE ASSOCIAÇÃO ENTRE MICROSSATÉLITES
LOCALIZADOS NO CROMOSSOMO OAR3 E
CARACTERÍSTICAS DE CRESCIMENTO E RESISTÊNCIA AOS
NEMATÓDEOS GASTRINTESTINAIS EM OVINOS**

JOÃO JOSÉ DE SIMONI GOUVEIA

SÃO CARLOS – SP
2008

JOÃO JOSÉ DE SIMONI GOUVEIA
(Médico Veterinário)

**ESTUDO DE ASSOCIAÇÃO ENTRE MICROSSATÉLITES LOCALIZADOS NO
CROMOSSOMO OAR3 E CARACTERÍSTICAS DE CRESCIMENTO E
RESISTÊNCIA AOS NEMATÓDEOS GASTRINTESTINAIS EM OVINOS**

ORIENTADORA:

Dra. LUCIANA CORREIA DE ALMEIDA REGITANO

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Genética e Evolução do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal de São Carlos, como parte dos requisitos para obtenção do título de mestre em Genética e Evolução, área de concentração: Genética e Evolução.

SÃO CARLOS – SP

2008

**Ficha catalográfica elaborada pelo DePT da
Biblioteca Comunitária da UFSCar**

G719e

Gouveia, João José de Simoni.

Estudo de associação entre microssatélites localizados no cromossomo OAR3 e características de crescimento e resistência aos nematódeos gastrintestinais em ovinos / João José de Simoni Gouveia. -- São Carlos : UFSCar, 2009.

90 f.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal de São Carlos, 2008.

1. Genética. 2. Ovinos. 3. Microssatélites. 4. Características de crescimento. 5. Nematódeos gastrintestinais. I. Título.

CDD: 575.1 (20^a)

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GENÉTICA E EVOLUÇÃO

**ESTUDO DE ASSOCIAÇÃO ENTRE MICROSSATÉLITES
LOCALIZADOS NO CROMOSSOMO OAR3 E
CARACTERÍSTICAS DE CRESCIMENTO E RESISTÊNCIA AOS
NEMATÓDEOS GASTRINTESTINAIS**

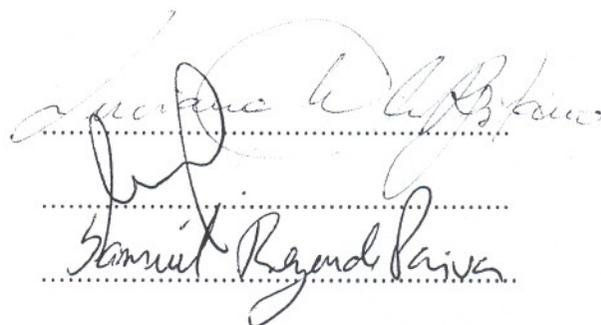
Dissertação de Mestrado de João José de Simoni Gouveia

Banca Examinadora

Profa. Dra. Luciana Correia de Almeida Regitano

Profa. Dra. Andrea Cristina Peripato

Prof. Dr. Samuel Rezende Paiva



Handwritten signatures of the examiners: Luciana Correia de Almeida Regitano, Andrea Cristina Peripato, and Samuel Rezende Paiva. Each signature is written over a dotted line.

AGRADECIMENTOS

Fazer mestrado é parte de um sonho meu de muito tempo, durante esse período eu tive oportunidade de crescer muito, de amadurecer um pouco e de conhecer e conviver com pessoas que hoje são muito especiais na minha vida. Foi um período de muitas dúvidas, medos, provações e principalmente de muitas experiências. Gostaria de registrar a minha gratidão à todas as pessoas que, direta ou indiretamente, participaram desta fase tão importante da minha vida.

Gostaria de agradecer aos meus pais (**Inácio** e **Beth**) por terem tido a capacidade de construir e manter uma família tão unida. Gostaria de agradecê-los também pelo apoio e paciência durante toda a minha vida, e principalmente durante a realização deste “quase infinito” mestrado.

Ao meu irmão **Pedro Paulo**, minha **Vó Bilu**, e à toda **Família Simoni** (tios, primos e agregados) pelos momentos felizes que passamos juntos nos fins de semana e feriados. À minha irmã **Clarice** e à **Conceição** por estarem com meus pais durante estes praticamente três anos de distância fazendo com que eles não se sentissem tão sozinhos.

À **Viviane** pelo apoio e compreensão durante os anos que estivemos juntos.

Gostaria de registrar minha imensa gratidão à **Dra. Luciana Correia de Almeida Regitano**, minha orientadora, por primeiramente ter aberto as portas do Laboratório de Biotecnologia Animal para que eu pudesse realizar meu estágio de conclusão de curso de graduação e também por ter tido a coragem de me aceitar como aluno de mestrado. Tenho certeza de que não foi fácil agüentar e ter paciência com um (des)orientado como eu e portanto gostaria de ressaltar a minha enorme gratidão por esta pessoa que foi a maior responsável por eu ter vivido e aprendido tantas coisas boas durante este período da minha vida.

À todos os amigos do Laboratório de Biotecnologia Animal, pelos excelentes momentos que vivemos juntos tanto dentro quanto fora do laboratório, por fazerem com que a distância da minha família e dos amigos de infância tenha sido menos sentida. À **Msc. Adriana Ibelli**, alguém com quem eu me identifiquei logo de cara e que se tornou minha grande amiga e conselheira, pela amizade, carinho e principalmente pela paciência e por todas as conversas e conselhos. Ao **Msc. Marcelo Miyata**, que apesar do jeitão sério e misterioso, me acolheu primeiro como colega de cervejas e Happy hours, depois como um parceiro para as baladinhas e

por fim como um grande amigo e companheiro de casa. Aos antigos e atuais membros do laboratório de Biotecnologia Animal **Adelita Santiago, André Guelli, Dra. Andrea Bueno, Gilberto Agostinho, Dr. Gustavo Gasparin, Juliana Torini, Msc. Liliane Nakata, Patrícia Andrade, Polyana Tizioto, Rogério Andreo, Dra. Sarah Meireles e Dra. Simone Niciúra** pela ajuda, amizade e bons momentos de convivência dentro e fora do laboratório.

À **Gisele**, primeiramente por ter me emprestado o livro para estudar evolução para a seleção do mestrado, depois pela amizade e carinho e por fim por tudo que estamos vivendo (desde que pude conhecer e entender melhor seu jeito antes incompreendido e muitas vezes criticado).

À toda a equipe do laboratório de Sanidade Animal, coordenado pela **Dra. Márcia Cristina de Sena Oliveira**, pela coleta dos dados de OPG. Dentre as pessoas da equipe da Dra. Márcia eu gostaria de agradecer principalmente ao **Rodrigo Gigliotti** por ter sido a pessoa que colocou efetivamente a mão na massa nessas coletas, sem ele (e a equipe da Sanidade) tudo teria sido muito mais difícil.

Ao **Dr. Sergio Novita Esteves** e toda a equipe do setor de ovinocultura da Embrapa Pecuária Sudeste por fornecer os animais para a realização do meu trabalho e pelos dados de pesagem.

Ao **Dr. Alfredo Ribeiro de Freitas** e ao **Msc. Waldomiro Barioni** pela ajuda na análise estatística dos dados e principalmente pela paciência com minhas idéias e dúvidas.

À todas as pessoas que fazem o Programa de Pós Graduação em Genética e Evolução da Universidade Federal de São Carlos, principalmente às secretárias **Greissi e Regiane**.

Aos professores do Programa de Pós Graduação em Genética e Evolução (principalmente aos Drs. **Arno, Giba, Reinaldo, César, Maurício e Flávio**) pelos ensinamentos.

À **CAPES** pela concessão da bolsa de estudos e à **EMBRAPA** pelo financiamento do trabalho.

*“Bom mesmo é ir à luta com determinação,
abraçar a vida com paixão,
perder com classe e vencer com ousadia,
porque o mundo pertence a quem se atreve
e a vida é MUITO pra ser insignificante.”*

Charles Chaplin

*"Se não houver frutos
Valeu a beleza das flores
Se não houver flores
Valeu a sombra das folhas
Se não houver folhas
Valeu a intenção da semente"*

Kenfil

“Porque o tempo, o tempo não pára”

Cazuza

RESUMO

A ovinocultura, apesar de apresentar um crescimento significativo nos últimos anos, ainda não pode ser considerada no Brasil como uma exploração competitiva. Isto se deve principalmente pela falta de organização e estruturação do setor produtivo. Dentre os problemas da ovinocultura nacional podemos citar as parasitoses gastrintestinais e a baixa produtividade das raças locais quando comparadas com raças importadas. O entendimento dos fatores genéticos que controlam as características produtivas pode auxiliar na melhoria dos rebanhos para uma característica importante sem significar prejuízo a outras características. Através de técnicas de biologia molecular e estatística pode-se identificar genes/regiões cromossômicas responsáveis pelo controle dessas características e uma vez que essas regiões sejam identificadas e comprovadas como importantes, essa informação pode ser utilizada em programas de melhoramento genético através de seleção assistida por marcadores. Algumas regiões já foram identificadas como sendo candidatas a conter genes importantes tanto para resistência aos nematódeos gastrintestinais quanto para características de crescimento em ovinos e outras espécies de ruminantes. Dentre estas regiões está o braço Q do cromossomo OAR3 dos ovinos. Por isso, o objetivo deste trabalho foi estudar três marcadores microssatélites localizados no braço Q do cromossomo ovino OAR3 e suas relações com as características de crescimento (peso ao nascimento e peso ao abate) e resistência aos nematódeos gastrintestinais utilizando ovinos pertencentes a três grupos genéticos (Santa Inês X Santa Inês, Dorper X Santa Inês e Suffolk X Santa Inês). A análise de associação revelou a presença de dois alelos do marcador BL4 com efeito significativo no grupo genético Santa Inês x Santa Inês e um alelo do mesmo marcador com efeito significativo no grupo genético Dorper x Santa Inês para peso ao nascimento. Também foi observado efeito de um alelo do marcador BL4 com efeito significativo no grupo genético Santa Inês x Santa Inês para peso ao abate. Não foi observado efeito significativo de nenhum marcador na característica de resistência aos nematódeos gastrintestinais. Os resultados deste trabalho sugerem a presença de um ou mais genes na região estudada para características de crescimento, porém mais estudos são necessários para confirmar a real importância desta região no controle destas características bem como a identificação de possíveis genes candidatos.

ABSTRACT

The sheep production has been growing surprisingly in the last years in Brazil, but in despite of this, it can not be considered competitive yet, principally because the lack of structure and organization of the sector. Among the problems faced by the Brazilian sheep producers we could cite the gastrointestinal parasites and the relatively low productivity of the native breeds when compared with the exotic ones. The knowledge of the genetic factors controlling these traits can help in the improvement of them without impair the correlated traits. Through molecular biology and statistical technics is possible to identify genes/chromosomal regions associated with these traits and once the region is confirmed as really important in the control of the characteristic this information could be used in breeding programs through marker assisted selection. Many regions were identified as candidate for growth and nematode resistance traits in sheep and other ruminants, and among of them is the Q arm of the sheep chromosome OAR3. Because of this, the aim of this study was to investigate three microsatelite markers located in the Q arm of the OAR3 and its relationship with growth and nematode resistance traits in sheep from three genetic groups: Santa Inês X Santa Inês, Dorper X Santa Inês e Suffolk X Santa Inês. The association analysis revealed two alleles of the BL4 marker with significative effect in the Santa Inês x Santa Inês genetic group and one allele form the same marker with significative effect in the genetic group Dorper x Santa Inês on birth weight. It was also observed one allele from the BL4 marker associated with slaughter weight in the Santa Inês x Santa Inês genetic group. We did not observe any association between the markers studied and nematode resistance. Our results suggest that there are one or more genes in the studied region related with growth traits, but more studies are required to confirm the importance of this region in the control of these traits and to identificate the candidate genes.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Reprodutores ovinos da raça brasileira Santa Inês.	12
Figura 3. Evolução do tamanho do rebanho brasileiro de ovinos entre os anos de 1990 e 2005.	15
Figura 4. Distribuição dos animais da espécie ovina no Brasil nos anos de 1990 (A) e em 2005 (B).	16
Figura 5. Ciclo Evolutivo dos <i>Trichostrongilideos</i>	20
Figura 2. Cariótipo ovino (bandeamento GBG) ressaltando o número (26 pares de autossomos e o par sexual) e as características dos cromossomos desta espécie (retirado de ISCNDDB, 2000).	30
Figura 6. Número de QTLs mapeados depositados no SheepQTLdb.	35
Figura 7. Oxford Grid comparando os genomas ovino e bovino. No eixo vertical estão representados os cromossomos da espécie ovina enquanto no eixo horizontal os cromossomos da espécie bovina.	42
Figura 8. Reprodutores e matrizes utilizados no experimento. (A) Machos Santa Inês. (B) Macho Dorper. (C) Machos Suffolk. (D) Matrizes mestiças Santa Inês.	54
Figura 9. Coleta de fezes para realização de OPG. (Foto: Dra. Ana Carolina Souza Chagas)	56
Figura 10. Câmara McMaster utilizada para a realização de contagem de OPG. (A) Vista frontal e (B) vista lateral.	56
Figura 11. Representação esquemática dos passos da PCR mostrando as temperaturas, tempos e número de ciclos utilizados.	58
Figura 12. Eletroferograma gerado pelo software GeneScan v.3.7.1 [®] mostrando a amplificação dos três marcadores utilizados no estudo. Os picos em vermelho representam o padrão de tamanho, os picos verdes representam o marcador BL4, os picos azuis representam o marcador BMS1617 e os picos em preto representam o marcador BP1.	59
Figura 13. Distribuição dos alelos dos marcadores BL4, BMS1617 e BP1 nos três grupos genéticos estudados.	67
Figura 14. Efeito de substituição dos alelos do marcador BL4 para peso ao nascimento. Um asterisco indica $P < 0,05$ e dois asteriscos indica $P < 0,01$	69
Figura 15. Efeito de substituição dos alelos do marcador BL4 para peso ao abate. Um asterisco indica $P < 0,05$	70

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Classes de antihelmínticos utilizados no tratamento de ovinos, ano de liberação para uso e ano em que primeiramente foi reportada resistência.	22
Tabela 2. Marcadores microssatélites utilizados no estudo, posições desses marcadores no cromossomo OAR3, seqüência dos primers utilizados para sua amplificação e publicação na qual foram descritos os marcadores.	57
Tabela 3. Média e desvio padrão de LOGM em ovinos Santa Inês e cruzados. Letras diferentes ilustram diferença significativa entre as médias ($P < 0,05$).	61
Tabela 4. Média e desvio padrão de peso ao nascimento (Kg). Letras diferentes ilustram diferença significativa entre as médias ($P < 0,05$).	62
Tabela 5. Média e desvio padrão de peso ao abate (Kg). Letras diferentes ilustram diferença significativa entre as médias ($P < 0,05$).	62
Tabela 6. Freqüência alélica marcador BL4 nos três grupos genéticos estudados. ...	63
Tabela 7. Freqüência alélica do marcador BMS1617 nos três grupos genéticos estudados.	64
Tabela 8. Freqüência alélica do marcador BP1 nos três grupos genéticos estudados.	64

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	11
1.1.	Os ovinos: Evolução e história	11
1.2.	A ovinocultura no mundo e no Brasil	13
1.3.	Principais problemas na ovinocultura.....	17
1.4.	Os nematódeos gastrintestinais dos ovinos	19
1.5.	Características de crescimento	27
1.6.	Genética molecular e melhoramento animal.....	28
1.7.	O genoma ovino: Características e avanços.....	29
1.8.	QTLs em ovinos	34
1.9.	QTLs para características de crescimento e qualidade de carne.....	37
1.10.	QTLs para resistência aos nematódeos gastrintestinais.....	43
2.	HIPÓTESE.....	52
3.	OBJETIVOS.....	53
4.	MATERIAIS E MÉTODOS	54
4.1	Local do Experimento.....	54
4.2	Animais	54
4.3	Manejo dos Animais.....	55
4.4	Dados Fenotípicos	55
4.4.1	Contagem de OPG.....	55
4.4.2	Pesagem dos animais	57
4.5	Coleta de sangue	57
4.6	Extração de DNA.....	57
4.7	Marcadores Microssatélites.....	57
4.8	Amplificação dos microssatélites	58
4.9	Genotipagem dos marcadores	58
4.10	Análise populacional	59
4.11	Análise de associação com características fenotípicas.....	59
5.	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	61
5.1.	Dados Fenotípicos	61

5.2. Análise dos marcadores microssatélites	63
5.3. Análise de associação com características fenotípicas.....	68
6. CONCLUSÕES	72
7. BIBLIOGRAFIA	73

1. INTRODUÇÃO

1.1. Os ovinos: Evolução e história

Os ovinos foram, juntamente com os caprinos, os primeiros animais de produção domesticados, há cerca de 9000 anos (DIAMOND, 2002; GENTRY *et al*, 2004).

Apesar da riqueza de achados paleontológicos e do grande número de estudos envolvendo os bovídeos, a taxonomia e a nomenclatura dos ovinos ainda não está satisfatoriamente elucidada, tanto pelo fato dos cientistas utilizarem abordagens distintas, quanto pelo fato de as regiões de domesticação não albergarem condições ideais para um bom registro fóssil (ALLARD *et al*, 1992; BUNCH *et al*, 2005; ANDERUNG, 2006).

A espécie *Ovis aries* (Figura 1), conhecida como ovino doméstico, pertence, juntamente com mais sete espécies, ao gênero *Ovis*. Este gênero está contido dentro da ordem *Artiodactyla*, subordem *Ruminantia*, infraordem *Pecora*, família *Bovidae*, subfamília *Caprinae* (TREE OF LIFE web project; BROAD *et al*, 1998).

Os gêneros da subfamília *Caprinae* parecem ter divergido entre 5 e 8 milhões de anos atrás, enquanto as subfamílias *Caprinae* e *Bovinae* (dentro da família *Bovidae*) parecem ter divergido entre 17 e 25 milhões de anos atrás (BROAD *et al*, 1998; MADDOX, 2005).

O gênero *Ovis* provavelmente surgiu há cerca de 1,5- 2,5 milhões de anos, e pode ser dividido em 3 grupos genéticos: os Pachyceriformes (*O. nivicola*, *O. dalli* e *O. canadensis*), os Argaliformes (*O. ammon*) e os Moufloniformes (*O. vignei*, *O. orientalis* e *O. musimon*) que deram origem à espécie *O. aries*. (BUNCH *et al*, 2005).

Ao contrário de outras espécies domésticas, as populações selvagens que provavelmente deram origem às raças atuais de ovinos ainda existem. Inicialmente se considerava que as espécies *O. vignei* e *O. ammon* contribuíram para a formação dos ovinos domésticos, mas com a evolução das metodologias de citogenética e de biologia molecular, sugere-se hoje a hipótese que os ovinos domésticos são derivados de *O. orientalis* (PEDROSA *et al*, 2005; ANDERUNG, 2006).



Figura 1. Reprodutores ovinos da raça brasileira Santa Inês.

Os primeiros estudos baseados em DNA mitocondrial (mtDNA) indicaram que todas as raças domésticas atuais de ovinos foram originadas de duas linhagens maternas. A linhagem tipo B denominada europeia e a linhagem tipo A denominada asiática (HIENDLEDER *et al*, 2002).

Posteriormente, estudos envolvendo mais raças e principalmente indivíduos de regiões geográficas próximas às regiões sugeridas de domesticação dos ovinos, observaram a presença de outras linhagens maternas, revelando que os ovinos tiveram um padrão de domesticação bem mais complexo do que anteriormente hipotetizado (GUO *et al*, 2005; PEDROSA *et al*, 2005; TAPIO *et al*, 2006; MEADOWS *et al*, 2007).

No Brasil, os primeiros ovinos foram trazidos pelos colonizadores portugueses e espanhóis. Chegando aqui, estes animais foram submetidos à seleção natural nos diversos ambientes do país, desenvolvendo características próprias de adaptação a essas condições e formando assim as raças naturalizadas brasileiras (EGITO *et al*, 2002).

Existem basicamente, dois tipos de raças naturalizadas brasileiras (as raças lanadas e as raças deslanadas), cada tipo parece ter descendido de raças específicas e está localizado em uma determinada região do país (EGITO *et al*, 2002).

As raças naturalizadas lanadas, presentes basicamente no Sul do país, parecem ter descendido de raças espanholas (Churra e Lacha) e portuguesas (Churra Bordaleira). Já as raças deslanadas aparentam ter origem africana, tendo chegado ao Brasil juntamente com escravos durante os séculos XVII e XVIII (EGITO *et al*, 2002). Porém, ainda há uma controvérsia grande no que diz respeito à origem das raças brasileiras, principalmente por causa da escassez de estudos nesse sentido (PAIVA *et al*, 2005).

1.2. A ovinocultura no mundo e no Brasil

A criação de ovinos é uma das mais antigas explorações que se conhece e está distribuída amplamente ao redor do mundo. Estes pequenos ruminantes se prestam para a produção de carne, leite, lã e pele (LÔBO, 2007).

Por possuírem extrema eficiência, excelente conversão alimentar, ótima produtividade, pequeno ciclo de produção e boa liquidez, esta exploração é de fundamental importância para pequenas propriedades, o que é demonstrado pelo seu papel essencial na economia rural tropical (RAJAB *et al*, 1992 e LÔBO, 2007).

O rebanho mundial de ovinos é de 1.059.810.132 cabeças e os países que possuem o maior número de animais são: China, Austrália, Índia, Irã, Sudão, Nova Zelândia e Reino Unido (LÔBO, 2007).

A produção de carne de ovinos apresenta grande importância econômica em várias regiões do mundo (ZAPATA *et al*, 2000), o que pode ser demonstrado pelo volume de produção e dinheiro desta exploração. A produção de carne ovina e caprina foi da ordem de 12.829,23 mil toneladas no ano de 2005 (LÔBO, 2007).

A produção de leite de ovinos em 2005 foi de cerca de oito bilhões de toneladas. Os principais países produtores são: China, Turquia, Grécia, Síria, Itália, Romênia, Irã, Sudão, Somália e Espanha, e são responsáveis por 70% da produção mundial (LÔBO, 2007).

A produção mundial de lã é aproximadamente 2 bilhões de toneladas e os maiores produtores são Austrália, China e Nova Zelândia. A pauta mundial de exportações deste produto é de 600 mil toneladas e a de importação 500 mil toneladas, gerando valores de 1,8 e 1,9 bilhões de dólares, respectivamente (LÔBO, 2007).

Os maiores produtores de pele ovina são: Nova Zelândia, Austrália, Irã, Israel, Etiópia, Afeganistão, e Namíbia. As taxas mundiais de exportação e importação de pele ovina são de 95 e 93 milhões de dólares, respectivamente (LÔBO, 2007).

Como se pode observar, o Brasil não figura na lista dos grandes produtores de nenhum produto advindo da ovinocultura. E apesar de excelentes condições ambientais no país e do crescente interesse neste tipo de exploração, a produção brasileira ainda é bastante desprezível no mercado mundial.

O rebanho ovino nacional é aproximadamente 14 milhões de animais e o país ocupa a 17ª posição em número de animais do mundo (FAO, 2007). Este número parece grande, porém quando se faz uma análise comparativa com a bovinocultura, o número de ovinos é apenas 7% do número de bovinos do Brasil (FAO, 2007).

A produção de carne ovina brasileira é bastante insipiente e a exportação deste produto ainda é insignificante, mas esta exploração vem sendo considerada uma das mais promissoras da pecuária (NOGUEIRA & NOGUEIRA JUNIOR, 2005).

Além da carne, a pele ovina é um produto importante para a cadeia produtiva. Apenas no ano de 2004, o Brasil produziu 18.500 toneladas de pele ovina. Deste total, cerca de 300 toneladas foram exportadas para a União Européia a um preço médio de US\$ 13,61 por m², representando um valor total de US\$ 3,6 milhões (NOGUEIRA & NOGUEIRA JUNIOR, 2005).

O Brasil exportou cerca de 3,3 toneladas de lã no ano de 2006, que representou cerca de 4,5 milhões de dólares para o país. Este número é extremamente insignificante no contexto mundial de 2 bilhões de toneladas produzidas (LÔBO, 2007).

Entre os anos de 1990 e 2005 o rebanho ovino nacional apresentou uma diminuição de 22% no número efetivo de animais (Figura 3), provavelmente devido à considerável diminuição do número de animais na região Sul (60,5%) (MAPA, 2007) que ocorreu por causa da crise internacional da lã na década de 90 (MARTINS, 2006). Apesar disso, todas as outras regiões brasileiras apresentaram aumento no número de animais neste período (Figura 3) (MAPA, 2007).

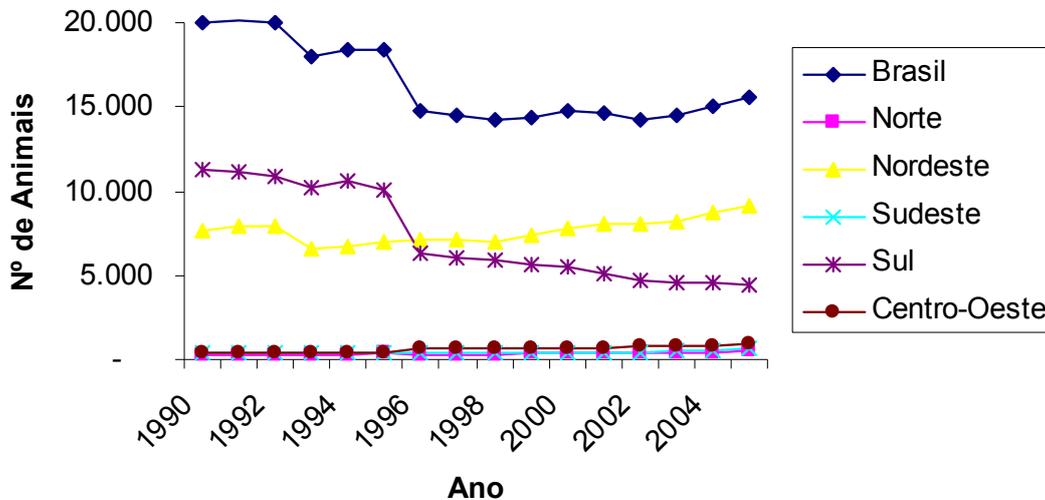


Figura 2. Evolução do tamanho do rebanho brasileiro de ovinos entre os anos de 1990 e 2005.

A partir do ano de 1996, a região Sul deixou de apresentar o maior rebanho nacional, passando este posto para o Nordeste, região esta que mantém até hoje o maior número de animais (Figura 4) (MAPA, 2007).

A região Centro-Oeste foi a que apresentou maior crescimento neste período (138,42%), seguida das regiões Norte (90%), Sudeste (49,87%) e Nordeste (18,34%) (MAPA, 2007).

O estado de São Paulo conta com cerca de 345 mil animais, que corresponde a 56,8% do número total de animais da região Sudeste e 2,2% do número total de animais do Brasil (MAPA, 2007).

Há ovinos em todos os 492 municípios do estado de São Paulo (com rebanhos variando entre 10 a 12.000 animais), porém as regiões que concentram o maior número de rebanhos são as regiões de Marília, Araçatuba, São José do Rio Preto, Botucatu e Andradina (NOGUEIRA & NOGUEIRA JUNIOR, 2005).

No estado de São Paulo, as condições ecológicas, de produção de alimentos e tradição pecuária, em conjunto com o aumento do interesse de empresários e linhas de créditos específicas para o setor vêm fazendo com que a ovinocultura se consolide a cada dia (NOGUEIRA & NOGUEIRA JUNIOR, 2005).

Apesar da crise na ovinocultura da década de 90, alguns fatores como a estabilidade monetária, a abertura do comércio internacional e o aumento do poder

aquisitivo da população vêm abrindo portas para essa atividade (VIANA & SOUZA, 2007).

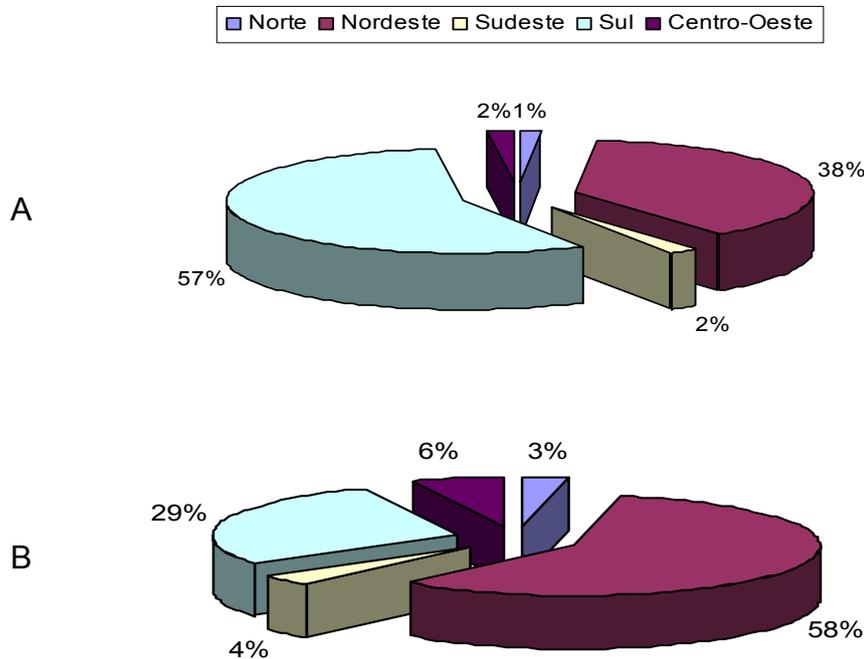


Figura 3. Distribuição dos animais da espécie ovina no Brasil nos anos de 1990 (A) e em 2005 (B).

Observa-se uma mudança no panorama da ovinocultura, de uma exploração extensiva e em pequenas propriedades, para uma exploração cada vez mais nos moldes empresariais. Esta mudança se deve, em partes, pela mudança na demanda por carne em cortes padronizados principalmente em áreas com população de maior poder aquisitivo (NOGUEIRA & NOGUEIRA JUNIOR, 2005).

Para ilustrar esta mudança pode-se observar que o número de animais abatidos em abatedouros com fiscalização federal saltou de 126.000 cabeças em 2002 para 228.000 animais em 2006, um crescimento de 80% em apenas 4 anos (LÔBO, 2007).

Estes dados demonstram que a ovinocultura vem apresentando uma expansão considerável em praticamente todo o Brasil e nota-se que há um crescente interesse por este tipo de exploração, principalmente nas regiões onde antes não havia tradição. Estes dados demonstram também que há uma tendência em aumentar a importância e participação efetiva da ovinocultura no produto interno bruto (PIB) brasileiro (MARTINS, 2006).

Apesar da sinalização do mercado para o crescimento, a média de consumo de carne ovina no Brasil ainda é muito baixa (700 gramas/ habitante/ ano) quando comparada com nossos vizinhos Uruguai e Argentina (que consomem cerca de 14 kg/ habitante/ ano) e com países desenvolvidos (20-28 kg/ habitante/ ano) (DIAS *et al*, 2004, BORGES *et al*, 2007). Além disso a demanda ainda é reprimida, pois 50% da carne ovina consumida no Brasil é proveniente de outros países do Mercosul e da Nova Zelândia (VIANA & SOUZA, 2007).

Estes dados e fatos ressaltam que a ovinocultura vem apresentando crescimento e se consolidando como uma exploração lucrativa, porém o setor deve se organizar para aperfeiçoar a produção e diminuir os custos.

1.3. Principais problemas na ovinocultura

A ovinocultura, apesar de apresentar um crescimento significativo nos últimos anos, ainda não pode ser considerada (pelo menos no Brasil) como uma exploração competitiva quando comparada com suas concorrentes diretas (principalmente bovinocultura, suinocultura e avicultura). Este fato é devido ao momento que a ovinocultura está vivendo no país, que é de expansão e estabelecimento (LÔBO & LÔBO, 2007).

O agronegócio da ovinocultura ainda não é considerado competitivo por falta de organização e estruturação do setor produtivo. Além da implantação de algumas ações relacionadas à produção propriamente dita, (melhoramento genético, sanidade, nutrição, reprodução) os setores de distribuição, beneficiamento e comercialização precisam ser remodelados para atender melhor o mercado (BORGES *et al*, 2007; LÔBO & LÔBO, 2007).

Por causa da necessidade de organizar o setor da ovinocultura, em 2004 foi criada pelo Ministério da Agricultura, a Câmara Setorial da Cadeia Produtiva de Caprinos e Ovinos (CSCPCO). Esta entidade tem a finalidade de propor e discutir políticas públicas e privadas que venham a apoiar o fortalecimento e a organização da cadeia produtiva da ovinocultura. A Câmara conta com a participação de quase todos os elos da cadeia e foi criada uma agenda de trabalho para discutir os entraves desta exploração (LÔBO, 2007).

Quatro pontos foram identificados pela CSCPCO para serem discutidos e trabalhados dentro da ovinocultura:

- A. Sanidade, qualidade e rastreabilidade.
- B. Ciência, tecnologia, pesquisa e assistência técnica.
- C. Informação, estratégia e mercado.
- D. Crédito, financiamento e tributação.

A situação sanitária do rebanho ovino é praticamente desconhecida, pois faltam técnicos, reagentes e laboratórios credenciados para realizar exames. Por causa disso não há um Programa Nacional de Sanidade Ovina estruturado e em funcionamento, o que dificulta a comercialização dos produtos da ovinocultura, tanto internamente quanto externamente (LÔBO, 2007).

O melhoramento genético é peça fundamental para o estabelecimento pleno da ovinocultura, porém as iniciativas neste sentido ainda são poucas e insipientes no país, se restringindo principalmente ao Programa de Melhoramento Genético de Ovinos da Raça Santa Inês, PROMOSI da EMEPA (Empresa Estadual de Pesquisa Agropecuária da Paraíba), o Programa de Melhoramento Genético da Raça Santa Inês desenvolvido em parceria entre a Associação Sergipana de Criadores de Caprinos e Ovinos e o Grupo de Melhoramento Animal da Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos da USP, e o Programa de Melhoramento Genético de Caprinos e Ovinos de Corte - GENECOC da Embrapa Caprinos (LÔBO & LÔBO, 2007).

Embora existam algumas linhas de crédito para o setor, estas não são adequadas às necessidades da ovinocultura (LÔBO, 2007).

O consumo *per capita* de carne ovina nacional é muito pequeno, principalmente por que a grande maioria dos produtores não possui um canal de comercialização constante, fato este que favorece tanto o abate clandestino de animais quanto a presença dos atravessadores. Isso gera uma oferta irregular de um produto muitas vezes de baixa qualidade, o que dificulta o aumento do consumo da carne ovina no país (BORGES *et al*, 2007). A irregularidade na oferta e a baixa qualidade do produto fazem com que o mercado consumidor busque matéria prima em outros países como Nova Zelândia e Uruguai (LÔBO & LÔBO, 2007).

Portanto a ovinocultura ainda é uma atividade pouco produtiva no país em decorrência de alguns entraves que são: manejo alimentar deficiente, rebanhos não melhorados geneticamente, problemas sanitários (principalmente causados pelos

nematódeos gastrintestinais), manejo reprodutivo ineficiente e desorganização da cadeia produtiva (MORAIS, 2004; LÔBO & LÔBO, 2007).

1.4. Os nematódeos gastrintestinais dos ovinos

Os nematódeos gastrintestinais são os principais parasitas dos ovinos e certamente são a principal causa de prejuízos da ovinocultura (MILLER & HOROHOV, 2006; STEAR *et al*, 2007). Os principais nematódeos que parasitam os ovinos pertencem à ordem *Strongylidae* e à família *Trichostrongylidae*. Os gêneros mais importantes são: *Teladorsagia* e *Haemonchus* que parasitam abomaso e *Trichostrongylus*, *Nematodirus* e *Cooperia* que parasitam intestino delgado (MILLER & HOROHOV, 2006; CHAGAS *et al*, 2007).

Nos países de clima tropical, como o Brasil, o *H. contortus* é a espécie responsável pela maior parte dos prejuízos (MILLER & HOROHOV, 2006; CHAGAS *et al*, 2007). Já nos países de clima temperado, o principal nematódeo gastrintestinal é a *T. circumcincta* (antigamente conhecida como *Ostertagia circumcincta*) (MILLER & HOROHOV, 2006; STEAR *et al*, 2007).

O ciclo evolutivo de vida destes parasitas (Figura 5) pode ser resumido da seguinte forma: No trato gastrintestinal do hospedeiro definitivo, o verme adulto produz ovos que são eliminados juntamente com as fezes. No ambiente estes ovos eclodem e dão origem às larvas de primeiro estágio, seguidas das larvas de segundo estágio (que se alimentam de bactérias presentes nas fezes) e por volta do sétimo dia após a eclosão, as larvas de terceiro estágio (larvas infectantes). As larvas infectantes abandonam o bolo fecal e infestam a pastagem, onde são ingeridas pelo hospedeiro. No tubo digestivo do hospedeiro, as larvas de terceiro estágio sofrem muda para larvas de quarto estágio, larva de quinto estágio (ou adulto jovem) e adulto maduro sexualmente (de 20 a 40 dias após a ingestão, dependendo da espécie de parasita) (FORTES, 1997; CHAGAS *et al*, 2007, STEAR *et al*, 2007).

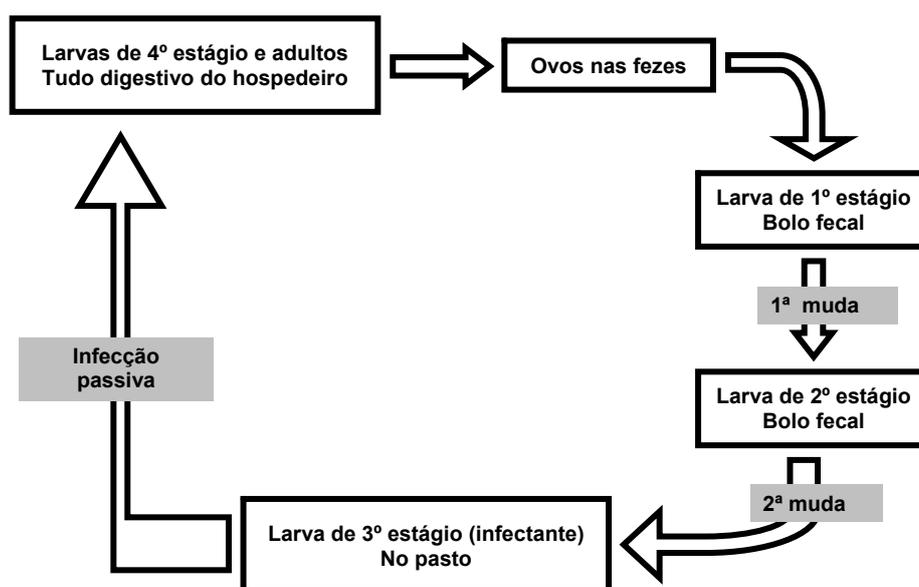


Figura 4. Ciclo Evolutivo dos *Trichostrongilídeos*.

A infecção dos ovinos pelos nematódeos gastrintestinais depende de diversos fatores relacionados ao animal como raça, idade do animal e estado nutricional, mas também depende fortemente de fatores ambientais (STEAR *et al*, 2000; AMARANTE *et al*, 2004; MILLER & HOROHOV, 2006; CHAGAS *et al*, 2007).

Os prejuízos causados pelos nematódeos gastrintestinais à ovinocultura podem ser desde a redução no ganho de peso até a morte de animais (CHAGAS *et al*, 2007). Pode-se dividir o impacto causado pelos vermes em dois componentes (DOMINIK, 2005). O primeiro componente são os prejuízos diretos, representados pelo custo anual com os tratamentos anti-helmínticos, o cuidado com os animais e o manejo de pastagens. O segundo componente, os prejuízos indiretos, são as perdas advindas da diminuição de produção, fertilidade e sobrevivência de animais parasitados (DOMINIK, 2005; MILLER & HOROHOV, 2006).

Em alguns países, como Austrália, Estados Unidos e Nova Zelândia, as estimativas de perdas oriundas das infestações por nematódeos gastrintestinais são estimadas em alguns milhões de dólares por ano, porém essas estimativas podem não ser precisas, uma vez que este tipo de problema resulta da interação de inúmeros fatores (MILLER & HOROHOV, 2006). Porém, apesar da importância reconhecida das parasitoses gastrintestinais para a ovinocultura, as perdas produtivas e econômicas derivadas deste problema não têm sido quantificadas no Brasil (VIEIRA, 2007).

Existem inúmeras formas de controle dos nematódeos gastrintestinais, e dentre elas podemos citar: manejo de pastagens, utilização de fungos nematófagos, vacinas, estratégias de alimentação e seleção de animais resistentes geneticamente (SAYERS & SWEENEY, 2005).

Atualmente, a principal forma de controle dos nematódeos gastrintestinais é a utilização de anti-helmínticos. Apesar de amplamente utilizada, essa estratégia apresenta algumas limitações como: o alto custo, resistência crescente dos parasitas e a pressão dos consumidores por produtos livres de resíduos de medicamentos. Por conta disso, é crescente o interesse em utilizar e desenvolver outras alternativas (DOUCH *et al*, 1996; SAYERS & SWEENEY, 2005; MILLER & HOROHOV, 2006).

Apenas em 2003, o comércio mundial de anti-helmínticos foi responsável por quase 30% dos 12,5 bilhões de dólares movimentados pelo setor de medicamentos veterinários. No Brasil, no ano de 2006, o mercado de anti-helmínticos movimentou R\$ 187.277.488,00, que representa cerca de 8% do total movimentado pelo mercado de medicamentos veterinários no Brasil (SINDAN, 2007). Para se ter uma idéia dos prejuízos causados pela resistência dos nematódeos aos anti-helmínticos pode-se citar o caso da Nova Zelândia, em que o gasto com esses produtos representa cerca de um terço dos custos da ovinocultura (DOUCH *et al*, 1996).

Os anti-helmínticos foram introduzidos na década de 30 e certamente revolucionaram a ovinocultura (SAYERS & SWEENEY, 2005), porém a utilização desta estratégia tem frequentemente se mostrado ineficiente, em decorrência do aparecimento de populações de parasitas resistentes às drogas, especialmente nas regiões tropicais e sub-tropicais da América Latina, onde já há relatos de resistência a praticamente todos os tipos de anti-helmínticos (WALLER, 1997; ECHEVARRIA *et al*, 1996; AMARANTE, 2004; ÁLVAREZ-SÁNCHEZ, *et al*, 2006).

Os primeiros relatos de resistência dos nematódeos gastrintestinais aos anti-helmínticos remontam da década de 50. Atualmente, já foi reportada a existência de nematódeos multi resistentes às principais classes de drogas em várias partes do mundo (Tabela 1) (KAPLAN, 2004). O aparecimento de cepas de nematódeos resistentes aos anti-helmínticos é favorecido pelo seu uso indiscriminado e freqüente. E o surgimento destas cepas é muito rápido quando a pressão de seleção nos nematódeos é grande (COLES *et al*, 2005).

No Brasil, tem se observado a resistência a diversas classes de anti-helmínticos (ECHEVARRIA *et al*, 1996). No estado de São Paulo, a resistência aos anti-helmínticos é crítica e, por causa deste problema, são encontradas altas taxas de mortalidade nos ovinos, o que motivou muitos produtores a abandonarem a atividade. Por essa razão, a produção de ovinos ainda é pequena nesse estado, o que o força a importar carne de ovinos de outros estados brasileiros e até de outros países (AMARANTE *et al*, 2004).

Recentemente foi publicado um estudo no qual foi desenvolvida uma nova classe de antihelmínticos, derivados do amino acetoneitrilo. Por ter mecanismo de ação diferente das drogas já existentes, estes compostos são eficazes contra cepas resistentes às classes de antihelmínticos atuais (KAMINSKY *et al*, 2008).

A rotação de espécies tem se mostrado uma alternativa bastante eficiente para o controle de nematódeos na ovinocultura. Este método se baseia na alternância entre bovinos e ovinos nos piquetes e tem a finalidade de “quebrar” o ciclo dos parasitas (SAYERS & SWEENEY, 2005). Os estudos demonstram que animais submetidos a esse sistema de manejo apresentam redução do número de parasitas, melhor qualidade de lã e maior ganho de peso (FERNANDES *et al*, 2004; SAYERS & SWEENEY, 2005). Porém este tipo de alternativa pode ser impossível de ser implantado em alguns sistemas de produção (SAYERS & SWEENEY, 2005).

Tabela 1. Classes de antihelmínticos utilizados no tratamento de ovinos, ano de liberação para uso e ano em que primeiramente foi reportada resistência.

Classe farmacológica	Droga	Ano de aprovação do uso para ovinos	Ano que foi reportada resistência
Benzimidazóis	Tiabendazol	1961	1964
Imidotiazol–Tetrahidropirimidinas	Levamisol	1970	1979
Avermectina–Milbemicina	Ivermectina	1981	1988
	Moxidectina	1991	1995

Adaptado de (KAPLAN, 2004).

Outra alternativa interessante para o controle dos helmintos nos ovinos é o manejo alimentar (SAYERS & SWEENEY, 2005). Ovinos da raça Santa Inês quando

alimentados com uma dieta suplementada com proteínas apresentam maior resistência e resiliência contra infecção aos nematódeos gastrintestinais (BRICARELLO *et al*, 2005; LOUVANDINI *et al*, 2006). Já ovinos da raça Ile de France apresentam apenas aumento de resiliência quando submetidos à suplementação proteica (BRICARELLO *et al*, 2005).

A suplementação de ovinos da raça Hampshire Down com dieta rica em uréia promoveu aumento da resiliência contra *H. Contortus*. Além disso, os animais apresentaram aumento de ganho de peso quando comparados com os animais controle (WALLACE *et al*, 1998).

Muitos estudos vêm sendo conduzidos com a finalidade de se fazer controle biológico dos nematódeos nos ovinos, que se baseia na idéia de usar inimigos naturais dos nematódeos no seu controle, reduzindo a infestação no pasto à níveis consideravelmente baixos (FAEDO *et al*, 1997; LARSEN *et al*, 1997; PEÑA *et al*, 2002; LARSEN, 2006).

Diversas espécies de fungos nematófagos vêm sendo estudadas com esta finalidade como: *Dactylaria sp.*, *Arthrobotrys oligospora conidia* e *Duddingtonia flagrans*, porém apenas a última parece ter um futuro promissor no controle dos nematódeos gastrintestinais (FAEDO *et al*, 1997; LARSEN *et al*, 1997; PEÑA *et al*, 2002; SAYERS & SWEENEY, 2005; LARSEN, 2006).

Os fungos nematófagos podem ou não ter os nematódeos como fonte principal de nutrientes. Eles são encontrados em todo o mundo em uma infinidade de habitats (LARSEN, 2006).

Os estudos demonstram a real eficiência desses fungos no controle das verminoses (FAEDO *et al*, 1997; LARSEN *et al*, 1997; PEÑA *et al*, 2002; SAYERS & SWEENEY, 2005; LARSEN, 2006) e um ponto muito importante nesse controle é que esse tipo de estratégia não acarreta impactos ambientais negativos (PEÑA *et al*, 2002; SAYERS & SWEENEY, 2005). Todavia esta alternativa ainda tem utilização limitada, principalmente no que diz respeito à forma de administração desses fungos (LARSEN, 2006).

Vários são os alvos utilizados para o desenvolvimento de vacinas, no entanto os resultados ainda não são animadores com relação ao desenvolvimento de vacinas eficazes contra vários tipos de nematódeos (NEWTON & MEEUSEN, 2003; HEIN & HARRISON, 2005).

O principal desafio no desenvolvimento de vacinas é a identificação de antígenos capazes de estimular uma resposta imune protetora. Os antígenos podem ser divididos em dois tipos: os ocultos, que estão geralmente presentes no intestino dos parasitas e não são expostos ao sistema imune do hospedeiro durante a infestação e os antígenos convencionais, que são produtos de excreção e secreção ou antígenos de superfície dos parasitas (NEWTON & MEEUSEN, 2003).

Os resultados mais animadores são utilizando antígenos ocultos nativos de *H. contortus*, porém antígenos recombinantes não apresentam resultados satisfatórios. Além deste fato, não existem bons antígenos capazes de deflagrar resposta imune protetora para os nematódeos gastrintestinais que não se alimentam de sangue (NEWTON & MEEUSEN, 2003). Apesar dos bons avanços nesse campo, o desenvolvimento de uma vacina efetiva contra várias espécies de nematódeos ainda parece longe de ser alcançado (SAYERS & SWEENEY, 2005).

Foi observado que algumas forragens têm a capacidade de reduzir a infestação dos nematódeos gastrintestinais. Essas plantas contêm altas concentrações de taninos condensados, que são metabólitos secundários das plantas. Esta substância pode agir de duas formas: a primeira é o efeito direto nas larvas e nos adultos e na fecundidade dos vermes e a segunda é o efeito indireto, através da ligação com as proteínas ingeridas pelo animal na dieta (ATHANASIADOU *et al*, 2000).

Os taninos condensados apresentam capacidade de reduzir contagem de ovos por grama de fezes (OPG), número de fêmeas de parasita adultas no trato gastrintestinal, viabilidade dos ovos e número de larvas infectantes na coprocultura (MINHO, 2006).

Entretanto, apesar desses compostos apresentarem um efeito anti-helmíntico considerável, eles podem ser responsáveis por reduzir a digestibilidade dos alimentos, ocasionando uma diminuição da infestação sem aumento de desempenho dos animais (ATHANASIADOU *et al*, 2000). Por isso, a utilização destes compostos no controle dos parasitas gastrintestinais requer maiores estudos.

Diversos estudos vêm sendo conduzidos com a finalidade de se comparar raças ovinas com relação à resistência aos nematódeos gastrintestinais e têm se observado que diferentes raças apresentam diferentes graus de resistência (AMARANTE, 2004).

Notter *et al.* (2003) verificaram maior resistência em animais deslanados (cruzados de Barbados Blackbelly e Virgin Islands White) do que em animais lanados (50% Dorset, 25% Rambouillet, e 25% Finnish Landrace). Animais da raça Dorper quando comparados com animais da raça Katahdin, St. Croix e Hampshire não apresentaram diferença de resistência com as duas primeiras raças, mas foram mais resistentes do que os animais da raça Hampshire (BURKE & MILLER, 2002).

Amarante *et al.* (2004) verificaram maior resistência de animais da raça Santa Inês quando comparados com Suffolk e Ile de France. Animais da raça Crioula Lanada mostraram-se mais resistentes do que animais da raça Corriedale (BRICARELLO *et al.*, 2002). Bueno *et al.* (2002) observaram que quando ovelhas das raças Santa, Inês Ile de France, Poll Dorset e Suffolk são comparadas, as ovelhas Santa Inês apresentam maior resistência, as ovelhas Ile de France e Poll Doret resistência intermediária e as ovelhas Suffolk são as mais sensíveis aos nematódeos gastrintestinais.

Esses estudos demonstram diferenças importantes entre raças na resistência e resiliência contra infecções por nematódeos gastrintestinais e à partir deles pode-se sugerir que a introdução de cruzamentos pode ser uma boa alternativa no aumento da resistência dos ovinos.

Além da diferença entre raças, é sabido também que há diferença dentro de raças para resistência aos nematódeos gastrintestinais (AMARANTE, 2004; SAYERS & SWEENEY, 2005) que pode ser explorada em programas de melhoramento genético (SAYERS & SWEENEY, 2005).

A herdabilidade da resistência (medida através da contagem de OPG) é estimada entre 0,23 e 0,5 (AMARANTE, 2004, DAVIES *et al.*, 2006 e BERALDI *et al.*, 2007) o que sugere que a seleção de animais para esta característica é possível de se fazer.

Além disso, os estudos indicam que animais resistentes a uma espécie de nematódeo desenvolvem resistência cruzada contra outras espécies de helmintos, sugerindo que a seleção para resistência a um parasita melhora a resistência a outros parasitas (AMARANTE, 2004).

Eady *et al.* (2003) comparou quatro estratégias de controle de nematódeos em ovinos da raça Merino com contagem de OPG, ganho de peso e características

de produção de lã. As estratégias estudadas foram: seleção para resistência, vacinação, suplementação protéica e tratamento com antihelmínticos.

A seleção para resistência se mostrou a estratégia mais efetiva contra a presença dos nematódeos gastrintestinais reduzindo em 69% a contagem de OPG, enquanto a suplementação protéica reduziu 35% e o tratamento com antihelmínticos reduziu 28%. A vacinação dos animais não apresentou efeito significativo na redução do número de ovos de nematódeos presentes nas fezes dos animais (EADY *et al*, 2003).

Animais suplementados com dieta rica em proteínas apresentaram incremento de 44% e os animais vacinados uma redução de 13% no ganho de peso. Com relação a produção de lã, foi observado que os animais que receberam suplementação aumentaram a produção de lã enquanto os animais selecionados para resistência tiveram a produção de lã diminuída (EADY *et al*, 2003).

Estes estudos indicam que além da vacinação não ser efetiva na diminuição da infecção por nematódeos gastrintestinais ela diminui o ganho de peso dos animais submetidos ao tratamento. E que a suplementação protéica além de melhorar a resposta imune dos animais contra os parasitas gastrintestinais aumenta a produção de lã e o ganho de peso, fazendo com que esta estratégia seja de extrema valia na produção de ovinos (EADY *et al*, 2003). Apesar das vantagens, o manejo nutricional não promove um melhoramento na resistência a longo prazo no rebanho, devendo-se considerar a utilização dessa estratégia em conjunto com a seleção de animais mais resistentes.

Além disso, a resposta à seleção, no caso de se selecionar animais geneticamente resistentes contra os nematódeos gastrintestinais, é subestimada, uma vez que não é levado em conta que selecionando animais resistentes haverá uma menor contaminação no ambiente. A combinação de animais resistentes com menor contaminação ambiental resulta em resposta à seleção maior do que o predito pela teoria clássica do melhoramento animal (STEAR *et al*, 2007), fazendo com que o efeito da seleção na redução da infecção seja extremamente positivo. Outro fato interessante é que há correlação favorável entre resistência e características de carcaça como o ganho de peso (COLTMAN *et al*, 2001 e AMARANTE, 2004).

Em alguns países, características de resistência e/ou resiliência vêm sendo muito estudadas e já estão nos programas de melhoramento genético da espécie ovina (BISSET & MORRIS, 1996; GRAY, 1997; BISSET *et al*, 2001)

Porém, estudos mostram que animais selecionados para produção de lã apresentam maior suscetibilidade aos nematódeos gastrintestinais (WILLIAMSON *et al*, 1995) e que animais selecionados para resistência aos nematódeos apresentam diminuição na produção de lã (EADY *et al*, 2003), demonstrando assim que a seleção para resistência pode influir tanto positivamente quanto negativamente em outras características produtivas importantes (AMARANTE, 2004; MORRIS *et al*, 2005).

Além das correlações genéticas desfavoráveis, há uma outra limitação na seleção de animais resistentes geneticamente que é a mensuração da característica.

Em termos práticos, a única forma de se mensurar resistência de um animal *in vivo* é através da contagem de OPG (DOUCH *et al*, 1996). Essa metodologia apesar de ser a mais utilizada apresenta algumas desvantagens. Há a necessidade de ter os animais infectados, para que se possa fazer a mensuração, o que pode interferir na avaliação de outras características. Além disso, deve-se contabilizar o custo e o trabalho na mensuração da característica (SAYERS *et al*, 2005 e CRAWFORD *et al*, 2006).

A seleção para resistência tem se mostrado muito promissora no controle das verminoses na ovinocultura, porém limitações como a mensuração da característica e correlações genéticas negativas com outras características produtivas, aliadas com a importância das verminoses na produção de ovinos, fazem com que a busca por regiões cromossômicas e ou genes para resistência dos ovinos contra os nematódeos gastrintestinais e a incorporação dessas informações nos programas de melhoramento genético sejam justificadas.

1.5. Características de crescimento

Na avaliação genética de ovinos de corte algumas características são importantes para serem consideradas como critérios de seleção, dentre elas podemos citar: características reprodutivas, características de crescimento e características de qualidade de carne (AZEVEDO *et al*, 2008). Dentre as

características de crescimento podemos citar peso em diversas idades (peso ao nascimento, à desmama e ao abate) e ganhos de peso. E dentre as características de qualidade de carne podemos citar maciez, marmoreio e cobertura de gordura.

A característica de peso ao nascimento apresenta herdabilidade relativamente baixa na maioria dos estudos, variando de 0,003 a 0,21 (NASHOLM & DANELL, 1996; SOUSA *et al*, 2004; SARMENTO *et al*, 2006; LÔBO, 2008). Isso significa que boa parte da variação nessa característica é influenciada pelo ambiente. Já a característica de peso ao abate apresenta herdabilidade entre 0,21-0,52 (NASHOLM & DANELL, 1996; LÔBO, 2008). As características de crescimento mensuradas no estágio inicial da vida do animal são muito influenciadas pela mãe. O efeito materno pode ser responsável por até 30% da variação fenotípica de características como peso ao nascimento, peso aos 90 dias (SOUSA *et al*, 2004).

Essas características mensuradas no período inicial da vida do animal (peso ao nascimento, peso à desmama) apresentam correlação genética alta com características expressas mais tardiamente, como peso à idade adulta, e habilidade materna da ovelha (NASHOLM & DANELL 1996; LÔBO, 2008), sugerindo que pelo menos parte dos genes envolvidos no controle de uma característica também está envolvido no controle da outra, e que a seleção para essas características leve indiretamente ao incremento dessas últimas.

Porém, a resposta correlacionada entre características não depende somente da correlação genética entre elas, mas também da herdabilidade das características, e portanto a seleção indireta, nesses casos acarretará um ganho genético muito baixo (SARMENTO *et al*, 2006).

1.6. Genética molecular e melhoramento animal

A maioria das características consideradas em programas de melhoramento animal são quantitativas, ou seja, controladas por inúmeros genes e muito influenciadas pelo ambiente (RUANE & SONNINO 2007).

Nos programas de melhoramento genético tradicional, a seleção é baseada no fenótipo, que pode ser mensurado no animal candidato à seleção ou em seus parentes, porém não se conhece que genes influenciam a característica e tampouco quais genes estão sendo selecionados (RUANE & SONNINO, 2007).

Com os avanços da biologia molecular, à partir do final da década de 70 começaram a ser descritos marcadores genéticos baseados na sequência de DNA. Esses avanços possibilitaram a detecção de associação entre estes marcadores (genéticos) moleculares e as características e assim se possibilitou a utilização da informação molecular, aliada às metodologias de melhoramento tradicional, na seleção de indivíduos superiores (RUANE & SONNINO, 2007).

Esta nova alternativa de seleção, a qual se baseia na utilização de informações sobre genes ou regiões cromossômicas aliadas às técnicas de seleção tradicional, é denominada de Seleção Assistida por Marcadores (MAS) (EENENNAAM, 2007). A MAS não deve ser encarada como uma substituta para o melhoramento tradicional e sim como uma ferramenta auxiliar no caso de características difíceis de serem selecionadas pelos métodos tradicionais (EENENNAAM, 2007).

As características que mais são favorecidas pela MAS são: características com baixa herdabilidade, difíceis ou caras de mensurar, que não podem ser mensuradas no animal vivo, que apresentam correlação genética positiva com características desfavoráveis (EENENNAAM, 2007).

Apesar de já terem sido descritas uma grande quantidade de genes/ regiões cromossômicas importantes no controle de características econômicas e de já existirem vários testes comerciais para estas características no mercado, a aplicação dessas informações no melhoramento animal ainda é limitada pois a utilização de MAS requer que os efeitos dos genes ou regiões cromossômicas identificados sejam confirmados e estimados com confiança para que essa estimativa seja utilizada em programas de melhoramento genético (RUANE & SONNINO 2007).

Testes genéticos para algumas características já estão disponíveis para ovinos (prolificidade, resistência a Scrapie e musculosidade), porém nenhum destes testes está sendo aplicado nos programas de melhoramento genético da espécie ovina (VAN DER WERF, J.H.J., 2007).

1.7. O genoma ovino: Características e avanços

A espécie *Ovis aries* é caracterizada citogeneticamente por possuir 54 cromossomos (2N) (Figura 2). Desses, 26 pares são de autossomos e um par é de cromossomos sexuais (NICHOLAS, 1999; ISCNDDB 2000; COCKETT *et al*, 2001; MADDOX & COCKETT, 2007).

Todos os autossomos dos ovinos, com exceção dos cromossomos OAR1, OAR2 e OAR3 (que são metacêntricos), são acrocêntricos. O par sexual é caracterizado por ser o cromossomo X um grande cromossomo acrocêntrico e o Y um metacêntrico muito pequeno (NICHOLAS, 1999; ISCNDB 2000; COCKETT *et al*, 2001).

Os três autossomos metacêntricos desta espécie parecem ser resultado de eventos de translocação Robertsoniana quando comparados com os cromossomos telocêntricos dos bovinos (BTA) e caprinos (CHI) 1 e 3, 2 e 8 e 5 e 11, respectivamente (BROAD *et al*, 1998; COCKETT *et al*, 2001; MADDOX & COCKETT, 2007). Este tipo de translocação é comum em várias linhagens da família *Bovidae*, inclusive na linhagem *Ovis* (MADDOX & COCKETT, 2007).

Nos últimos anos, o avanço da biologia molecular vem promovendo uma revolução no estudo dos genomas dos animais domésticos. A cada dia, novas metodologias vêm sendo desenvolvidas, aumentando o número de estudos e promovendo um melhor entendimento tanto do genoma das espécies estudadas como da relação entre espécies.

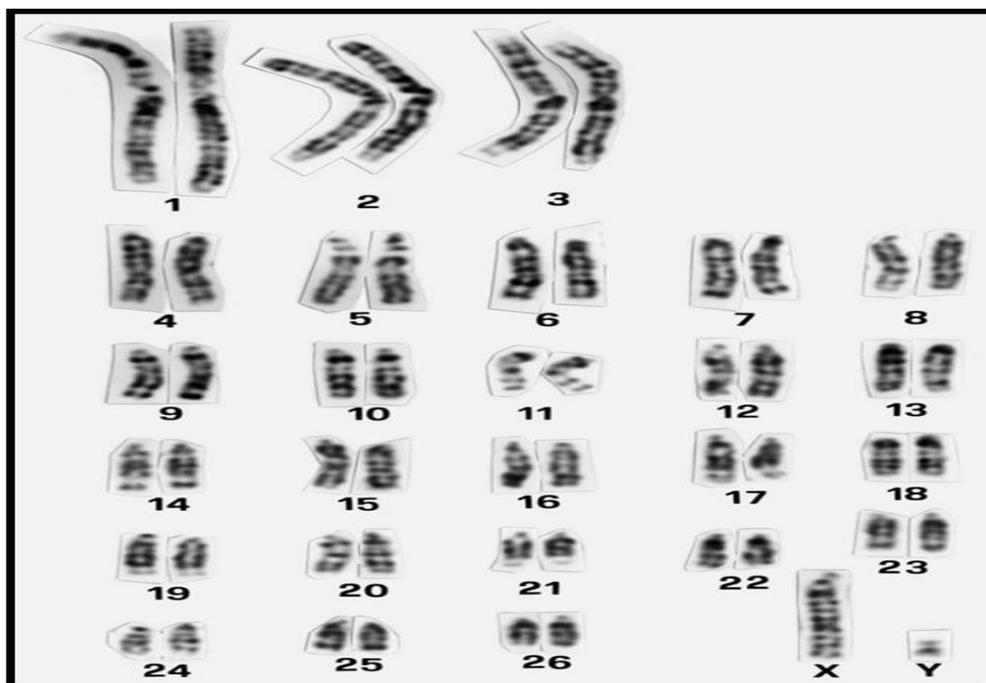


Figura 5. Cariótipo ovino (bandeamento GBG) ressaltando o número (26 pares de autossomos e o par sexual) e as características dos cromossomos desta espécie (retirado de ISCNDB, 2000).

Por haver limitação de verbas para estudos nesta espécie, os estudos que vêm sendo desenvolvidos são baseados em outras espécies, principalmente bovinos (por causa do alto grau de conservação entre estas duas espécies e pelo fato de os estudos em bovinos estarem muito mais avançados) (COCKETT, 2006).

Basicamente há duas formas de se montar o genoma de uma espécie. A primeira é a construção de mapas físicos e a segunda de mapas genéticos (ou mapas de ligação). Os mapas físicos são baseados na localização física dos *loci* nos cromossomos e os mapas de ligação exploram a ligação e/ou o desequilíbrio de ligação entre *loci* (e são baseados na recombinação entre dois *loci*). A integração desses conhecimentos gera mapas genômicos combinados e de alta resolução (MADDOX & COCKETT, 2007).

Até o ano de 1994 praticamente nenhum marcador ou gene havia sido mapeado dentro do genoma ovino. Com o interesse em se localizar e identificar o gene *Boroola*, um gene de efeito principal que posteriormente foi identificado como sendo o gene BMPR-1B (bone morphogenetic protein 1B receptor) e que está relacionado com prolificidade em ovelhas da raça Merino, iniciaram-se os primeiros esforços no desenvolvimento de mapas de ligação desse genoma (COCKETT *et al*, 2001; DAVIS, 2005).

O primeiro mapa de ligação do genoma ovino, contendo 246 marcadores, foi publicado em 1995. Este mapa cobria cerca de 75% do genoma autossômico, e foi desenvolvido utilizando uma população de três gerações da AgResearch (CRAWFORD *et al*, 1995; COCKETT, 1999).

De Gortari e colaboradores publicaram, em 1998, a segunda geração do mapa de ligação da espécie. Este mapa continha 519 marcadores e foi obtido através da combinação dos dados da população da AgResearch com uma população do USDA (COCKETT, 1999; De GORTARI *et al*, 1998).

Em 2001, foi publicada a terceira geração do mapa de ligação ovino, contendo 1062 *loci* distribuídos entre os autossomos e o cromossomo X (COCKETT *et al*, 2001; MADDOX *et al*, 2001). Novas versões dos mapas ovinos podem ser acessados na internet no Australian Gene Mapping Web Site (<http://rubens.its.unimelb.edu.au/~jillm/jill.htm>) (MADDOX, 2005).

Outros mapas de ligação têm sido construídos como subprodutos de experimentos de varredura genômica em busca de *loci* de características

quantitativas (QTLs). Porém estes geralmente contém apenas um subconjunto de marcadores já mapeados nos mapas de referência. Apesar de os mapas serem muito concordantes com relação à ordem dos marcadores algumas diferenças foram observadas nos cromossomos OAR1 e OAR20 (BEH *et al*, 2002; BERALDI *et al*, 2006; MADDOX & COCKETT, 2007).

Os mapas de ligação na espécie ovina, apesar de fornecerem uma enorme quantidade de informação, contém uma quantidade pequena de genes expressos mapeados (COCKETT *et al*, 2001). Além de mapas de ligação, mapas físicos têm sido desenvolvidos.

O desenvolvimento de mapas físicos pode ser feito utilizando uma enorme gama de metodologias, dentre elas podemos citar: hibridização *in situ*, pintura cromossômica, híbridos de célula somática, híbridos de células somáticas irradiadas (mapas de RH) e clonagem seguida de sequenciamento de regiões de interesse (MADDOX & COCKETT, 2007).

Vários *loci* têm sido mapeados no genoma ovino por hibridização *in situ*, porém pelo fato desta metodologia apresentar baixa resolução e ser muito laboriosa, o número de *loci* mapeados por esta metodologia vem caindo a cada dia. Apesar das limitações, a técnica é extremamente útil para ancorar mapas de ligação e RH e para ajudar a definir tanto a ordem quanto a orientação de grupos de ligação que não foram bem resolvidos pelos mapas de ligação e RH (Di MEO *et al*, 2007; MADDOX & COCKETT, 2007).

Dois painéis híbridos de células somáticas (ovino-hamster) foram desenvolvidos para a os ovinos (MADDOX & COCKETT, 2007). O primeiro, publicado em 1979, consistiu de 24 linhagens celulares contendo múltiplos fragmentos cromossômicos, no qual pode-se identificar 130 regiões de tamanho variável (SAIDI-MEHTAR *et al*, 1979 citado por MADDOX & COCKETT, 2007). Neste painel foram mapeados 204 marcadores cobrindo o genoma ovino inteiro (TABET-AOUL *et al*, 2000). O segundo painel, publicado em 1998, é composto de 30 linhagens celulares, cada uma contendo de um a seis cromossomos ovinos (completos ou não) e oferece uma resolução muito mais baixa do que o outro painel (BURKIN *et al*, 1998 citado por MADDOX & COCKETT, 2007).

Dois painéis de RH foram construídos para a espécie ovina. Um deles foi desenvolvido em conjunto pela Utah State University e pela Texas A&M University,

este painel de 5000 Rad contém 88 clones (com taxa de retenção entre 15 e 40%) e vem sendo usado para desenvolver um mapa comparativo da espécie ovina. Atualmente cerca de 1000 etiquetas de sequência espessas (ESTs) e microssatélites estão sendo mapeados neste painel (ENG *et al*, 2004; COCKETT, 2006; ISGC, 2008).

O segundo painel é uma iniciativa francesa do INRA e consiste em um painel de 12000 Rad contendo noventa clones (com taxa de retenção média de 31,8%). Este painel foi usado para a construção de um mapa de RH do cromossomo OAR 18, região que alberga um QTL para suscetibilidade à Scrapie (LAURENT *et al*, 2007; ISGC, 2008).

Cromossomos artificiais de bactéria (BACs) e de levedura (YACs) têm sido construídos para regiões específicas nos cromossomos OAR5, OAR6, OAR7, OAR18, OAR20 que albergam genes de interesse nesta espécie (MADDOX & COCKETT, 2007; SEGERS *et al*, 2000).

Recentemente foi publicado o genoma virtual da espécie ovina, baseado na organização de seqüências das extremidades de BACs de ovinos, usando como referência os genomas humano, canino e bovino. Este estudo demonstrou que é possível sequenciar uma quantidade limitada de BACs e organizar estas seqüências com base em genomas bem montados. Além do quê, se mostrou uma excelente alternativa para se produzir informações detalhadas de genomas cujos estudos ainda são insipientes (DALRYMPLE *et al*, 2007).

O genoma virtual ovino fornece uma inesgotável fonte de dados para, por exemplo, a identificação de SNPs (polimorfismo de nucleotídeo único). Além disso vai ajudar sobremaneira na interpretação dos resultados dos estudos de varredura genômica em busca de genes de interesse econômico nesta espécie. Os dados gerados neste estudo podem ser acessados via internet na página de Livestock Genomics (<http://www.livestockgenomics.csiro.au/vsheep>) (DALRYMPLE *et al*, 2007).

O resequenciamento de regiões alvo do genoma ovino em busca de SNPs já está concluído. Com base no resequenciamento, foi construído um piloto de chip de SNP de 1,5K do genoma ovino que já foi testado em várias raças (ISGC, 2008).

Todos os recursos e avanços atualmente disponíveis na espécie ovina estão ajudando a melhorar a compreensão dos aspectos moleculares desta espécie. Os

avanços ora obtidos e por vir, vão facilitar o estudo de regiões específicas do genoma ovino que albergam genes de interesse econômico ainda não identificados por meio da descrição de mutações causais para as características (COCKETT, 2006).

A cada dia, os pesquisadores envolvidos nos estudos com ovinos tem maior capacidade de explorar o genoma desta espécie, se beneficiando enormemente de estudos comparativos entre ovinos e outras espécies como humanos, bovinos, camundongo e rato. Em um futuro próximo, estes estudos irão servir como base para o sequenciamento efetivo do genoma ovino (COCKETT, 2006).

1.8. QTLs em ovinos

Os primeiros esforços no mapeamento de *loci* de características quantitativas (QTLs) em ovinos tiveram a finalidade de identificar *loci* relacionados com fertilidade, como o *Inverdale* e o *Boroola*. Atualmente o esforço está estendido a uma gama enorme de características de produção (MADDOX, 2005).

Dentre as características que já tiveram QTLs mapeados na espécie ovina podemos citar: características reprodutivas, produção de lã, produção de leite e resistência a nematódeos gastrintestinais (PURVIS & FRANKLIN, 2005; BARILLET *et al*, 2005; DOMINIK, 2005; COCKETT, 2006).

Há uma base de dados sendo desenvolvida pela Universidade de Melbourne, chamada Sheep QTL Database (SheepQTLdb), onde estão armazenados dados de estudos de mapeamento de QTLs na espécie ovina. Atualmente, estão depositados dados referentes a 14 publicações que compreendem 53 QTLs para diversas características (SHEEP QTL DATABASE, 2008).

A maior parte dos QTLs depositados é relacionado com características de saúde, sendo seguido de características de qualidade de lã e características reprodutivas (Figura 6). Características de produção só possuem dois QTLs depositados nesta base de dados (SHEEP QTL DATABASE, 2008).

Dentre as características relacionadas à saúde, a grande maioria é relacionada com resistência aos nematódeos gastrintestinais. Os 24 QTLs mapeados como características de saúde, 21 são relacionados à resistência aos helmintos (SHEEP QTL DATABASE, 2008).

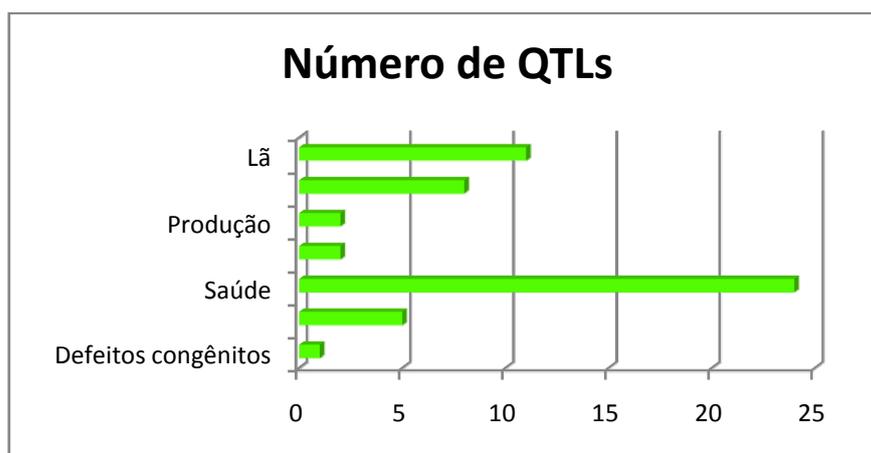


Figura 6. Número de QTLs mapeados depositados no SheepQTLdb.

Apesar da importância da ovinocultura e dos investimentos que vêm sendo feitos nos estudos com ovinos, o número de estudos de mapeamento de QTLs e de QTLs efetivamente mapeados nessa espécie é muito pequeno quando comparado com outras espécies domésticas como bovinos, suínos e frango (ANIMAL QTL DATABASE, 2008).

Boa parte das características de produção e qualidade de lã têm alta herdabilidade e são fáceis de se mensurar. As poucas características de mensuração difícil podem ser selecionadas indiretamente (PURVIS & FRANKLIN, 2005). Porém o número de estudos envolvendo características de produção e qualidade de lã é significativamente alto quando comparado com outras características produtivas, e isso se deve principalmente a três motivos: correlações negativas entre características importantes, menor resistência da lã comparada com fibras sintéticas, necessidade do mercado por novos produtos com qualidade cada vez maior (PURVIS & FRANKLIN, 2005). Por causa destes fatos, há um crescente interesse em se conhecer as bases moleculares envolvidas na produção e qualidade de lã nos ovinos e isso é refletido no número de estudos sendo realizados envolvendo estas características.

Estudos sobre a biologia da lã vêm sendo feitos há bastante tempo e alguns genes de grande efeito já foram identificados. Mais recentemente, estudos com características de fibra e de velo vêm sendo realizados com a finalidade de se encontrar regiões cromossômicas (e genes) que possam controlar esta característica (PURVIS & FRANKLIN, 2005).

Bidinost *et al.* (2006) estudaram oito famílias de meio irmãos de ovinos da raça Merino para características de produção e qualidade de lã. Foram utilizados 16 microssatélites distribuídos em quatro cromossomos (OAR3, OAR4, OAR11 E OAR25). Foram encontrados sete QTLs com significância cromossômica para características de lã, sendo quatro deles no cromossomo OAR4 e três no OAR25. Os cromossomos OAR3 e OAR11, que albergam genes para queratinas, não tiveram QTLs mapeados para as características estudadas.

Em uma população de retrocruzamento de ovinos Sarda X Lacaune, foram genotipados 146 microssatélites cobrindo todo o genoma autossomo. Diversas características de produção e qualidade de lã foram avaliadas, resultando em 14 QTLs mapeados, sendo oito com significância genômica e 6 com significância cromossômica. Os cromossomos que tiveram QTLs mapeados neste estudo foram: OAR1, OAR3, OAR10, OAR14, OAR15, OAR18 e OAR25 (ALLAIN *et al.*, 2006).

Purvis & Franklin (2005) fizeram uma compilação de genes e regiões candidatas para características de qualidade e produção de lã e identificaram QTLs nos cromossomos OAR1, OAR3, OAR4, OAR6, OAR7, OAR11 e OAR25.

Os estudos envolvendo características de lã revelam que além dos cromossomos OAR3 e OAR11, que albergam os genes das queratinas, outros cromossomos apresentam-se importantes na variação fenotípica destas características (principalmente OAR1 e OAR25).

A produção de leite ovino é muito comum e apreciada na Europa, principalmente nos países Mediterrâneos. Com as novas tendências de mercado a necessidade de animais mais produtivos e de maior qualidade é crescente, e por isso o interesse em se descobrir genes e regiões cromossômicas para características de produção de leite (e em seguida aplicar estes conhecimentos nos programas de melhoramento genético) aumenta a cada dia (BARILLET *et al.*, 2005).

Os genes da α 1-caseína e β -lactoglobulina vêm sendo estudados na espécie ovina, porém os estudos demonstram resultados pouco consistentes entre polimorfismos nestes genes e características de produção e qualidade de leite, fazendo com que a utilização dos mesmos em programas de melhoramento seja limitada (BARILLET *et al.*, 2005).

Barrillet *et al.* (2005) fizeram uma revisão dos estudos sobre QTLs em ovinos para características de produção e qualidade de leite e relataram QTLs nos

cromossomos OAR1, OAR3, OAR5, OAR6, OAR9, OAR16, OAR20. Os autores ainda relatam a presença de QTLs para o conteúdo de ácido linoleico no leite nos cromossomos OAR4, OAR6, OAR14, OAR19 e OAR22.

Fullard *et al.* (2006) estudando animais retrocruzados Indonesian Thin Tail (ITT) X Merino mapearam QTLs para características relacionadas com tamanho de testículo nos cromossomos OAR20 e OAR24.

Um estudo com animais da raça Coopworth identificou 14 QTLs sugestivos para características de densidade mineral. Dois destes QTLs atingiram significância genômica, sendo que no cromossomo OAR1 foi mapeado um QTL para densidade mineral em ossos longos e no OAR24 foi mapeado um QTL para densidade mineral de ossos chatos (CAMPBELL *et al.*, 2002).

1.9. QTLs para características de crescimento e qualidade de carne

Características de crescimento e qualidade de carne, apesar de extremamente importantes, ainda são pouco exploradas na espécie ovina em estudos moleculares, ao contrário do que acontece em outras espécies, onde essas características já vêm sendo bastante estudadas.

Uma explicação para este fato é que o principal foco dos programas de melhoramento genético na espécie ovina (para animais produtores de carne) tem sido as características reprodutivas. Ou seja, o principal interesse é aumentar o número de cordeiros produzidos por fêmea em detrimento da *velocidade* de crescimento desses animais e da qualidade da carne produzida (COCKETT *et al.*, 2005). Isso se deve principalmente ao fato de que foram identificados genes principais para taxa de ovulação, fazendo com que a seleção para aumento de fertilidade seja bastante efetiva (DAVIS, 2005).

Apesar de as características de crescimento e de qualidade de carcaça serem consideradas extremamente importantes desde muito tempo, o progresso genético relativo à essas características na espécie ovina não tem sido satisfatório (COCKETT *et al.*, 2005). Por serem muitas vezes características de difícil mensuração, expressas tardiamente ou com correlação desfavorável com outras características produtivas, a descoberta de genes ou regiões cromossômicas relacionadas com estas características vem sendo sugerida como uma alternativa interessante.

Algumas regiões cromossômicas já foram identificadas como contendo genes de efeito principal em características de carcaça na espécie ovina, principalmente relacionadas à musculabilidade e gordura (COCKETT *et al*, 2005). Destas regiões, dois *loci* foram identificados como contendo mutações responsáveis pelas características, o *locus Callipyge* localizado no cromossomo OAR18 (FREKING *et al*, 2002) e o gene da miostatina (ou GDF8) localizado no OAR2 (CLOP *et al*, 2006; KIJAS *et al*, 2007)

Em 1983, um produtor de ovinos identificou um animal da raça Dorset com a musculatura da região posterior extremamente pronunciada. Este fenótipo era transmitido para parte da progênie, sugerindo se tratar de uma característica controlada geneticamente. Foi verificado então que apenas os animais heterozigotos herdando a mutação do pai apresentavam o fenótipo de musculabilidade denominado *callipyge* (do grego: calli= bonito; pyge= nadeegas). Este fenômeno é denominado sobredominância polar e é sugerida a presença de imprinting na sua determinação (COCKETT *et al*, 1996).

Os animais que exibem o fenótipo *Callipyge* apresentam várias características interessantes relacionadas com produção e qualidade de carne como aumento da massa muscular do posterior, menor cobertura de gordura, maior aproveitamento, maior área de olho de lombo, maior eficiência alimentar e menor consumo de alimentos. Porém a carne dos animais portadores desta mutação é consideravelmente mais dura do que a dos animais que não apresentam o fenótipo (COCKETT *et al*, 2005).

Cockett *et al*. (1994) mapearam o *locus Callipyge* na região telomérica do cromossomo ovino OAR18. Freking *et al*. (1998) utilizando uma população F₂ derivada do cruzamento de 9 carneiros da raça Dorset com 255 ovelhas da raça Romanov identificou um intervalo de 3,9 cM (entre os marcadores CSSM18 e OY3-OY5-BMS1561) no cromossomo OAR18 como sendo a posição mais provável para o *locus callipyge*, posteriormente, a mutação causal foi identificada *usptream* ao gene GTL2 (FREKING *et al*, 2002).

No final da década de 80, foi iniciado na Austrália um projeto para avaliar reprodutores da raça Poll Dorset para características de qualidade de carcaça. Este projeto identificou alguns animais portadores de aumento de musculabilidade na área de olho de lombo, este fenótipo foi denominado *Carwell* (BANKS, 1997).

Nicoll *et al.* (1998), utilizando 229 progênies oriundas do acasalamento de dois carneiros do projeto *Carwell* com ovelhas Romney mapearam o *locus* responsável pelo aumento de musculabilidade na área de olho de lombo a 90 cM dentro do cromossomo OAR18, sugerindo que o *locus* Carwell fosse o mesmo que *callipyge*. Posteriormente foi sugerido que os *loci* Carwell e *Callipyge* fossem *loci* distintos, principalmente pela diferença no padrão de herança dos dois *loci*, e alguns genes candidatos têm sido sugeridos. Porém a mutação causal ainda não foi identificada (MAcLAREN *et al.*, 2001)

Em uma amostra de 1932 animais (489 Suffolk e 903 Texel), Walling *et al.* (2004) estudaram quatro características: peso vivo à 8ª semana, peso vivo à 20ª semana, espessura de gordura e musculabilidade. Foi feita uma varredura nos cromossomos OAR1-OAR6, OAR11, OAR18 e OAR20. Os dados foram analisados dentro de raça, dentro de família e também considerando uma estrutura de três gerações.

Na análise dentro de raça, foi mapeado um QTL com significância genômica na posição 227 cM do cromossomo OAR1 (entre os marcadores BM8246 e McM130) na raça Suffolk para musculabilidade. A análise foi então refeita considerando um modelo de dois QTLs na mesma região, e foi verificado que o modelo de dois QTLs foi significativo, tendo o primeiro QTL sido mapeado praticamente na mesma posição da primeira análise (228 cM) e o segundo QTL tendo sido mapeado a 285 cM (próximo ao marcador BMS599) (WALLING *et al.*, 2004).

A análise dentro de família revelou a presença de 24 QTLs com significância cromossômica (nos cromossomos OAR1, OAR2, OAR3, OAR4, OAR6, OAR18 e OAR20). Desses QTLs, apenas três regiões apresentaram QTLs sugestivos para uma mesma classe de características (crescimento, musculabilidade e espessura de gordura) em mais de uma família. Um QTL foi mapeado para crescimento em duas famílias Suffolk no cromossomo OAR18. Dois QTLs foram mapeados para características de gordura, sendo um no cromossomo OAR20 e outro no OAR3 (WALLING *et al.*, 2004).

Na análise considerando a estrutura de três gerações, foi observada a presença de sete QTLs com significância genômica. Na família Texel foram mapeados dois QTLs para características de musculabilidade no cromossomo OAR18

e um QTL no OAR2 para cobertura de gordura. Já na família Suffolk, foram mapeados dois QTLs para as características de musculabilidade no OAR6 e um para deposição de gordura no OAR2 (WALLING *et al*, 2004).

Marcq *et al.*(2002) realizaram uma varredura genômica utilizando 153 microssatélites em uma população F₂ Romanov x Texel. Foram analisadas características de conformação, musculabilidade e deposição de gordura. Um QTL de efeito principal para musculabilidade foi detectado no cromossomo OAR2.

Laville *et al.* (2004) estudaram duas populações de ovinos Texel x Romanov segregantes para um QTL para hipertrofia muscular identificado no cromossomo OAR2 (uma população F₂ e uma de retrocruzamento) com o objetivo de verificar o efeito desse QTL em características de musculabilidade e conformação de carcaça.

Foram genotipados dois marcadores microssatélites (BM81124 e BULGE20) flanqueando o gene da miostatina. O alelo que apresentou efeito sobre peso e espessura dos músculos, foi associado à proporção de gordura, efeitos semelhantes aos advindos da mutação no gene da miostatina descrito em bovinos (LAVILLE *et al*, 2004).

Johnson *et al.* (2005) realizou uma varredura no cromossomo OAR2 em sete famílias de meio-irmãos (duas oriundas de reprodutores Texel x Coopworth e as outras 5 oriundas de reprodutores Texel) compreendendo 927 animais e verificou que a região entre os marcadores BMS81124 e BULGE20 apresentou uma enorme evidência de albergar um QTL para características de musculabilidade e deposição de gordura.

Foi realizado o mapeamento fino da região de QTL identificada anteriormente e dentro da região contendo o QTL estava presente o gene GDF8, ou miostatina, que em bovinos apresenta uma mutação responsável pela característica de musculatura dupla em algumas raças. O gene da miostatina foi então sequenciado e dentre os SNPs identificados a mutação g+6723G-A do gene GDF8 foi identificada como a mutação causal (CLOP *et al*, 2006).

Kijas *et al.* (2007) comprovou a importância da mutação g+6723G-A do gene GDF8 nas características de musculabilidade e espessura de gordura. Porém sugerem que outras mutações no gene da miostatina, além da identificada por Clop *et al.* (2006), podem ser importantes para características de musculabilidade e deposição de gordura.

Em muitos países, os programas de melhoramento genético da espécie ovina utilizam a informação molecular para selecionar animais resistentes ao Acrapie. Por causa da possibilidade de animais mais resistentes ao Scrapie serem menos produtivos, alguns estudos vêm sendo conduzidos com a finalidade de avaliar associação entre os haplótipos do gene Prp e características produtivas. Características de leite, performance, qualidade de carne e de carcaça e crescimento vêm sendo alvo de estudos de associação e os resultados indicam que praticamente não há influência dos polimorfismos do gene Prp sobre as características de produção estudadas (ÁLVAREZ *et al*, 2006; SAWALHA *et al*, 2007).

Estudos na espécie ovina sobre características de crescimento são escassos na literatura, porém existem muitos estudos na espécie bovina com essas características e como as duas espécies são próximas evolutivamente, estudos em uma espécie podem guiar estudos na outra.

Ao se fazer uma análise genômica comparativa entre os ovinos e bovinos (Figura 7) pode-se observar a sintenia entre os cromossomos nestas duas espécies. Por exemplo, o cromossomo ovino OAR3 é correspondente aos cromossomo bovinos BTA5 e BTA11. O cromossomo BTA5 é sugerido como candidato a conter genes importantes para características de crescimento em bovinos (MACHADO *et al*, 2003; CASAS *et al*, 2003; GASPARIN *et al*, 2004), com isso pode-se sugerir estudos no cromossomo ovino OAR3 para tais características.

Stone *et al*. (1999) utilizaram uma família de meios-irmãos de bovinos (oriunda do cruzamento entre um touro *Bos indicus* x *Bos taurus* e vacas *Bos taurus*) compreendendo 185 indivíduos para realizar uma varredura genômica utilizando 238 marcadores microssatélites em busca de QTLs para características de crescimento e qualidade de carne. Foram mapeados QTLs nos cromossomos BTA1, BTA2, BTA5, BTA13 e BTA14.

Machado *et al*. (2003) realizaram uma varredura no cromossomo BTA5 com 5 microssatélites em famílias de meio-irmãos de duas populações de bovinos da raça Canchim e encontraram dois QTLs para características de crescimento. Um QTL para peso ao nascimento localizado a 82,9 cM (entre os marcadores TEXAN15 e BMS1248) em uma das populações e um QTL para o valor genético do peso a um ano de idade a 72,9 cM (próximo ao marcador ILSTS066) na outra população.

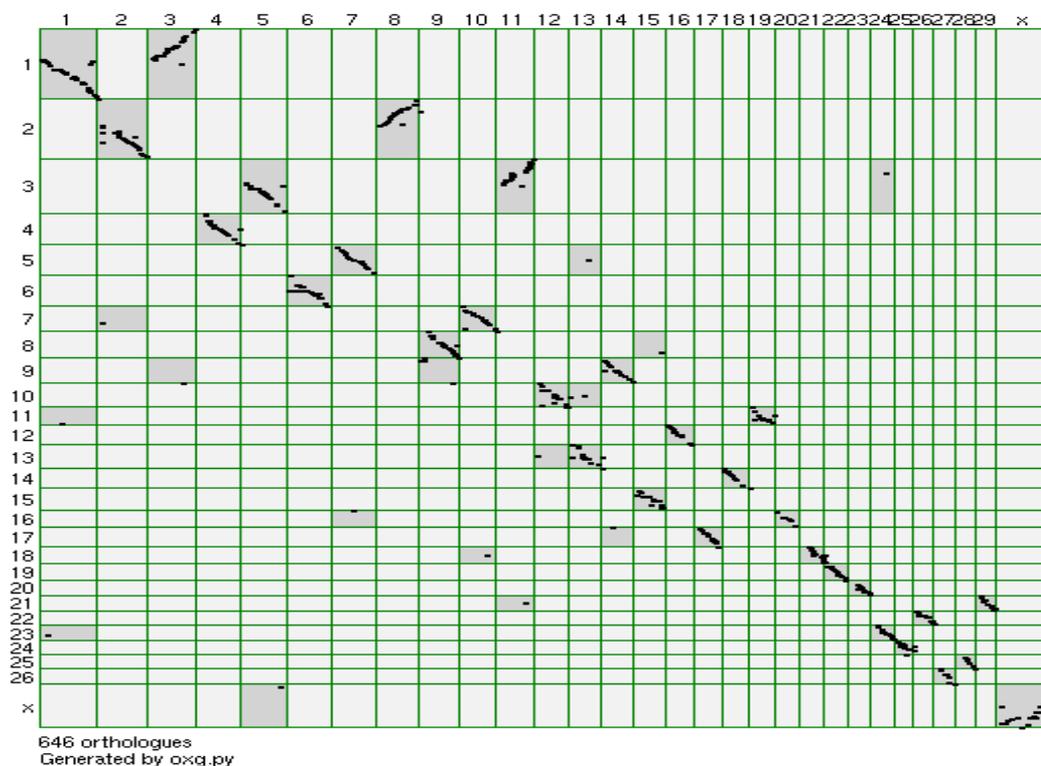


Figura 7. Oxford Grid comparando os genomas ovino e bovino. No eixo vertical estão representados os cromossomos da espécie ovina enquanto no eixo horizontal os cromossomos da espécie bovina.

Gasparin *et al.* (2004) realizaram uma varredura no cromossomo BTA5 em uma população F_2 de bovinos Gir x Holandês e verificaram a presença de um QTL para peso ao nascimento a 69 cM (entre os marcadores BM321 e BMS15617).

Casas *et al.* (2003) realizaram uma varredura genômica utilizando 312 microssatélites em uma família de meio-irmãos de bovinos (derivada do cruzamento de um touro Brahman x Hereford acasalado com vacas *Bos taurus*) compreendendo 547 animais. Foram analisadas diversas características de crescimento e qualidade de carne, entre elas: peso ao nascimento e à desmama, peso da carcaça quente, área do músculo grande dorsal, porcentagem de gordura de vários órgãos, espessura de gordura subcutânea e maciez da carne.

Neste estudo foram encontrados QTLs com significância genômica nos cromossomos BTA5, BTA6, BTA9, BTA21, e BTA23. No cromossomo BTA5 foi mapeada uma região com efeitos para peso ao nascimento, área do músculo grande dorsal, marmoreio e porcentagem de gordura. No BTA6 foi identificada uma região para área do músculo grande dorsal localizada na região centromérica (entre 0 e 26

cM). No cromossomo BTA9 foram mapeados dois QTLs, um para rendimento de carcaça e um para marmoreio. No BTA21 foi identificado um QTL na região centromérica (entre 0 e 10 cM) para peso ao nascimento e no cromossomo BTA23 foi identificado um QTL para marmoreio entre 21 e 42 cM. Além dos QTLs significativos foram mapeados QTLs com significância cromossômica nos cromossomos BTA2, BTA3, BTA10, BTA14, BTA18, BTA19, BTA20 e BTA29 (CASAS *et al*, 2003).

Um estudo de varredura genômica com uma população de retrocruzamento em bovinos identificou um QTL com significância genômica na região telomérica do cromossomo BTA2 (entre os marcadores BM2113 e OARFCB11). Este mesmo não verificou efeito do QTL para peso ao nascimento com ganho de peso do nascimento à desmama (GROSZ & MACNEIL, 2001).

1.10. QTLs para resistência aos nematódeos gastrintestinais

Pelo fato de os nematódeos gastrintestinais serem uma das principais causas de prejuízo na exploração ovina, esta característica ser complicada de ser avaliada e haver diversos estudos que demonstram variação entre indivíduos, passível de seleção, a característica de resistência aos nematódeos gastrintestinais vem sendo alvo de diversos estudos no intuito de se encontrar genes ou regiões cromossômicas responsáveis por parte da variação desta característica (CHARON, 2004; DOMINIK 2005).

Estes estudos vêm sendo realizados utilizando diversas raças ovinas e focando em diversos tipos de nematódeos gastrintestinais (CRAWFORD & McEWAN, 1998; COLTMAN *et al*, 2001; PATERSON *et al*, 2001; BEH *et al*, 2002; BENAVIDES *et al*, 2002; SAYERS *et al* 2005, CRAWFORD *et al*, 2006; DAVIES *et al*, 2006; BERALDI *et al*, 2007). A finalidade destes estudos é, além do entendimento da base genética desta característica, a utilização destas informações em programas de melhoramento genético, através de seleção assistida por marcadores ou introgressão de alelos de raças resistentes em raças sensíveis.

Por causa do importante papel na resposta imune, os genes do complexo maior de histocompatibilidade (MHC), localizados no cromossomo OAR20, foram os primeiros a serem investigados quanto à associação com resistência aos nematódeos gastrintestinais em ovinos. Schwaiger *et al*. (1995) estudando animais

da raça Scottish Blackface, verificaram associação do MHC-DRB1 com redução na contagem de OPG de animais naturalmente infectados por nematódeos gastrintestinais apresentando predominância de *Teladorsagia circumcincta*.

O alelo (denominado G2) apresentou um efeito de redução entre 7 e 58% no número de ovos por grama de fezes dependendo do mês de contagem e da metodologia estatística utilizada na estimativa (SCHWAIGER *et al*, 1995).

Buitkamp *et al.* (1996) utilizando o mesmo rebanho estudado por Schwaiger *et al*, 1995 verificaram associação entre um microssatélite (SMHCC) localizado no MHC classe I e outro (DYMS1) localizado no MHC classe II e redução na contagem de OPG.

Um alelo (denominado L) do marcador SMHCC apresentou um efeito de redução de 7 vezes no número de ovos por grama de fezes e um alelo (denominado Q1) do marcador DYMS1 resultou em diminuição de 257 vezes na contagem de OPG (BUIKAMP *et al*, 1996).

Paterson *et al.* (1998) genotiparam animais da raça Soay para cinco marcadores microssatélites localizados dentro ou nas proximidades da região do MHC. Dois destes marcadores (OLADRB e OLADRBps) se encontram na região do MHC de classe II, um marcador (OMCH1) está na região do MHC de classe I e dois marcadores estão localizados fora da região do MHC.

O marcador OLADRB apresentou associação com a contagem de OPG. A presença do alelo 257 (comparando indivíduos que contém uma cópia do alelo com indivíduos que contém nenhuma cópia) foi relacionada com aumento de OPG em animais jovens e a presença do alelo 267 em animais de sobreano. Já a presença do alelo 263 foi relacionada com diminuição no número de ovos por grama de fezes (PATERSON *et al*, 1998).

Nicolini *et al.* (2006) não verificaram associação entre polimorfismos do gene DRB1.2 e diminuição na contagem de OPG em cordeiros da raça Corriedale, porém verificaram associação entre o genótipo paterno e redução na contagem de OPG nos cordeiros.

Os estudos sugerem que a região do MHC é importante no controle da resposta aos nematódeos gastrintestinais, porém são necessários outros estudos para confirmar tanto a localização exata dos genes que estão influenciando a característica como para verificar se a associação existe em outras populações

(Schwaiger *et al*, 1995; Buitkamp *et al*, 1996). Deve-se atentar também para o fato de que deve haver um mecanismo de seleção dependente de frequência na seleção de indivíduos para a região do MHC (PATERSON *et al*, 1998).

Crawford & McEwan. (1998) realizaram uma varredura genômica utilizando 178 marcadores microssatélites e identificaram QTLs sugestivos para três características relacionadas com resistência ao *Trichostrongylus columbiformis* próximos ao marcador OARVH34 que está localizado no braço Q do cromossomo OAR3. Foram identificadas também diferenças nas frequências dos alelos do microssatélite e de SNPs localizados no intron um do gene do interferon gama (IFN- γ) entre animais resistentes e sensíveis. Com isso sugeriu-se que polimorfismos neste gene poderiam ser utilizados como marcadores para resistência aos nematódeos gastrintestinais.

O mapeamento fino da região identificada por Crawford & McEwan. (1998) utilizando 14 marcadores revelou diferença significativa na frequência alélica de 5 marcadores (LYZ, IFNG RFLP, IFNG m/s, IFNG 5'SNP e IFNG ins/del) entre animais resistentes e sensíveis (baseados na contagem de OPG) da raça Romney.

Para validação destes resultados, foram genotipadas duas outras populações (reprodutores Romney utilizados em teste de progênie e animais divergentes para a característica da raça Perendale). Para os reprodutores da raça Romney, foi encontrada diferença significativa entre os alelos de dois marcadores no gene do IFN- γ e resistência/suscetibilidade aos parasitas. Porém, nos animais da raça Perendale não foi encontrada associação entre nenhum dos quatro marcadores utilizados e a característica. Um fato interessante é que os marcadores associados na raça Romney estão em fase de ligação diferente na população divergente e nos animais do teste de progênie (PATERSON *et al*, 2001).

Coltman *et al*. (2001) estudando animais da raça Soay, encontraram associação entre o alelo 126 do IFN- γ e diminuição de mais de 30% na contagem de OPG. Este alelo também apresentou associação positiva com o título de IgA contra *T. circumcicta*. Outros microssatélites estudados (BL4 e VH43) não apresentaram associação com as características estudadas.

Sayers *et al*. (2005) encontraram associação entre haplótipos do íntron 1 do gene do IFN- γ e contagem de OPG em animais da raça Texel mas não em animais da raça Suffolk.

Nos animais da raça Texel, além da associação do microssatélite no intron 1 do gene do IFN- γ e do SNP localizado neste microssatélite, foi observada uma relação de 1:1 entre o alelo menor do microssatélite e a presença do nucleotídeo A no SNP (assim como o microssatélite maior e a presença do nucleotídeo G) (SAYERS *et al*, 2005).

A presença do haplótipo “resistente” em heterozigose representou diminuição de 35% na contagem de OPG quando comparado com animais homocigotos para o haplótipo “sensível” e a presença do haplótipo “resistente” em homocigose representou diminuição de 82% no número de ovos por grama de fezes (SAYERS *et al*, 2005).

Nos animais da raça Suffolk não foi encontrada relação entre alelos do microssatélite e do SNP, fazendo com que pudessem ser observados 4 haplótipos (SAYERS *et al*, 2005).

O fato da região do gene do IFN- γ estar associada com resistência aos nematódeos gastrintestinais em algumas raças mas não em outras pode sugerir duas possíveis hipóteses.

A primeira é que diferentes raças utilizam diferentes mecanismos no controle da infecção por nematódeos gastrintestinais, fazendo com que o gene do IFN- γ seja importante em algumas raças (Romney, Texel, Soay), mas não em outras (Perendale e Suffolk). A segunda hipótese seria que o gene do IFN- γ não é o responsável direto pela resistência/suscetibilidade dos animais, mas alguns polimorfismos neste encontram-se em desequilíbrio de ligação com o gene (ou alguns dos genes) importante para o controle da característica em algumas raças mas não em outras (COLTMAN *et al*, 2001; PATERSON *et al*, 2001; SAYERS *et al*, 2005).

Um estudo conduzido com animais das raças Corriedale e Polwarth verificou a associação entre marcadores localizados no cromossomo OAR5 e contagem de OPG. Animais da raça Corriedale foram genotipados para 7 marcadores tipo microssatélite (CSR2134, CSR2138, McM108, OARAE129, RM006, TGLA137, TGLA176). Os microssatélites que apresentaram associação nesta raça foram então genotipados nos animais da raça Polwarth (BENAVIDES *et al*, 2002).

A análise de associação nos animais Corriedale revelou associação entre os marcadores CSR2138, OARAE129 e TGLA176 e a característica os alelos

*CSRD2138**A*, *OARAE129*I*, *OARAE129*F* e *TGLA176**C* representaram redução de 28, 20, 16 e 10% no número de ovos por grama de fezes relativo à média da população e os alelos *CSRD2138*E*, *TGLA176*K* e *TGLA176*I* apresentaram valores de OPG 4, 9 e 20% acima da média da população (BENAVIDES *et al*, 2002).

Nos animais da raça Polwarth, os marcadores *CSRD2138* e *TGLA176* apresentaram associação com contagem de OPG (os alelos *CSRD2138*A*, *CSRD-2138*H*, *TGLA176*A* e *CSRD2138*E* representaram redução de 22, 10, 9 and 5% na contagem de OPG com relação à média da população). Já o marcador *OARAE129* não apresentou efeito significativo. Um fato interessante que os autores ressaltam é que o alelo *CSRD2138*E* apresentou efeito contrário nas duas populações estudadas (BENAVIDES *et al*, 2002).

Os genes das interleucinas 3, 4 e 5 estão localizados na região estudada do cromossomo *OAR5* e estão relativamente próximos do marcador *CSRD2138*. Este fato aliado com o fato de que o único alelo que apresentou efeito significativo (e não contrário) nas duas populações foi o *CSRD2138*A* sugere que a região estudada pode albergar algum gene interessante para resistência aos nematódeos gastrintestinais, porém mais estudos são necessários para confirmar esta hipótese (BENAVIDES *et al*, 2002).

Clarke *et al*. (2001) estudaram um polimorfismo na região 5' do gene da IgE. Os estudos foram realizados em três populações (uma população de Merinos divergente para resistência ao *T. Columbiformis*, uma população segregante para resistência ao *T. Columbiformis* e uma população segregante para resistência ao *H. contortus*).

Na população divergente de Merinos, foi verificada associação entre os alelos do polimorfismo estudado e contagem de OPG. O valor de OPG após transformação inversa resultou em uma média de 3241, 3774 e 4929 ovos por grama em animais com os genótipos 11, 12 e 22, respectivamente. Porém, nas duas outras populações estudadas não foi observado efeito significativo do genótipo no valor de contagem de OPG. Estes resultados demonstram a necessidade de mais estudos para confirmar se realmente o polimorfismo estudado está relacionado com a característica em questão ou se a associação observada na população divergente é espúria e relacionada à formação da população estudada (CLARKE *et al*, 2001).

Beh *et al.* (2002) publicaram a primeira varredura no genoma ovino em busca de regiões cromossômicas relacionadas com resistência dos animais contra os nematódeos gastrintestinais. Os animais foram submetidos à duas infestações artificiais com *Trichostrongylus colubriformis* e o OPG foi mensurado após cada infestação resultando em duas medidas denominadas Trait1 e Trait2. Os 25% mais resistentes e os 25% mais sensíveis dentro de cada família foram genotipados para um painel de 133 marcadores do tipo microsatélite cobrindo todos os cromossomos autossomos da espécie ovina.

A busca de QTLs foi feita utilizando técnicas de mapeamento por intervalo por máxima verossimilhança dentro de família (com exceção dos cromossomos OAR20 e OAR24 cuja a metodologia utilizada foi análise de variância de marcas simples). No total foram identificados seis QTLs com significância pointwise nos cromossomos OAR6, OAR11 (para Trait1), OAR1, OAR3, OAR6 e OAR12 (para Trait2) (BEH *et al.*, 2002).

Desses QTLs, o que apresentou maior significância estatística foi o no cromossomo OAR6 (LOD=4.2 que representa um nível de probabilidade de 0,003), porém esse QTL não foi significativo em nível genômico. Os autores atribuem a não identificação de nenhum QTL significativo em nível genômico à alguns fatores: a população não tinha o tamanho suficiente para identificar QTLs de efeito pequeno, a não fixação dos alelos dos QTLs na linhagens parentais resultou em diminuição do poder de detecção dos QTLs no estudo e alguns cromossomos foram cobertos com marcadores com espaçamento grande (BEH *et al.*, 2002).

Crawford *et al.* (2006) realizaram uma varredura genômica em uma população composta de ovinos. A população foi formada acasalando 5 machos F1 (oriundos de um cruzamento entre linhas divergentes para contagem de OPG da raça Romney) e ovelhas da raça Coopworth. Os animais foram desafiados naturalmente duas vezes e extensamente fenotipados para contagem de OPG e outras características relacionadas com resistência/resiliência as nematódeos gastrintestinais.

Primeiramente foi realizada uma varredura em todos os cromossomos autossomos dos extremos de resistência (22 mais resistentes e 22 mais suscetíveis) de cada família para um característica resultante da combinação das contagens de OPG nos dois desafios. Como resultado, nove cromossomos foram identificados como candidatos a albergar QTLs para as características analisadas: OAR1q,

OAR3, OAR4, OAR5, OAR8, OAR12, OAR13, OAR20 e OAR23 (CRAWFORD *et al*, 2006).

Todos os animais da população foram então genotipados para os marcadores localizados nos nove cromossomos candidatos e foram encontrados seis QTLs com significância genômica, sendo quatro deles relacionados com número de parasitas e dois deles relacionados com resposta imune dos ovinos (CRAWFORD *et al*, 2006).

No cromossomo OAR2 foi identificado um QTL para número de *Trichostrongylus spp.* no abomaso entre os marcadores BMS1341 e FCB11. No cromossomo OAR8 foram identificados dois QTLs na mesma região (entre o marcador BM4208 e o telômero), um para número de *Trichostrongylus spp.* no abomaso e um para número de *Trichostrongylus spp.* no intestino delgado. Por serem características complementares e estarem correlacionadas, esta região pode ser indicada como importante para estudos subsequentes para resistência aos nematódeos gastrintestinais. O QTL identificado no cromossomo OAR8 teve o efeito estimado de uma redução de 2,3 vezes no número de *T. columbiformis* no abomaso e intestino delgado dos indivíduos que carregam o alelo favorável (CRAWFORD *et al*, 2006).

No OAR11 foi identificado um QTL para número de *Trichostrongylus spp.* no intestino delgado e no cromossomo OAR23 foram identificados dois QTLs, um para título de IgG específica de *Trichostrongylus columbiformis* e um para título de IgE (CRAWFORD *et al*, 2006).

Apesar do número considerável de animais genotipados e da extensa quantidade de dados para várias características, Crawford *et al.* (2006) apenas conseguiram identificar um QTL (no cromossomo OAR8) consistente para resistência dos ovinos contra *T. columbiformis* e sugere-se que pode ser devido ao fato de que os QTLs que controlam a característica de resistência aos nematódeos gastrintestinais tenham pequeno efeito, ou ainda que existam efeitos epistáticos importantes entre dois ou mais QTLs.

Davies *et al.* (2006) realizaram um estudo com animais da raça Scottish Blackface. Neste trabalho foram utilizados 789 cordeiros pertencentes à nove famílias de meio-irmãos. Os animais foram submetidos à infestação natural mista com predominância de *T. circumcincta* e as características fenotípicas mensuradas

foram contagem de OPG (de *Nematodirus sp.* e de outros strongilídeos) e atividade de IgA contra extrato de larvas de *T. circumcincta*.

Os animais foram genotipados para um painel de 139 marcadores microssatélite distribuídos ao longo de oito cromossomos candidatos a albergar QTLs para resistência aos nematódeos gastrintestinais (OAR1, OAR2, OAR3, OAR5, OAR14, OAR18, OAR20 E OAR21) (DAVIES *et al*, 2006).

Nove QTLs foram identificados com significância cromossômica, sendo cinco para OPG de *Nematodirus spp.* (um no cromossomo OAR3, um no OAR2 e três no OAR14), dois para OPG de strongilídeos (um no OAR3 e um no OAR20) e dois para atividade de IgA (um no OAR3 e um no OAR20). Desses nove QTLs, cinco apresentaram significância genômica (DAVIES *et al*, 2006).

Os cinco QTLs que atingiram significância genômica foram para contagem de OPG de *Nematodirus spp.* O QTL identificado no OAR2 foi responsável por 52% da variação genética aditiva da característica. O QTL localizado no cromossomo OAR3 a cerca de 174 cM foi responsável por 26% da variância genética aditiva da característica. Os três QTLs localizados no cromossomo OAR14 parecem ser o mesmo QTL e foram responsáveis por 40, 71 e 79% da variância genética aditiva das características (DAVIES *et al*, 2006).

Os quatro QTLs que apenas atingiram significância em nível cromossômico estão associados com contagem de OPG de strongilídeos e com atividade de IgA. O QTL associado com contagem de OPG no cromossomo OAR3 foi responsável por 37% da variância genética aditiva da característica, já o QTL associado com atividade de IgA neste mesmo cromossomo respondeu cerca de 41% da variação genética aditiva. O QTL responsável por contagem de OPG no cromossomo OAR20 foi responsável por 31% da variação aditiva da característica e o QTL para atividade de IgA foi responsável por 51% (DAVIES *et al*, 2006).

Dos nove QTLs mapeados neste estudo, cinco estão em cromossomos candidatos para resistência aos nematódeos gastrintestinais em ovinos (OAR3 e OAR20) e em regiões que contêm genes importantes para a característica (região do gene do IFN- γ e região do MHC) e os outros quatro em cromossomos que necessitam ser mais estudados com a finalidade de se encontrar genes candidatos (DAVIES *et al*, 2006).

Beraldi *et al.* (2007) realizaram uma varredura genômica em uma população da raça Soay onde foram genotipados 588 animais para 351 marcadores moleculares (347 microssatélites e 4 isoenzimas). Três regiões (OAR1, OAR3 e OAR12) apresentaram valor de LOD acima de 1, porém nenhuma dessas regiões atingiu nível de significância cromossômica.

Apesar de não terem identificado nenhum QTL significativo para resistência aos nematódeos gastrintestinais, Beraldi *et al.* (2007) identificaram 2 QTLs sugestivos para resistência à *Eimeria sp.* (um no cromossomo OAR3 e outro no OARX) e dois QTLs com LOD acima de 1 mas que não atingiram significância cromossômica (um no OAR2 e outro no OAR3).

A resistência aos nematódeos gastrintestinais é uma característica de enorme complexidade fisiológica, tanto pelo fato de envolver inúmeras vias metabólicas, como pelo fato de a resposta imune contra os parasitas ser dependente do estado de saúde do animal. Geneticamente isso se reflete no fato de a herdabilidade da característica ser relativamente baixa e variar de acordo com a classe de idade do animal (DOMINIK, 2005).

Estes fatos fazem com que a mensuração da característica resistência aos nematódeos gastrintestinais seja complexa e possa explicar a discrepância de resultados nos diversos estudos envolvendo marcadores moleculares e resistência dos ovinos aos parasitas gastrintestinais. Porém, apesar da diferença de achados nos diversos estudos, algumas regiões do genoma ovino (braço Q do cromossomo OAR3, região do MHC no OAR20) têm se mostrado importantes em vários estudos e sugere-se que mais estudos nessas regiões sejam realizados.

2. HIPÓTESE

Há um ou mais genes importantes para o controle das características de crescimento e resistência aos nematódeos gastrintestinais no braço Q do cromossomo OAR3. Com base nisso, é possível verificar associação entre marcadores moleculares tipo microssatélites localizados nessa região do genoma ovino e as características em questão.

3. OBJETIVOS

Verificar se há ou não associação entre marcadores microssatélites localizados no braço Q do cromossomo OAR3 e características de crescimento (peso ao nascimento e peso ao abate) e resistência aos nematódeos gastrintestinais utilizando ovinos pertencentes a três grupos genéticos (Santa Inês X Santa Inês, Dorper X Santa Inês e Suffolk X Santa Inês).

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Local do Experimento

O presente trabalho foi desenvolvido na base física do Campo Experimental da Embrapa Pecuária Sudeste, localizado no município de São Carlos, SP (22° 01' S e 47° 53' W, à altitude de 856 m) no estado de São Paulo.

O clima do município de São Carlos é classificado como subtropical com inverno seco e verão quente e úmido. O mês mais frio é julho, com média de temperatura de 16,3°C e o mês mais quente é fevereiro com média de temperatura de 23°C. A precipitação anual é, em média, 1502 mm, sendo agosto o mês mais seco, com média de precipitação de 32 mm e dezembro o mês mais chuvoso, com média de precipitação de 262 mm. O período seco vai de abril a setembro e o período das águas de outubro a março.

4.2 Animais

Doze reprodutores (quatro da raça Santa Inês, quatro Suffolk e quatro Dorper) foram acasalados com 168 fêmeas mestiças com alto grau de sangue de Santa Inês, nos anos de 2005 e 2006, produzindo crias Santa Inês X Santa Inês, Dorper X Santa Inês e Suffolk X Santa Inês (Figura 7).



Figura 8. Reprodutores e matrizes utilizados no experimento. (A) Machos Santa Inês. (B) Macho Dorper. (C) Machos Suffolk. (D) Matrizes mestiças Santa Inês.

O grupo genético Santa Inês X Santa Inês, compreendeu 71 animais, o grupo genético Dorper X Santa Inês, 69 animais e o grupo genético Suffolk X Santa Inês, 62 animais.

4.3 Manejo dos Animais

As matrizes foram criadas conjuntamente em pasto de capim Aruanã (*Panicum maximum cv. Aruana*) em uma área total de 3,5 hectares, em pastejo rotacionado, com período de ocupação de 3 a 4 dias por piquete e descanso de 24 a 32 dias.

Na época das águas, o pasto foi adubado com 100 kg de nitrogênio por hectare, dividido em duas aplicações. Na época seca do ano, as matrizes e crias foram suplementadas a pasto com silagem de milho. Água e mistura mineral foram fornecidas *ad libitum* durante o experimento.

As crias foram submetidas ao manejo “creep feeding”, desmamadas por volta de 17kg e engordadas em confinamento até atingirem o peso de abate de 38 kg.

No confinamento, os cordeiros receberam ração contendo 16% de proteína bruta, 73% de NDT, 0,40% de cálcio e 0,20% de fósforo, fornecida em duas refeições diárias.

Para evitar morte dos animais devido à infestação parasitária, os animais que apresentaram contagem de OPG maior ou igual a 4.000 receberam medicamento anti-helmíntico via oral à base de albendazol.

4.4 Dados Fenotípicos

4.4.1 Contagem de OPG

Entre os meses de maio a agosto dos anos de 2006 e 2007, foram coletadas amostras de fezes mensalmente dos animais jovens e matrizes para realização de contagem de ovos por gramas de fezes (OPG).

A coleta de fezes foi feita diretamente da ampola retal dos animais, utilizando-se sacos plásticos (Figura 8).

Após a coleta, o material seguia para o Laboratório de Sanidade Animal da Embrapa Pecuária Sudeste para ser processado.

A contagem de OPG foi realizada seguindo a técnica de Gordon & Whitlock modificada (Ueno & Gonçalves, 1989).



Figura 9. Coleta de fezes para realização de OPG. (Foto: Dra. Ana Carolina Souza Chagas)

Foram pesados dois gramas de fezes de cada animal em balança analítica. As fezes foram então colocadas em copos plásticos e acrescidas de 58 mL de solução saturada de NaCl (400 g de NaCl/ Litro de água destilada).

A solução foi homogeneizada com um bastão de vidro e então transferida para um outro copo de plástico, passando antes por uma peneira forrada com gaze.

Deste segundo copo, a solução era retirada com uma pipeta e introduzida em uma câmara de McMaster.

Após dois minutos, a câmara McMaster (Figura 9) era lida em microscópio ótico utilizando objetiva de 5X ou 10X. Cada ovo encontrado na câmara era multiplicado por 100.

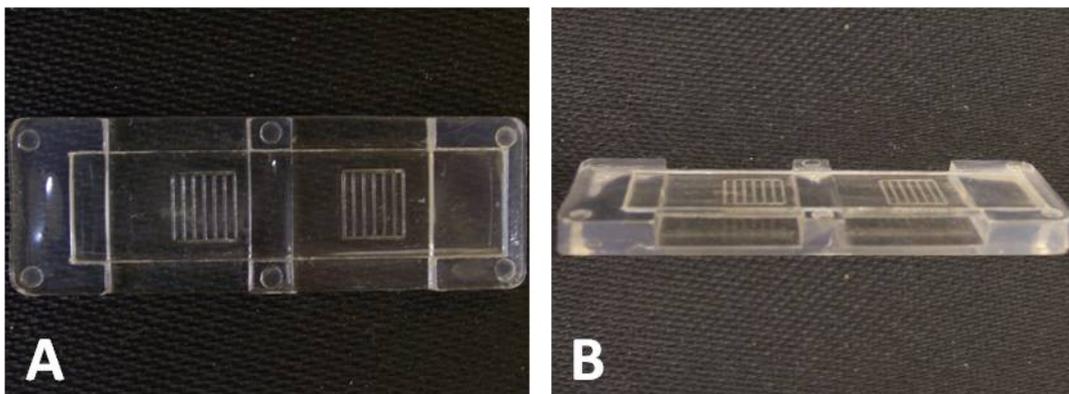


Figura 10. Câmara McMaster utilizada para a realização de contagem de OPG. (A) Vista frontal e (B) vista lateral.

A câmara McMaster é composta de duas áreas (cada uma com 1cm de largura por 1cm de comprimento por 0,15 cm de profundidade, perfazendo um total

de 0,15 cm³ por área), com um volume total de 0,3 mL. Como o volume total da solução de fezes com solução saturada de NaCl é de 60 mL, o volume da câmara é 1/200 do volume total. E como foram utilizados 2 gramas de fezes (em 60 mL), deve-se multiplicar o número de ovos encontrados na lâmina por 100, para se encontrar o número de ovos por grama de fezes (OPG).

4.4.2 Pesagem dos animais

Os cordeiros foram submetidos à pesagem após o nascimento e em intervalos regulares de 14 dias. Antes da pesagem, os animais foram submetidos a um jejum alimentar e hídrico de 14 horas.

4.5 Coleta de sangue

Foram coletadas, por punção da veia jugular, 5ml de sangue em tubos para coleta a vácuo contendo 50 µl EDTA potássico (K3) a 15%. As amostras foram mantidas refrigeradas em geladeira até o início do processo de extração de DNA.

4.6 Extração de DNA

O DNA foi extraído, a partir do sangue, seguindo o protocolo de extração descrito em Regitano *et al* (2007).

4.7 Marcadores Microssatélites

Foram escolhidos três marcadores microssatélites já existentes no Laboratório de Biotecnologia Animal da Embrapa Pecuária Sudeste (Tabela 2) localizados no braço Q do cromossomo OAR3. A região estudada foi escolhida por ser candidata a conter genes importantes no controle das características em questão. A posição dos marcadores ao longo do cromossomo OAR3 foi obtida a partir da base de dados do Australian Sheep Gene Mapping (<http://rubens.its.unimelb.edu.au/%7Ejillm/jill.htm>).

Tabela 2. Marcadores microssatélites utilizados no estudo, posições desses marcadores no cromossomo OAR3, seqüência dos primers utilizados para sua amplificação e publicação na qual foram descritos os marcadores.

Marcador	Posição no OAR3 (cM)	Fluorescência	Seqüência dos Primers	Referência
BP1	163.1	NED	F: AAAATCCCTTCATAACAGTGCC R:CATCGTGAATTCCAGGGTTC	BISHOP <i>et al</i> , 1994
BL4	195.5	HEX	F: AAATTTTTCATCCTTCTTTCTGAC	De GORTARI

BMS1617	202.2	FAM	R: TCACCCTGACTGTGAATGC F:GCCTGCATGTGTCTGTGG R: TCTGTGTCGGAATACCCTCC	<i>et al</i> , 1998 STONE <i>et al</i> , 1995
---------	-------	-----	---	--

4.8 Amplificação dos microssatélites

Os três marcadores microssatélites utilizados no estudo foram amplificados em uma PCR triplex. A reação foi feita em um volume final de 12,5 μL , contendo tampão 1 X, 1,5 mM de MgCl_2 , 0,2 mM de dNTP, 0,1 μM de cada primer do marcador BMS1617, 0,3 μM de cada primer do BP1 e 0,4 μM de cada primer do BL4, 1 unidade de Taq DNA polimerase e 50 ng de DNA.

As reações de amplificação ocorreram em termociclador modelo Mastercycler Gradient (Eppendorf) e constaram de uma desnaturação inicial a 94 °C por 2 minutos, seguida de 35 ciclos de desnaturação a 94 °C por 30 segundos, anelamento a 54 °C por 30 segundos, e extensão a 72 °C por 30 segundos (Figura 10). Após os 35 ciclos, o produto amplificado foi submetido à extensão final por 45 minutos.

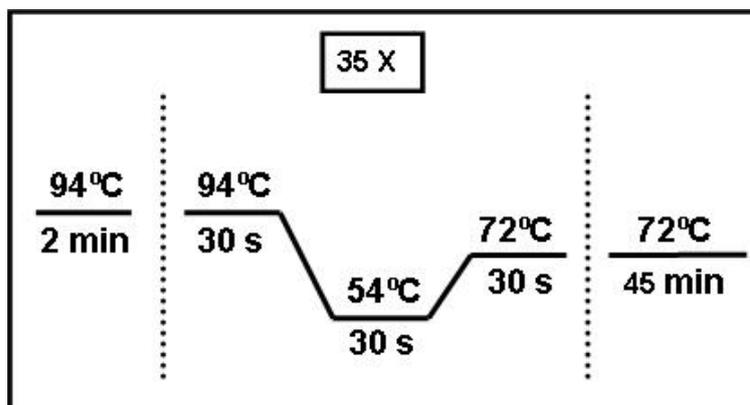


Figura 11. Representação esquemática dos passos da PCR mostrando as temperaturas, tempos e número de ciclos utilizados.

4.9 Genotipagem dos marcadores

Após a PCR, as amostras foram submetidas à eletroforese capilar em seqüenciador automático de DNA modelo ABI PRISM 3100 AVANT[®] (Applied Biosystems[®]). A determinação dos genótipos foi feita através dos softwares GeneScan v.3.7.1[®] e Genotyper v.3.7[®], também da Applied Biosystems[®]. O software GeneScan v.3.7.1[®] tinha a função de detectar os picos representantes dos fragmentos e identificar os seus tamanhos com base no padrão de tamanho

GeneScan™ 500 ROX™ STANDARD (Figura 11). O software GeneScan v.3.7.1® tinha a função de analisar os dados gerados pelo GeneScan v.3.7.1®, criando rótulos para cada pico e gerando uma tabela com os resultados obtidos.

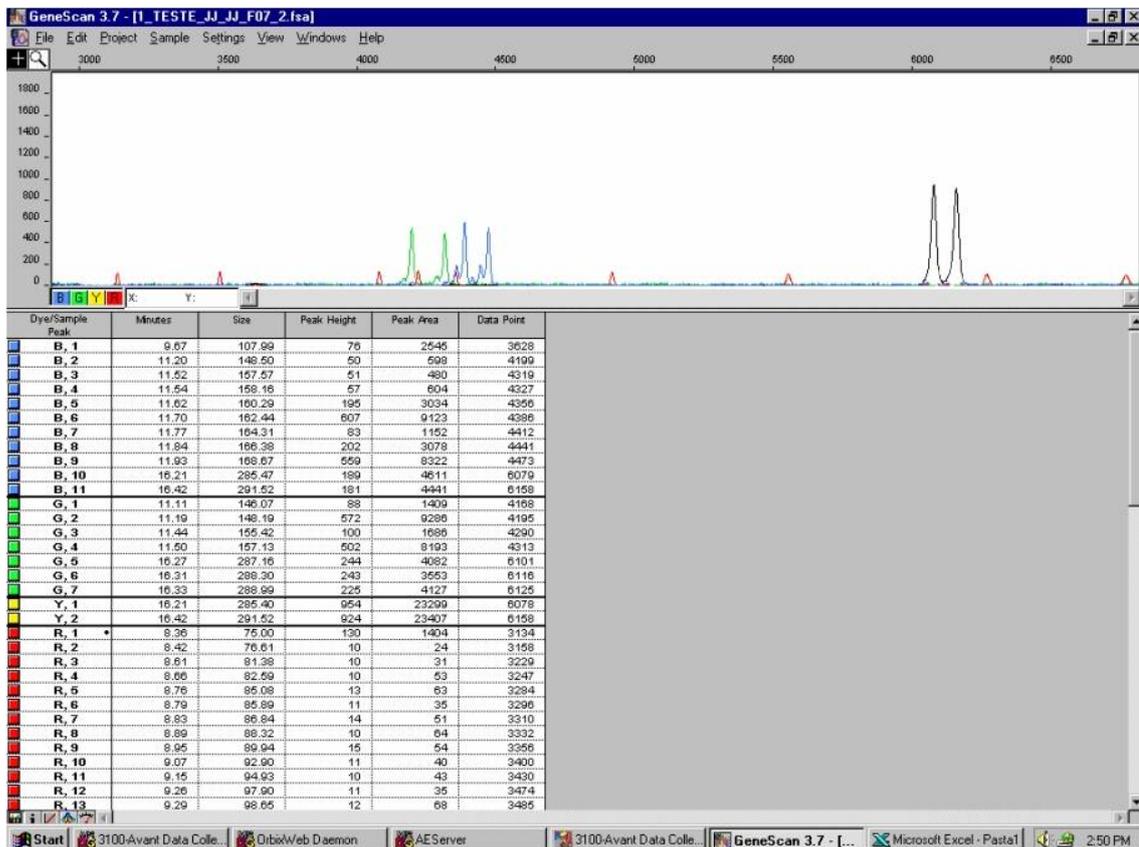


Figura 12. Eletroferograma gerado pelo software GeneScan v.3.7.1® mostrando a amplificação dos três marcadores utilizados no estudo. Os picos em vermelho representam o padrão de tamanho, os picos verdes representam o marcador BL4, os picos azuis representam o marcador BMS1617 e os picos em preto representam o marcador BP1.

4.10 Análise populacional

Os cálculos de frequência alélica, heteroziguidade e conteúdo de informação polimórfica foram realizados utilizando o software Cervus 2.0 (MARSHALL *et al*, 1998) e as análises de diferenciação de populações e desequilíbrio de ligação foram realizadas utilizando o software Genepop (RAYMOND & ROUSSET, 1995).

4.11 Análise de associação com características fenotípicas

A análise de associação dos microssatélites com as características estudadas foi realizada através de um modelo de substituição gênica no qual o alelo de maior

freqüência na população é fixado e então o efeito dos demais alelos é estimado como o desvio deste (STEAR *et al*, 1989; LWELAMIRA *et al*, 2008).

A análise de resistência aos nematódeos gastrintestinais foi realizada utilizando a média das quatro contagens de ovos por gramas de fezes (OPGM), previamente transformados por $\text{Log}_{10}(\text{OPGM}+1)$ para normalizar a distribuição dos dados. A variável transformada foi denominada LOGM.

As análises foram realizadas através do procedimento GLM do software SAS (SAS, 2004) e os modelos utilizados foram:

a) Para média de contagem de ovos por gramas de fezes transformada

$$Y_{ijk} = \mu + S_i + P_j + \alpha I_{ijk} + \beta_1 A1_{ijk} + \dots + \beta_n An_{ijk} + e_{ijk}$$

onde,

Y_{ijk} = logaritmo da média das contagens de OPG; μ = média geral; S_i = efeito fixo de sexo; P_j = efeito fixo de pai; α = coeficiente de regressão para a covariável idade; I_{ijk} = covariável idade; β_1 a β_n = coeficientes de regressão dos alelos do marcador; $A1_{ijk}$ a An_{ijk} = escore para a presença dos alelos; e_{ijk} = erro aleatório.

b) Para peso ao nascimento

$$Y_{ijkl} = \mu + S_i + P_j + PA_k + \alpha IM_{ijkl} + \beta_1 A1_{ijkl} + \dots + \beta_n An_{ijkl} + e_{ijkl}$$

onde,

Y_{ijkl} = peso ao nascimento; μ = média geral; S_i = efeito fixo de sexo; P_j = efeito fixo de pai; PA_k = efeito fixo de tipo de parto (simples ou múltiplo); α = coeficiente de regressão para a covariável idade da mãe; IM_{ijkl} = covariável idade da mãe; β_1 a β_n = coeficientes de regressão dos alelos do marcador; $A1_{ijkl}$ a An_{ijkl} = escore para a presença dos alelos; e_{ijkl} = erro aleatório.

c) Para peso ao abate

$$Y_{ijk} = \mu + S_i + P_j + \alpha IA_{ijk} + \beta_1 A1_{ijk} + \dots + \beta_n An_{ijk} + e_{ijk}$$

onde,

Y_{ijk} = peso ao abate; μ = média geral; S_i = efeito fixo de sexo; P_j = efeito fixo de pai; α = coeficiente de regressão para a covariável idade ao abate; IA_{ijk} = covariável idade ao abate; β_1 a β_n = coeficientes de regressão dos alelos do marcador; $A1_{ijk}$ a An_{ijk} = escore para a presença dos alelos; e_{ijk} = erro aleatório.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1. Dados Fenotípicos

A média de LOGM, considerando todos os animais, foi de $3,07 \pm 0,49$. Dentro de grupo genético, as médias foram: $2,90 \pm 0,51$ para os animais Santa Inês x Santa Inês, $3,13 \pm 0,47$ para os animais Dorper x Santa Inês e $3,16 \pm 0,45$ para os animais Suffolk x Santa Inês (Tabela 3). Houve diferença significativa ($P < 0,05$) entre as médias dos animais Santa Inês x Santa Inês e as médias dos outros dois grupos genéticos, porém a diferença entre as médias dos grupos genéticos Dorper x Santa Inês e Suffolk x Santa Inês não foi significativa.

A literatura demonstra que as raças deslanadas são mais resistentes do que as raças lanadas (AMARANTE, 2004; AMARANTE *et al*, 2004). Dentre as raças deslanadas, o Dorper possui maior suscetibilidade aos parasitos gastrintestinais, podendo apresentar semelhante resistência a animais de raças lanadas em algumas situações (BURKE & MILLER, 2004; VANIMISSETTI *et al*, 2004). Nesse estudo, cruzados Dorper x Santa Inês e Suffolk x Santa Inês mostraram-se mais sensíveis aos nematódeos gastrintestinais do que animais Santa Inês x Santa Inês.

Tabela 3. Média e desvio padrão de LOGM em ovinos Santa Inês e cruzados. Letras diferentes ilustram diferença significativa entre as médias ($P < 0,05$).

GG	Média	Desvio Padrão	N
Geral	3,07	0,49	163
Santa Inês x Santa Inês ^a	2,90	0,51	61
Dorper x Santa Inês ^b	3,13	0,47	56
Suffolk x Santa Inês ^b	3,16	0,45	46

A média de peso ao nascimento, considerando todos os animais, foi de $4,04 \pm 0,92$ Kg. Dentro de grupo genético, as médias foram: $3,73 \pm 0,82$ Kg para os animais Santa Inês x Santa Inês, $4,03 \pm 0,91$ Kg para os animais Dorper x Santa Inês e $4,45 \pm 0,90$ Kg para os animais Suffolk x Santa Inês (Tabela 4). Houve diferença significativa ($P < 0,05$) entre as médias dos animais Suffolk x Santa Inês e as médias dos outros dois grupos genéticos, porém a diferença entre as médias dos grupos genéticos Santa Inês x Santa Inês e Dorper x Santa Inês não foi significativa.

A maioria dos estudos demonstra que cordeiros mestiços oriundos do cruzamento de reprodutores lanados com fêmeas de raças deslanadas brasileiras, apresentam maior peso ao nascimento do que indivíduos puros deslanados (BARROS *et al*, 1999; FURUSHO-GARCIA *et al*, 2004; MACHADO *et al*, 1999; VILLARROEL *et al*, 2006). Neste trabalho, cruzados Suffolk x Santa Inês apresentaram maior peso ao nascimento do que os animais dos outros dois grupos genéticos concordando com os relatos da literatura. Apesar da raça Dorper ser melhorada geneticamente para produção de carne não foi verificada diferença significativa de peso ao nascimento dos animais do grupo genético Dorper x Santa Inês com os animais Santa Inês x Santa Inês.

Tabela 4. Média e desvio padrão de peso ao nascimento (Kg). Letras diferentes ilustram diferença significativa entre as médias (P<0,05).

GG	Média	Desvio Padrão	N
Geral	4,04	0,92	165
Santa Inês x Santa Inês ^a	3,73	0,82	63
Dorper x Santa Inês ^a	4,03	0,91	56
Suffolk x Santa Inês ^d	4,45	0,90	46

A média de peso ao abate, considerando todos os animais, foi de $36,51 \pm 2,19$ Kg. Dentro de grupo genético, as médias foram: $35,92 \pm 1,79$ Kg para os animais Santa Inês x Santa Inês, $37,14 \pm 2,58$ Kg para os animais Dorper x Santa Inês e $36,42 \pm 1,92$ para os animais Suffolk x Santa Inês (Tabela 5). Houve diferença significativa (P=0,05) apenas entre as médias dos animais Santa Inês x Santa Inês e as médias dos animais Dorper x Santa Inês. Fernandes *et al* (2007) verificaram diferença significativa na idade ao abate de cordeiros cruzados Suffolk Santa Inês quando comparados com animais Santa Inês.

Tabela 5. Média e desvio padrão de peso ao abate (Kg). Letras diferentes ilustram diferença significativa entre as médias (P<0,05).

GG	Média	Desvio Padrão	N
Geral	36,51	2,19	139
Santa Inês x Santa Inês ^a	35,92	1,79	48
Dorper x Santa Inês ^b	37,14	2,58	51
Suffolk x Santa Inês ^{a,b}	36,42	1,92	40

5.2. Análise dos marcadores microssatélites

A genotipagem dos animais revelou um total de 10 alelos para o marcador BL4 (147, 149, 153, 155, 157, 159, 163, 165, 167, 169), 4 alelos para o marcador BMS1617 (162, 164, 166, 168) e 4 alelos para o marcador BP1 (285, 287, 289, 291).

No grupo genético Santa Inês x Santa Inês, o marcador BL4 apresentou 8 alelos com freqüências variando de 0,7% (alelos 153 e 163) a 31,7% (alelo 157). O marcador BMS1617 apresentou 4 alelos com freqüências variando entre 0,7% (alelo 166) a 90,8% (alelo 162) e o marcador BP1 apresentou 3 alelos com freqüências que variaram de 6,3% (alelo 285) a 73,2% (alelo 291). As freqüências alélicas dos três marcadores genotipados no grupo genético Santa Inês x Santa Inês estão representadas na Tabela 6.

Tabela 6. Freqüência alélica marcador BL4 nos três grupos genéticos estudados.

Santa Inês x Santa Inês		Dorper x Santa Inês		Suffolk x Santa Inês	
Alelo	Freqüência (%)	Alelo	Freqüência (%)	Alelo	Freqüência (%)
147	-	147	1,45	147	4,92
149	14,79	149	18,84	149	19,67
153	0,70	153	-	153	4,92
155	23,94	155	9,42	155	7,38
157	31,69	157	15,94	157	15,57
159	15,49	159	34,78	159	40,16
163	0,70	163	13,77	163	-
165	-	165	-	165	4,10
167	2,11	167	2,17	167	1,64
169	10,56	169	3,62	169	1,64

No grupo genético Dorper x Santa Inês, o marcador BL4 também apresentou 8 alelos com freqüências variando de 1,4% (alelos 147) a 34,8% (alelo 159). O marcador BMS1617 apresentou 3 alelos com freqüências variando entre 2,2% (alelo 168) a 82,6% (alelo 162) e o marcador BP1 apresentou 4 alelos com freqüências que variaram de 0,7% (alelo 287) a 84,1% (alelo 291). As freqüências alélicas dos três marcadores genotipados no grupo genético Dorper x Santa Inês estão representadas na Tabela 7.

Tabela 7. Freqüência alélica do marcador BMS1617 nos três grupos genéticos estudados.

Santa Inês x Santa Inês		Dorper x Santa Inês		Suffolk x Santa Inês	
Alelo	Freqüência (%)	Alelo	Freqüência (%)	Alelo	Freqüência (%)
162	90,85	162	82,61	162	86,89
164	4,23	164	15,22	164	6,56
166	0,70	166	-	166	1,64
168	4,23	168	2,17	168	4,92

No grupo genético Suffolk x Santa Inês, o marcador BL4 apresentou 9 alelos com freqüências variando de 1,6% (alelos 167 e 169) a 40,2% (alelo 159). O marcador BMS1617 apresentou 4 alelos com freqüências variando entre 1,6% (alelo 166) a 86,9% (alelo 162) e o marcador BP1 apresentou 3 alelos com freqüências que variaram de 12,3% (alelo 285) a 73% (alelo 291). As freqüências alélicas dos três marcadores genotipados no grupo genético Suffolk x Santa Inês estão representadas na Tabela 8.

O *locus* BL4 apresentou heterozigotidade observada (H_o) de 81,7% e conteúdo de informação polimórfica (PIC) de 75,3% no grupo genético Santa Inês x Santa Inês, H_o de 85,5% e PIC de 76,0% no grupo genético Dorper x Santa Inês e H_o de 91,8% e PIC de 73,5% grupo genético Suffolk x Santa Inês podendo ser considerado um *locus* altamente polimórfico em todas as populações estudadas. Este *locus* também se apresentou bastante polimórfico (Heterozigotidade observada de 60,3%) em um estudo conduzido em ovinos da raça Soay, apresentando 5 alelos e sendo considerado (juntamente com o marcador VH34) como um dos *loci* mais polimórficos do braço Q do cromossomo OAR3 (COLTMAN *et al*, 2001).

Tabela 8. Freqüência alélica do marcador BP1 nos três grupos genéticos estudados.

Santa Inês x Santa Inês		Dorper x Santa Inês		Suffolk x Santa Inês	
Alelo	Freqüência (%)	Alelo	Freqüência (%)	Alelo	Freqüência (%)
285	6,34	285	7,25	285	12,30
287	-	287	0,72	287	-
289	20,42	289	7,97	289	14,75
291	73,24	291	84,06	291	72,95

Beraldi *et al*, (2006) também estudando animais da raça Soay encontraram 3 alelos para este marcador, heterozigotidade de 55,9% e PIC de 48,8%. A população

utilizada para construção do mapa de ligação da espécie ovina apresentou 8 alelos para este *locus* (AUSTRALIAN SHEEP GENE MAP WEB SITE).

O *locus* BMS1617 apresentou Ho de 18,3% e PIC de 16,5% no grupo genético Santa Inês x Santa Inês, Ho de 26,1% e PIC de 26,2% grupo genético Dorper x Santa Inês e Ho de 26,2% e PIC de 22,8% grupo genético Suffolk x Santa Inês. O baixo grau de polimorfismo deste marcador nas populações utilizadas no presente estudo não foi observado na população utilizada na construção do mapa de ligação da espécie ovina, que apresentou 6 alelos para este marcador e PIC de 50% (AUSTRALIAN SHEEP GENE MAP WEB SITE).

O marcador BP1 apresentou Ho de 43,7% e PIC de 36,8% no grupo genético Santa Inês x Santa Inês, Ho de 31,9% e PIC de 26,5% grupo genético Dorper x Santa Inês e Ho de 45,9% e PIC de 39,1% grupo genético Suffolk x Santa Inês.

Com exceção do grupo genético Dorper x Santa Inês, os valores de PIC foram semelhantes aos encontrados na população utilizada na construção do mapa de ligação ovino que foi de 38,0% (AUSTRALIAN SHEEP GENE MAP WEB SITE). Beraldi *et al*, 2006 encontraram 2 alelos para este marcador e heterozigotidade de 53% e PIC 37,5% em um estudo com ovinos da raça Soay.

Assim como o marcador BMS1617, o *locus* BP1 apresentou um alelo com frequência elevada nas populações estudadas, o que resultou em menor informatividade destes *loci*.

A análise de diferenciação gênica considerando os três marcadores conjuntamente, revelou diferença altamente significativa na distribuição alélica destes entre os três grupos genéticos (Figura 12).

Analisando os marcadores separadamente, foi verificado que o marcador BL4 apresentou diferença significativa de distribuição alélica entre os três grupos genéticos ($P < 0,0001$). Foi observada diferença de frequência dos alelos do marcador BMS1617 entre os animais Santa Inês x Santa Inês e Dorper x Santa Inês ($P < 0,01$) e entre os animais Dorper x Santa Inês e Suffolk x Santa Inês ($P < 0,05$), porém não foi observada diferença significativa na frequência dos alelos desse marcador entre os animais Santa Inês x Santa Inês e Suffolk x Santa Inês ($P = 0,67789$).

Foi verificada diferença na distribuição dos alelos do marcador BP1 entre os animais Santa Inês x Santa Inês e Dorper x Santa Inês ($P < 0,05$), porém entre os

animais Santa Inês x Santa Inês e Suffolk x Santa Inês e Dorper x Santa Inês e Suffolk x Santa Inês não foram observadas diferenças significativas ($P=0,15704$ e $0,06897$, respectivamente) nas frequências alélicas.

A análise de desequilíbrio de ligação considerando todos os indivíduos genotipados revelou que os três *loci* estão em equilíbrio de ligação na população estudada. Considerando os grupos genéticos separadamente, foi observado desequilíbrio de ligação entre os *loci* BMS1617 e BP1, no grupo genético Santa Inês x Santa Inês ($P < 0,05$). É interessante ressaltar que os dois *loci* que estão em desequilíbrio de ligação distam cerca de 40 cM e que o *locus* BL4 está localizado entre os dois (32,2 cM do BP1 e 6,7 cM do BMS1617).

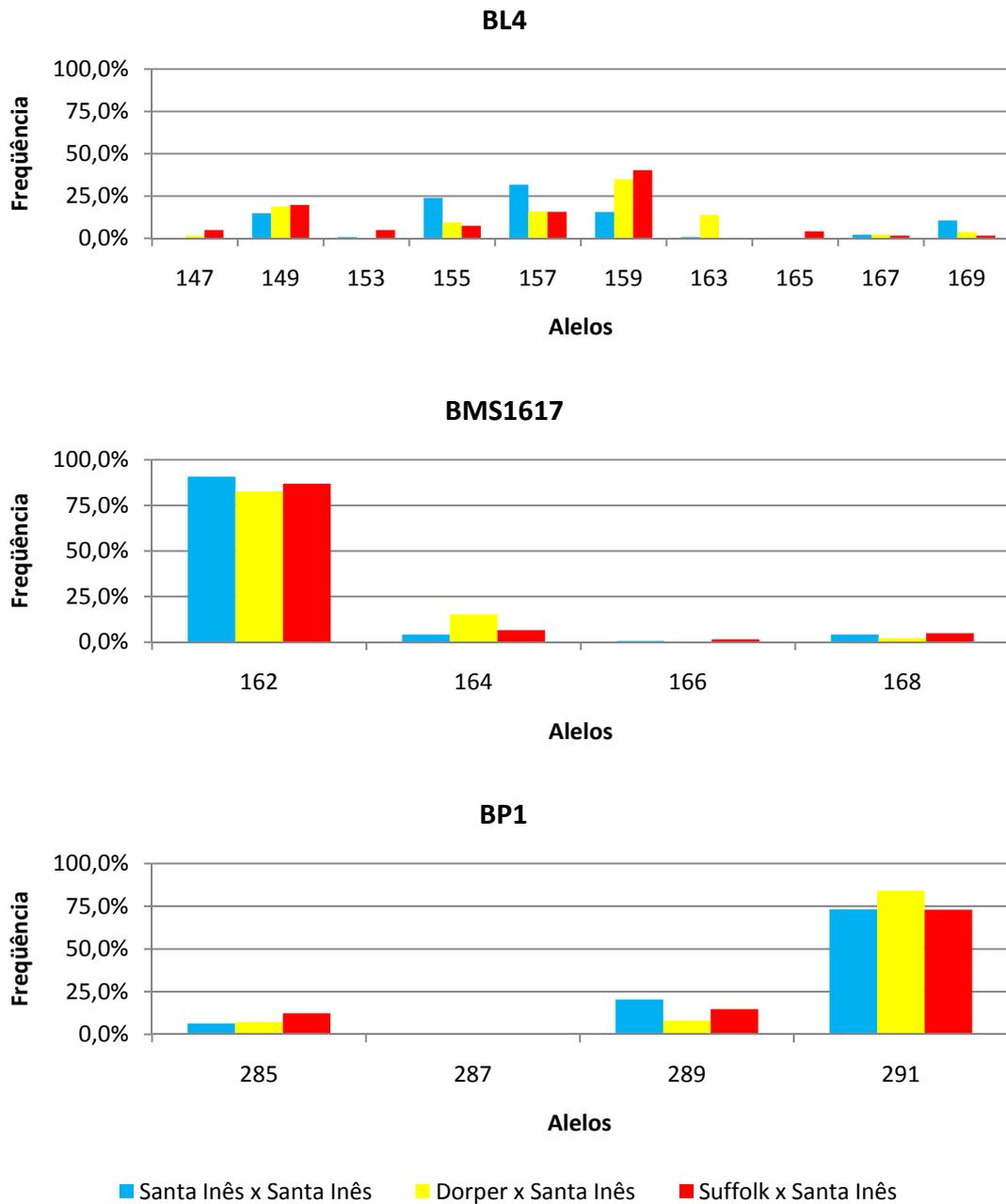


Figura 13. Distribuição dos alelos dos marcadores BL4, BMS1617 e BP1 nos três grupos genéticos estudados.

5.3. Análise de associação com características fenotípicas

Na análise de associação para LOGM não foi possível identificar efeito significativo de nenhum alelo dos marcadores estudados nos três grupos genéticos.

Diversos estudos relacionaram a região estudada (braço Q do cromossomo ovino OAR3) com resistência aos nematódeos gastrintestinais (CRAWFORD & MCEWAN, 1998; PATERSON *et al*, 2001; DAVIES *et al*, 2006) e o gene do IFN- γ , que está localizado a 199.1 cM neste cromossomo, é sugerido como um possível candidato (CRAWFORD & MCEWAN, 1998; PATERSON *et al*, 2001; COLTMAN *et al*, 2001; SAYERS *et al*, 2005). Porém, alguns estudos não encontraram essa associação sugerindo que ou o gene do IFN- γ não tem influência direta na característica, estando apenas em desequilíbrio de ligação com algum(ns) outro(s) gene(s) presentes próximos a ele, em algumas populações, ou então há diferença entre raças no controle da infecção por nematódeos gastrintestinais, fazendo com que o gene do IFN- γ seja importante em algumas raças mas não em outras (PATERSON *et al*, 2001; SAYERS *et al*, 2005).

Essas divergências nos resultados dos estudos podem ser devidas tanto à características específicas dos estudos (tamanho amostral, metodologia estatística utilizada, número de marcadores utilizados) (BEH *et al*, 2002) quanto devido à características intrínsecas à resistência dos ovinos contra os nematódeos gastrintestinais (efeito muito pequeno do QTL ou importantes efeitos epistáticos) (CRAWFORD *et al*, 2006).

Todos estes fatores indicam que apesar de no presente estudo não termos identificado associação entre os marcadores estudados com a característica em questão não podemos descartar esta região como candidata a albergar genes importantes no controle dos parasitas gastrintestinais em ovinos.

A análise de associação para peso ao nascimento revelou a presença de dois alelos do marcador BL4 com efeito significativo no grupo genético Santa Inês x Santa Inês (alelos 159 e 169) e um alelo do mesmo marcador com efeito significativo no grupo genético Dorper x Santa Inês (alelo 155) (Figura 13). O marcador BL4 não apresentou nenhum alelo com efeito significativo no grupo genético Suffolk x Santa Inês. Não foi identificado nenhum alelo com efeito significativo para os marcadores BMS1617 e BP1 em nenhum dos três grupos genéticos estudados.

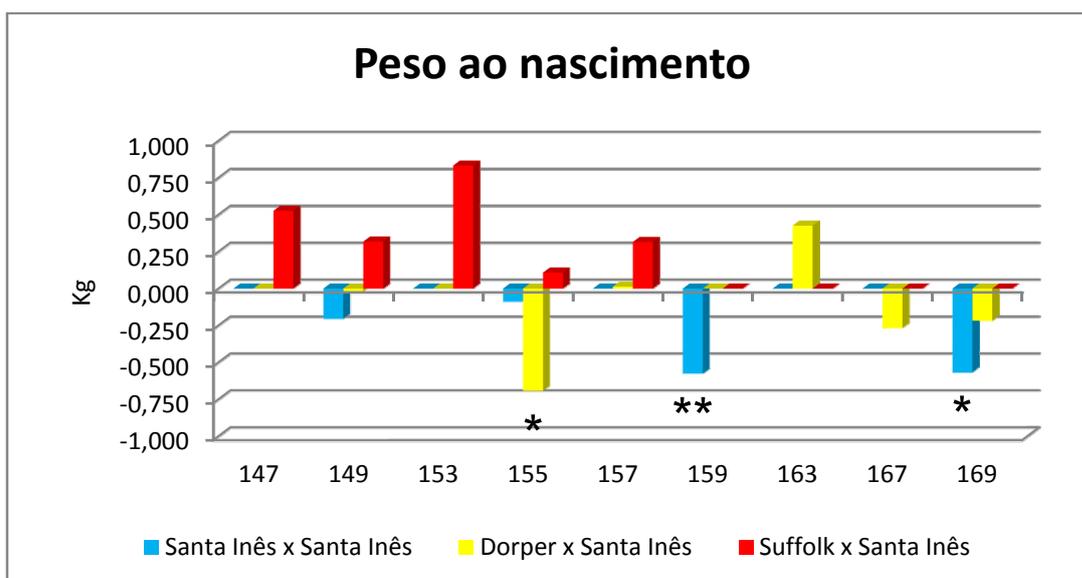


Figura 14. Efeito de substituição dos alelos do marcador BL4 para peso ao nascimento. Um asterisco indica $P < 0,05$ e dois asteriscos indica $P < 0,01$.

No grupo genético Santa Inês x Santa Inês, o efeito do alelo 159 foi de -0,575 Kg ($P=0,0007$), e o do alelo 169 foi de -0,566 Kg ($P=0,0208$). Isso significa dizer que animais que possuem um alelo 159 nascem 575 g mais leves do que animais homozigotos para o alelo 157 (o alelo mais frequente nessa população que apresentou média de peso ao nascimento de 3,95 Kg). E que os animais que apresentam um alelo 159 nascem 566 g mais leves que os animais homozigotos para o alelo 157.

No grupo genético Dorper x Santa Inês o efeito do alelo 155 foi de -0,693 Kg ($P=0,0333$), o que significa que os animais que possuem uma cópia do alelo 155 nascem 693 g mais leves que os animais homozigotos para o alelo 159 (o alelo mais frequente na população que apresentou média de 3,93 Kg).

A análise de associação para peso ao abate revelou a presença de um alelo do marcador BL4 com efeito significativo no grupo genético Inês x Santa Inês (alelo 159) (Figura 14). Não foi verificado efeito significativo de nenhum alelo do marcador BL4 nos outros dois grupos genéticos. Também não foi verificada associação entre nenhum alelo dos marcadores BMS1617 e BP1 nos três grupos genéticos estudados e a característica em questão.

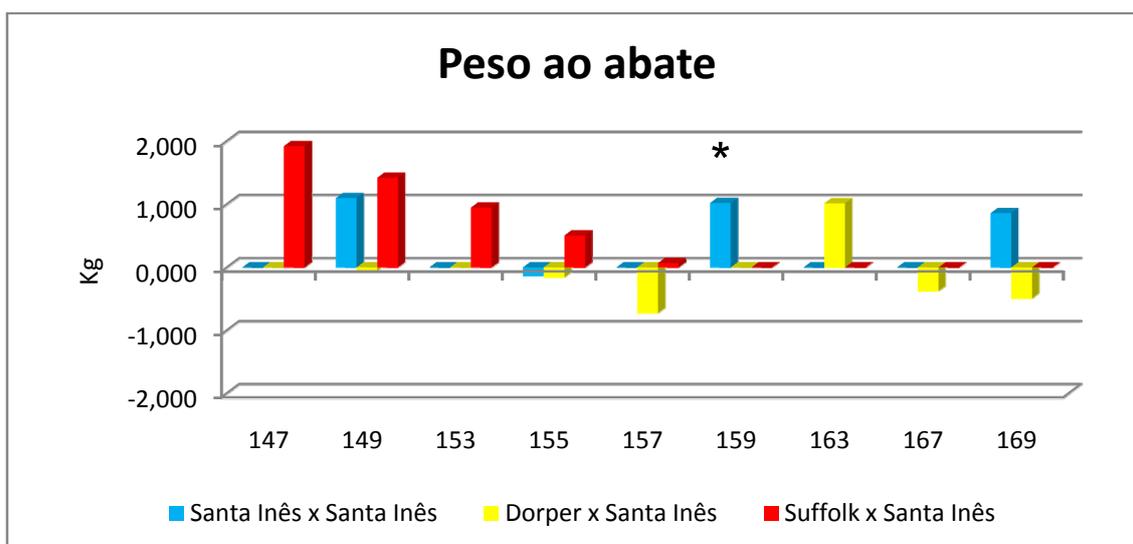


Figura 15. Efeito de substituição dos alelos do marcador BL4 para peso ao abate. Um asterisco indica $P < 0,05$.

No grupo genético Santa Inês x Santa Inês, o efeito do alelo 159 no peso ao abate foi de 1,018 Kg ($P=0,0415$), ou seja, a substituição de um alelo 157 (alelo mais frequente nessa população que apresentou média de 35,628 Kg) por um alelo 159 resulta em animais 1,018 Kg mais pesados ao abate do que animais homocigotos para o alelo 157.

Características de peso em diversas idades apresentam correlação genética e fenotípica positivas na espécie ovina (AL-SHOREPY & NOTTER, 1996; NASHOLM & DANELL 1996; HANFORD *et al*, 2003; LÔBO, 2008). Estudos em bovinos também têm mostrado correlação genética e fenotípica positivas para as características de crescimento (MARQUES *et al*, 2000; MARTINS *et al*, 2000). Porém, no presente estudo o alelo 159 apresentou, no grupo genético Santa Inês x Santa Inês, efeito antagônico para peso ao nascimento e peso ao abate (enquanto o efeito do alelo no peso ao nascimento foi de decréscimo, o efeito do mesmo alelo no peso ao abate foi de incremento no peso dos animais).

Como genes candidatos nessa região estão o gene do IGF-1, que no genoma ovino está mapeado a 218.5 cM no cromossomo OAR3 é, já foi relacionado com crescimento em diversas espécies (PEREIRA *et al*, 2005; SILVA *et al*, 2006) e o gene SOCS2 que foi associado com o fenótipo de crescimento extremo em camundongo (HORVART & MEDRANO, 2001).

Machado *et al* (2006) encontraram QTL para peso ao nascimento de bovinos na região do gene IGF-1 mas não verificaram efeito deste segmento cromossômico sobre pesos aos 60, 205 e 365 dias de idade. No entanto, Pereira e colaboradores (2002) verificaram efeito antagônico de um alelo de microssatélite localizado no gene IGF-1 sobre as características de peso ao nascimento e peso ao sobreano, corroborando os resultados deste trabalho.

6. CONCLUSÕES

A associação verificada entre o marcador microssatélite BL4, localizado a 195.5 cM no cromossomo ovino OAR3, e as características de peso ao nascimento e peso ao abate sugere que esta região do genoma ovino contenha genes importantes no controle do crescimento desta espécie animal. Porém, mais estudos são necessários tanto com a finalidade de se confirmar a real importância desta região do genoma da espécie ovina quanto para tentar identificar o(s) gene(s) que influenciam estas características.

7. BIBLIOGRAFIA

ALLAIN, D., *et al.* **QTL detection with DNA markers for wool traits in a sheep backcross Sarda x Lacaune resource population.** In: 8th World Congress on Genetics Applied to Livestock Production. Belo Horizonte, Brasil. 13-18 de Agosto de 2006.

ALLARD, M.W. *et al.* **DNA systematics and evolutions of the artiodactyl family Bovidae.** Proceedings of the National Academy of Science USA. v.89, p.3972-3976. 1992.

ÁLVAREZ, L., *et al.* **Influence of Prion Protein Genotypes on Milk Production Traits in Spanish Churra Sheep.** Journal of Dairy Science. v.89, p.1784–1791. 2006.

ÁLVAREZ-SÁNCHEZ, M.A., *et al.* **Anthelmintic resistance in *trichostrongylid* nematodes of sheep farms in Northwest Spain.** Parasitology Research. v. 99, p. 78-83. 2006.

AMARANTE, A. F. T. **Resistência genética a helmintos gastrintestinais.** In: V Simpósio da Sociedade Brasileira de Melhoramento Animal, Pirassununga, São Paulo. 2004.

AMARANTE, A.F.T. *et al.* **Resistance of Santa Ines, Suffolk and Ile de France sheep to naturally acquired gastrointestinal nematode infections.** Veterinary Parasitology. v.120, p.91–106. 2004.

ANDERUNG, C. **Genetic Analyses of bovidis remains and the origin of early European cattle.** 2006. Acta Universitatis Upsaliensis. Digital Comprehensive Summaries of Uppsala Dissertations from the Faculty of Science and Technology 234. 66pp. Uppsala, Sweden. 2006.

ANIMAL QTL DATABASE. Disponível em: <<http://www.animalgenome.org/QTLdb/>>. Acesso em: 25 de fevereiro de 2008.

ATHANASIADOU, S. *et al.* **Consequences of long-term feeding with condensed tannins on sheep parasitised with *Trichostrongylus colubriformis***. International Journal for Parasitology. v.30, p.1025-1033. 2000.

AUSTRALIAN SHEEP GENE MAP WEB SITE. Disponível em <<http://rubens.its.unimelb.edu.au/~jillm/jill.htm>>. Acesso em: 14 de janeiro de 2008.

AZEVÊDO, D.M.M.R., *et al.* **Programa de melhoramento genético de ovinos Santa Inês: SANTAGEN.** Disponível em: <<http://www.ufpi.br/capriovis/arquivos/file/Artigo%209.pdf>>. Acesso em: 10 de junho 2008. 2008.

BANKS R. **The Meat Elite Project: establishment and achievements of an elite meat sheep nucleus.** Proceedings of the The Association for the Advancement of Animal Breeding and Genetics. v.12, p. 598–601. 1997.

BARILLET, F., ARRANZ, J.J., CARTA, A. **Mapping quantitative trait *loci* for milk production and genetic polymorphisms of milk proteins in dairy sheep.** Genetics Selection Evolution. v.37, suplemento.1, p.S109–S123. 2005.

BARROS, N.N.; FIGUEIREDO, E.A.P.; BARBIERE, M. **Efeito do genótipo e da alimentação no desempenho de borregos de cruzamento industrial em confinamento.** Revista Científica de Produção Animal. v. 1, n. 1, p. 59-67. 1999.

BEH, K.J. *et al.* **A genome scan for quantitative trait *loci* affecting resistance to *Trichostrongylus columbiformis* in sheep.** Animal Genetics. v.33, p.97-106. 2002.

BENAVIDES, M.V. *et al.* **Association between microsatellite markers of sheep chromosome 5 and faecal egg counts.** Small Ruminant Research. v.46, p. 97-105. 2002.

BERALDI, D. *et al.* **Development of a linkage map and mapping of phenotypic polymorphisms in a free-living population of Soay sheep (*Ovis aries*).** Genetics v.173, p.1521–1537. 2006.

BERALDI, D., *et al.* **Quantitative trait loci (QTL) mapping of resistance to strongyles and coccidia in the free-living Soay sheep (*Ovis aries*)**. International Journal for Parasitology. v.37, p.121–129. 2007.

BIDINOST, F. *et al.* **Quantitative trait loci related to Merino sheep wool quality**. In: 8th World Congress on Genetics Applied to Livestock Production. Belo Horizonte, Brasil. 13-18 de Agosto de 2006.

BISHOP, M.D. *et al.* **A genetic linkage map for cattle**. Genetics. v.136, p.619-639. 1994.

BISSET S.A.; MORRIS C.A.; McEWAN J.C.; VLASSOFF A. **Breeding sheep in New Zealand that are less reliant on anthelmintics to maintain health and productivity**. New Zealand Veterinary Journal. v.49, n.6, p.236-246. 2001.

BISSET, S.A.; MORRIS, C.A. **Feasibility and implications of breeding sheep for resilience to nematode challenge**. International Journal for Parasitology. v. 26, n. 8-9, p.857-868. 1996.

BORGES, I., MACIEL e SILVA, A.G., ORZIL, R. **Agronegócio da ovinocultura**. Disponível em: <http://caprilvirtual.com.br/Artigos/agroneg_ov_nutrir.pdf>. Acesso em: 4 de dezembro de 2007.

BRICARELLO, P.A. *et al.* **Influence of dietary protein supply on resistance to experimental infections with *Haemonchus contortus* in Ile de France and Santa Ines lambs**. Veterinary Parasitology, v.134, p. 99-109. 2005.

BRICARELLO, P.A. *et al.* **Response of Corriedale and Crioula Lanada sheep to artificial primary infection with *Haemonchus contortus***. Veterinary Research Communications. v.26, p.447-457. 2002.

BROAD, T.E. *et al.* **The sheep gene map**. ILAR Journal. v.39, p.160-170. 1998.

BUENO, M.S. *et al.* **Infección por nematodos en razas de ovejas cárnicas criadas intensivamente en la región del sudeste del Brasil.** Archivos de Zootecnia. v.51, p. 271-278. 2002.

BUITKAMP, J., *et al.* **Class I and class II major histocompatibility complex alleles are associated with faecal egg counts following natural, predominantly *Ostertagia circumcincta* infection.** Parasitology Research. v. 82, p. 693-696. 1996.

BUNCH, T.D. *et al.* **Phylogenetic analysis os snow sheep (*Ovis nivicola*) and closely related taxa.** Journal of Heredity. 2005.

BURKE, J.M.; MILLER, J.E. **Relative resistance of Dorper crossbred ewes to gastrointestinal nematode infection compared with St. Croix and Katahdin ewes in the southeastern United States.** Veterinary Parasitology. v.109, p.265–275. 2002.

BURKIN, *et al.* **New gene assignments using a complete, characterized sheep-hamster somatic cell hybrid panel.** Animal Genetics. v.29, p.48–54. 1998.

CAMPBELL, A.W. *et al.* **Detection of quantitative trait *loci* for bone mineral density in coopworth sheep.** In: 7th World Congress on Genetics Applied to Livestock Production. Montpellier, France . 19-23 de Agosto de 2002.

CASAS, E., *et al.* **Detection of quantitative trait *loci* for growth and carcass composition in cattle.** Journal of Animal Science. v.81, p.2976-2983. 2003.

CHAGAS, A.C.S. *et al.* **Ovinocultura: controle de verminose, mineralização, reprodução e cruzamentos na Embrapa Pecuária Sudeste.** Embrapa Pecuária Sudeste, documentos , 65. São Carlos. 2007.

CHARON, K.M. **Genes controlling resistance to gastrointestinal nematodes in ruminants.** Animal Science Papers and Reports. v.22, n.1, p.135-139. 2004.

CLARKE, R.A., *et al.* **Molecular analysis and nematode resistance association of a polymorphism at the 5' end of the sheep IgE gene.** *Veterinary Immunology and Immunopathology.* n.79, p.15-29. 2001.

CLOP, A., *et al.* **A mutation creating a potential illegitimate microRNA target site in the myostatin gene affects muscularity in sheep.** *Nature Genetics.* v.38, p.813-818. 2006.

COCKETT, N.E. **Genomics of sheep.** *AgBiotechNet.* v.1. 1999.

COCKETT, N.E. **The sheep genome - In: Vertebrate Genomes (Volf J.N. editor).** v.2, p.79-85. Editora Karger. 2006.

COCKETT, N.E., *et al.* **Chromosomal localization of the callipyge gene in sheep (*Ovis aries*) using bovine DNA markers.** *Proceedings of the National Academy of Science* v. 91, p. 3019-3023. 1994.

COCKETT, N.E., *et al.* **Polar Overdominance at the Ovine callipyge Locus.** *Science.* v. 273, n. 5272, p. 236 – 238. 1996.

COCKETT, N.E.; SHAY, T.L.; SMIT, M. **Analysis of the Sheep Genome.** *Physiological Genomics* v.7, p.69-78. 2001.

COLES, G.C., RHODES, A.C., WOLSTENHOLME, A.J. **Rapid selection for ivermectin resistance in *Haemonchus contortus*.** *Veterinary Parasitology* v.129, p.345–347. 2005.

COLTMAN, D.W., *et al.* **A microsatellite polymorphism in the gamma interferon gene is associated with resistance to gastrointestinal nematodes in a naturally-parasitized population of Soay sheep.** *Parasitology.* v.122, p.571-582. 2001.

CRAWFORD, A.M. *et al.* **An Autosomal Genetic Linkage Map of the Sheep Genome.** *Genetics.* v.140, p.703-724. 1995.

CRAWFORD, A.M., *et al.* **Discovery of quantitative trait *loci* for resistance to parasitic nematode infection in sheep: I. Analysis of outcross pedigrees.** BMC Genomics. v.7. 2006.

CRAWFORD, A.M.; McEWAN, J.C. **Identification of animals resistant to nematode parasite infection.** UK Patent GB 2337587B. 1998.

DALRYMPLE, B.P. *et al.* **Using comparative genomics to reorder the human genome sequence into a virtual sheep genome.** Genome Biology. 2007.

DAVIES, G., *et al.* **Quantitative trait *loci* associated with parasitic infection in Scottish blackface sheep.** Heredity. v.96, p.252-258. 2006.

DAVIS, G.H. **Major genes affecting ovulation rate in sheep.** Genetics Selection Evolution. v.37, suplemento.1, p.S11–S23. 2005.

De GORTARI, M.J. *et al.* **A second-generation linkage map of the sheep genome.** Mammalian Genome. v.9, p.204–209. 1998.

Di BERARDINO, D. *et al.* **ISCNDB (2000). International System for Chromosome Nomenclature of Domestic Bovids.** Cytogenetics and Cell Genetics. v.92, p.283–299. 2001.

Di MEO, G.P., *et al.* **An advanced sheep (*Ovis aries*, 2n = 54) cytogenetic map and assignment of 88 new autosomal *loci* by fluorescence in situ hybridization and R-banding.** Animal Genetics. v. 38, n.3, p. 233-240. 2007.

DIAMOND, J. **Evolution, consequences and future of plant and animal domestication.** Nature. v.419, p.700-707. 2002.

DIAS, M.J., OLIVEIRA DIAS, D.S., BRITO, R.A.M. **Potencialidades da produção de ovinos de corte em Goiás.** In: V Simpósio da Sociedade Brasileira de Melhoramento Animal. Pirassununga, SP. 2004.

DOMINIK, S. **Quantitative trait *loci* for internal nematode resistance in sheep: a review**. Genetics Selection Evolution. v.37, n.1, p.83–96. 2005.

DOUCH, P.G.C., *et al.* **Phenotypic markers for selection of nematode-resistant sheep**. International Journal for Parasitology. v.26, n.8-9, p. 899-911. 1996.

EADY, S.J., WOOLASTON, R.R., BARGER I.A. **Comparison of genetic and nongenetic strategies for control of gastrointestinal nematodes of sheep**. Livestock Production Science. v.81, p.11–23. 2003.

ECHEVARRIA, F. *et al.* **The prevalence of anthelmintic resistance in nematode parasites of sheep in Southern Latin America: Brazil**. Veterinary Parasitology, v.62, p.199-206. 1996.

EENENNAAM, A.V. **Marker-Assisted Selection in Beef Cattle**. Disponível em: <[http://animalscience.ucdavis.edu/animalbiotech/Outreach/Marker Assisted Selection in Beef Cattle.pdf](http://animalscience.ucdavis.edu/animalbiotech/Outreach/Marker_Assisted_Selection_in_Beef_Cattle.pdf)>. Acesso em: 10 de junho de 2008. 2007.

EGITO, A.A.; MARIANTE, A.S.; ALBUQUERQUE, M.S.M. **Programa brasileiro de conservação de recursos genéticos animais**. Archivos de Zootecnia. v.51, p.39-52. 2002.

ENG, S.L. *et al.* **Development of an ovine whole-genome radiation hybrid panel**. Plant & Animal Genome XII Conference. San Diego, Ca. p.650. 2004.

FAEDO, M., LARSEN, M., WALLER, P.J. **The potential of nematophagous fungi to control the free-living stages of nematode parasites of sheep: Comparison between Australian isolates of *Arthrobotrys spp.* and *Duddingtonia flagrans***. Veterinary Parasitology. v.72, p.149-155. 1997.

FAO, 2007. Disponível em: <<http://www.fao.org/ag/aga/glipha/index.jsp>>. Acesso em: 26 de novembro de 2007.

FERNANDES, L.H. **Efeito do pastejo rotacionado e alternado com bovinos adultos no controle da verminose em ovelhas.** Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia. v.56, n.6, p.733-740, 2004.

FERNANDES, M.A.M., *et al.* **Desempenho de cordeiros puros e cruzados Suffolk e Santa Inês.** Revista da FZVA. v.14, n.2, p. 207-216. 2007.

FORTES, E. **Parasitologia Veterinária.** 3ª edição, São Paulo editora ícone. 1997.

FREKING, B. A., *et al.* **Evaluation of the ovine callipyge locus: I. Relative chromosomal position and gene action.** Journal of Animal Science. v.76, p.2062-2071. 1998.

FREKING, B. A., *et al.* **Identification of the single base change causing the callipyge muscle hypertrophy phenotype, the only known example of polar overdominance in mammals.** Genome Research. v.12, p.1496-1506. 2002.

FULLARD, K. *et al.* **QTL for testis size in ram lambs as an indicator of ovulation rate in an Indonesian Thin Tail by Merino resource flock.** In: 8th World Congress on Genetics Applied to Livestock Production. Belo Horizonte, Brasil. 13-18 de Agosto de 2006.

FURUSHO-GARCIA, I.F., *et al.* **Desempenho de cordeiros Santa Inês puros e cruzas Santa Inês com Texel, Ile de France e Bergamácia.** Revista Brasileira de Zootecnia. v. 33, n. 6, p. 1591- 1603. 2004.

GASPARIN, G., *et al.* **Mapeamento de QTL para peso ao nascimento no cromossomo 5 de bovinos (BTA5) em uma população f2 Girx Holandês.** In: V Simpósio da Sociedade Brasileira de Melhoramento Animal. Pirassununga, SP. 8 e 9 de julho de 2004.

GENTRY, A.; CLUTTON-BROCK, J.; GROVES, C.P. **The naming of wild animal species and their domestic derivatives.** Journal of Archaeological Science. v.31, p.645–651. 2004.

GRAY, G.G. **The use of genetically resistant sheep to control nematode parasitism.** Veterinary Parasitology. v.72, p.345-366. 1997.

GROSZ, M.D; MACNEIL, M.D. **Putative quantitative trait locus affecting birth weight on bovine chromosome 2.** Journal of Animal Science. v.79, p. 68-72. 2001.

GUO, J. *et al.* **A novel maternal lineage revealed in sheep (*Ovis aries*).** Animal Genetics. v.36. p.331-336. 2005.

HEIN, W.R.; HARRISON, G.B.L. **Vaccines against veterinary helminths.** Veterinary Parasitology. v.132, p.217-222. 2005.

HIENDLEDER, S. *et al.* **Molecular analysis of wild and domestic sheep question current nomenclature and provides evidence for domestication from two different subspecies.** Proceedings of the Royal Society B. v. 269, p.893-904. 2002.

HORVART, S. & MEDRANO, J.F. **Lack of *Socs2* Expression Causes the High-Growth Phenotype in Mice.** Genomics. v.72,n.2, 1, p.209-212. 2001.

ISGC - **International Sheep Genomics Consortium.** Disponível em <http://www.sheepmap.org/>. Acesso em: 4 de março de 2008

JOHNSON, P.L., *et al.* **A directed search in the region of *GDF8* for quantitative trait loci affecting carcass traits in Texel sheep.** Journal of Animal Science. v.83, p.1988-2000. 2005.

KAMINSKY, R., *et al.* **A new class of anthelmintics effective against drug-resistant nematodes.** Nature. v.452, p.176-180. 2008.

KAPLAN, R. M. **Drug resistance in nematodes of veterinary importance: a status report.** Trends in Parasitology. v.20 N.10. 2004.

KIJAS, J.W. **Evidence for multiple alleles effecting muscling and fatness at the *Ovine GDF8 locus*.** BMC Genetics. v.8, n.80. 2007.

LARSEN, M. **Biological control of nematode parasites in sheep**. Journal of Animal Science. v.84 (Sup. E), p.E133–E139. 2006.

LARSEN, M. *et al.* **Biological control of gastro-intestinal nematodes - facts, future, or fiction?** Veterinary Parasitology. v.72, p.470-492. 1997.

LAURENT, L. *et al.* **A 12 000-rad whole-genome radiation hybrid panel in sheep: application to the study of the ovine chromosome 18 region containing a QTL for scrapie susceptibility**. Animal Genetics. v.38, n.4, p.358-363. 2007.

LAVILLE, E., *et al.* **Effects of a quantitative trait locus for muscle hypertrophy from Belgian Texel sheep on carcass conformation and muscularity**. Journal of Animal Science. v.82, p.3128–3137. 2004.

LÔBO, A.M.B.O. **Estudo genético de características de importância econômica em uma população multirracial de ovinos de corte: Uma abordagem quantitativa e molecular**. Dissertação de Mestrado em Zootecnia, Universidade Federal do Ceará. 2008.

LÔBO, R.N.B. **Audiência pública - situação da cadeia produtiva de caprinos e ovinos no Brasil**. Disponível em: <http://www2.camara.gov.br/internet/comissoes/capadr/audiencias-2007/rap250907LÔBO2.pdf>. Acesso em: 4 de dezembro de 2007. 2007.

LÔBO, R.N.B.; LÔBO, A.M.B.O. **Melhoramento genético como ferramenta para o crescimento e o desenvolvimento da ovinocultura de corte**. Revista Brasileira de Reprodução Animal. v.31, n.2, p.247-253. 2007.

LOUVANDINI, H. *et al.* **Influence of protein supplementation on the resistance and resilience on young hair sheep naturally infected with gastrointestinal nematodes during rainy and dry seasons**. Veterinary Parasitology. v.137, p.103–111. 2006.

LWELAMIRA, J., *et al.* **Association of LEI0258 microsatellite alleles with antibody response against newcastle disease virus vaccine and body weight in two Tanzania chicken ecotypes.** African Journal of Biotechnology v.7, n.6, p. 714-720. 2008.

MACHADO, M.B.B., *et al.* **QTL affecting body weight in a candidate region of cattle chromosome 5.** Genetics and Molecular Biology. v.26, n.3, p.259-265. 2003.

MACHADO, R.; SIMPLICIO, A.A.; BARBIERI, M.E. **Acasalamento entre ovelhas deslanadas e reprodutores especializados para corte: desempenho produtivo até a desmama.** Revista Brasileira de Zootecnia. v. 28, n. 4, p. 706-712. 1999.

MADDOX, J.F. & COCKETT, N.E. **An update on sheep and goat linkage maps and other genomic resources.** Small Ruminant Research. v.70, p.4-20. 2007.

MADDOX, J.F. **A presentation of the differences between the sheep and goat genetic maps.** Genetics Selection Evolution. v.37, suplemento.1, p.S1–S10. 2005.

MADDOX, J.F. *et al.* **An Enhanced Linkage Map of the Sheep Genome Comprising More Than 1000 Loci.** Genome Research. v. 11, p.1275-1289. 2001.

MAPA – **Portal do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento.** Disponível em <<http://www.agricultura.gov.br/>>. Acesso em: 15 de novembro 2007.

MARCQ, F., *et al.* **Preliminary results of a whole-genome scan targeting QTL for carcass traits in a Texel-Romanov intercross.** In: Proceedings of the 7th World Congress on Genetics Applied to Livestock Production. Montpellier, França. 2002.

MARQUES, L.F.A., *et al.* **Analyse of growth traits in Simmental breed in Brazil.** Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia. v. 52, n. 5. 2000 .

MARSHALL, T.C., *et al.* **Statistical confidence for likelihood-based paternity inference in natural populations.** Molecular Ecology. v. 7, n.5, p.639-655. 1998.

MARTINS, E.S. **Ovinocultura no Brasil: novas fronteiras.** Disponível em <<http://www.portaldoagronegocio.com.br/index.php?p=texto&&idT=862>>. Acesso em: 28 de novembro 2007. 2006.

MARTINS, G.A., *et al* . **Influência de fatores genéticos e de meio sobre o crescimento de bovinos da raça Nelore no estado do Maranhão.** Revista Brasileira de Zootecnia. v. 29, n. 1. 2000 .

McLAREN, R.J., *et al*. **Identification of positional candidates for the Carwell locus for rib-eye muscling in sheep,** *Plant & Animal Genome IX Conference*, 2001.

MCLAREN, R.J., *et al*. **Identification of positional candidates for the carwell locus for rib-eye muscling in sheep.** In: *Plant & Animal Genome IX Conference*. San Diego, CA. 13-17 de janeiro de 2001.

MEADOWS, J.R.S.; CEMAL, I.; KARACA, O.; GOOTWINE, E.; KIJAS, J. **Five ovine mitochondrial lineages identified from sheep breeds of the Near East.** *Genetics*. v. 175, p.1371-1379. 2007.

MILLER, J.E.; HOROHOV, D.W. **Immunological aspects of nematode parasite control in sheep.** *Journal of Animal Science*. v.84 (Sup. E), p. E124-E132. 2006.

MINHO, A. P. **Efeito anti-helmíntico de taninos condensados sobre nematódeos gastrintestinais em ovinos.** Tese (Doutorado) Centro de Energia Nuclear na Agricultura, Universidade de São Paulo, Piracicaba. 2006.

MORAIS, O.R. **O melhoramento genético dos ovinos no Brasil: situação atual e perspectivas para o futuro.** In: *III Simpósio Nacional de Melhoramento Animal*. 2004.

MORRIS, C.A., *et al*. **Direct and correlated responses to selection for high or low faecal nematode egg count in Perendale sheep.** *New Zealand Journal of Agricultural Research*. v. 48, p.1-10. 2005.

NASHOLM, A. & DANELL, O. **Genetic relationships of lamb weight, maternal ability, and mature ewe weight in Swedish finewool sheep**. Journal of Animal Science. v.74, p.329-339. 1996.

NASHOLM, A.; DANELL, O. **Genetic relationships of lamb weight, maternal ability, and mature ewe weight in Swedish finewool sheep**. Journal of Animal Science. v. 74, p. 329-339. 1996.

NEWTON, S.E.; MEEUSEN, E.N.T. **Progress and new technologies for developing vaccines against gastrointestinal nematode parasites of sheep**. Parasite Immunology. v.25, p.283–296. 2003.

NICHOLAS, F.W. **Introdução à genética veterinária**. Porto Alegre: Editora Artes Médicas Sul Ltda. 1999.

NICOLINI, M.P., *et al.* **Análisis de la asociación entre el polimorfismo del gen drb1.2 del mhc ovino y la resistencia o susceptibilidad a parasitosis gastrointestinal en la raza corriedale**. In: XXXV Congreso Argentino de Genética. San Luis, Argentina. 24-27 de setembro de 2006.

NICOLL, G.B., *et al.* **Genetic linkage of microsatellite markers to the Carwell locus for rib-eye muscling in sheep**. In: Proceedings of the 6th World Congress on Genetics Applied to Livestock Production. Armidale, Australia. 1998.

NOGUEIRA, E.A. & NOGUEIRA JUNIOR, S. **Ovinos e caprinos avançam em São Paulo**. Disponível em: <<http://www.iea.sp.gov.br/out/verTexto.php?codTexto=4136>>. Acesso em: 28 de novembro 2007. 2005.

NOTTER, D.R.; ANDREWA, S.A.; ZAJAC, A.M. **Responses of hair and wool sheep to a single fixed dose of infective larvae of Haemonchus contortus**. Small Ruminant Research. v.47, p.221–225. 2003.

OXGRID - The Oxford Grid Project. Disponível em <<http://oxgrid.angis.org.au/index.shtml>>. Acesso em: 17 de junho de 2008.

PAIVA, S.R. *et al.* **Origin of the main locally adapted sheep breeds of Brasil: a RFLP-PCR molecular analysis.** Archivos de Zootecnia da Universidade de Cordoba. v.54, p.395-399. 2005.

PATERSON, K.A. *et al.* **Fine mapping a *locus* affecting host resistance to internal parasites in sheep.** In: Proceedings of the Association for the Advancement in Animal Breeding and Genetics. Queenstown, Nova Zelândia. p. 91-94. 2001.

PATERSON, S.; WILSON, k.; PEMBERTON, J.M. **Major histocompatibility complex variation associated with juvenile survival and parasite resistance in a large unmanaged ungulate population (*Ovis aries* L.).** Proceedings of the National Academy of Science USA. v. 95, p. 3714-3719. 1998.

PEDROSA, S. *et al.* **Evidence of three maternal lineages in near eastern sheep supporting multiple domestication events.** Proceedings of the Royal Society B. v.272, p.2211–2217. 2005.

PEÑA, M.T., *et al.* **Evaluation of *Duddingtonia flagrans* in reducing infective larvae of *Haemonchus contortus* in feces of sheep.** Veterinary Parasitology. v.103, p.259–265. 2002.

PEREIRA, A.P., *et al.* **Association of GH and IGF-1 polymorphisms with growth traits in a synthetic beef cattle breed.** Genetics and Molecular Biology. v. 28, n. 2, p. 230-236. 2005.

PURVIS, I.W.P.; FRANKLIN, I.R. **Major genes and QTL influencing wool production and quality: a review.** Genetics Selection Evolution. v.37, suplemento.1, p.S97–S107. 2005.

RAJAB, M. H., *et al.* **Performance of Three Tropical Hair Sheep Breeds.** Journal of Animal Science. v.70, p.3351-3359. 1992

RAYMOND, M.; ROUSSET, F. **GENEPOP (version 1.2): population genetics software for exact tests and ecumenism**. Journal of Heredity, v.86, p.248-249. 1995.

REGITANO, L.C.A., *et al.* **Protocolos de Biologia Molecular Aplicada à Produção Animal**. 1. ed. on-line. Embrapa Pecuária Sudeste, 2007.

RUANE, J. & SONNINO, A. **Marker-assisted selection as a tool for genetic improvement of crops, livestock, forestry and fish in developing countries: an overview of the issues**. In: Guimarães, E.P., *et al.* Marker-Assisted Selection: Current status and future perspectives in crops, livestock, forestry and fish. P.3-14. Roma: FAO, 2007.

SAIDI-MEHTAR, N., *et al.* **Sheep gene mapping by somatic cell hybridization**. Cytogenetic and Cell Genetics. v.25, p.200–210. 1979.

SARMENTO, J.L.R., *et al.* **Avaliação genética de características de crescimento de ovinos Santa Inês utilizando modelos de regressão aleatória**. Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia. v.58, n.1, p.68-77. 2006.

SAS Institute Inc., SAS® 9.1.2. Statistical Analysis System, Systems for Windows. SAS Institute Inc., Cary, NC 2004.

SAWALHA, R.M., *et al.* **Associations of polymorphisms of the ovine prion protein gene with growth, carcass and computerized tomography traits in Scottish Blackface lambs**. Journal of Animal Science. v. 85, p. 632-640. 2007.

SAYERS, G. *et al.* **Intron 1 of the interferon γ gene: Its role in nematode resistance in Suffolk and Texel sheep breeds**. Research in Veterinary Science. v. 79, p. 191-196. 2005.

SAYERS, G., SWEENEY, T. **Gastrointestinal nematode infection in sheep – a review of the alternatives to anthelmintics in parasite control**. Animal Health Research Reviews. v.6, n.2, p.159-171. 2005.

SCHWAIGER, F.W., *et al.* **An ovine major histocompatibility complex DRB1 allele is associated with low faecal egg counts following natural, predominantly *Ostertagia circumcincta* infection.** International Journal for Parasitology. v. 25, n. 7, p. 815-822. 1995.

SEGERS, K. *et al.* **Construction and characterization of an ovine BAC contig spanning the callipyge locus.** Animal Genetics. V.31, p352-359. 2000.

SHEEP QTL DATABASE. Disponível em: <<http://sphinx.vet.unimelb.edu.au/QTLdb/sheep.html>>. Acesso em: 25 de fevereiro de 2008.

SILVA, M.V.G.B., *et al.* **Genes do eixo somatotrófico e características de crescimento numa população F2 de bovinos.** Pesquisa Agropecuária Brasileira. V. 41, n.6, p.981-986. 2006.

SINDAN – **Sindicato Nacional das Indústrias de Produtos para Saúde Animal.** Disponível em <<http://www.sindan.org.br/sd/sindan/index.html>>. acesso em: 2 de dezembro de 2007.

SOUSA, J.E.R., *et al.* **Estimativas de efeitos genéticos direto e materno dos pesos e ganhos de peso do nascimento a desmama em ovinos Santa Inês.** In: V Simpósio da Sociedade Brasileira de Melhoramento Animal, Pirassununga, São Paulo. 2004.

STEAR, M.J. *et al.* **The dynamic influence of genetic variation on the susceptibility of sheep to gastrointestinal nematode infection.** Journal of Royal Society Interface. v.4, p.767-776. 2007.

STEAR, M.J. *et al.* **The influence of age on the variation among sheep in susceptibility to natural nematode infection.** Veterinary Parasitology. v.89, p.31-36. 2000.

STEAR, M.J., *et al.* **The relationships of birth weight, preweaning gain and postweaning gain with the bovine major histocompatibility system 1.** Journal of Animal Science. v.67, p.641-649. 1989.

STONE, R.T. *et al.* **A small-insert bovine genomic library highly enriched for microsatellite repeat sequences.** Mammalian Genome. v.6, p.714-724. 1995.

STONE, R.T., *et al.* **A primary screen of the bovine genome for quantitative trait *loci* affecting carcass and growth traits.** Journal of Animal Science. v. 77, n.6. 1999.

TABET-AOUL, K. *et al.* **Regional characterization of a hamster–sheep somatic cell hybrid panel.** Mammalian Genome v.11, p.37–40. 2000.

TAPIO, M. *et al.* **Sheep mitochondrial DNA variation in european, caucasian and central asian areas.** Molecular Biology and Evolution. v.23, n.9, p.1776-1783. 2006.

TREE OF LIFE web project. Disponível em <<http://www.tolweb.org/tree/>>. Acesso em: 26 de janeiro de 2008.

UENO, H.; GONÇALVES, P.C. **Manual para diagnóstico das helmintoses de ruminantes.** 4.ed. JICA, 166p. 1998.

VAN DER WERF, J.H.J. **Marker-assisted selection in sheep and goats.** In: Guimarães, E.P., *et al.* Marker-Assisted Selection: Current status and future perspectives in crops, livestock, forestry and fish. P.229-248. Roma: FAO, 2007.

VANIMISSETTI, H.B., *et al.* **Performance of hair sheep composite breeds: Resistance of lambs to *Haemonchus contortus*.** Journal of Animal Science. v. 82, p.595- 604. 2004.

VIANA, J.G.A.; SOUZA, R.S. **Comportamento dos preços dos produtos derivados da ovinocultura no Rio Grande do Sul no período de 1973 a 2005.** Ciência e Agrotecnologia. v.31, n.1, p.191-199. 2007.

VIEIRA, L.S. **Controle parasitário em pequenos ruminantes: método FAMACHA.** XI Seminário Nordestino de Pecuária - PECNORDESTE 2007. Fortaleza, CE. 2007.

VILLARROEL, A.B.S., *et al.* **Ganho de peso e rendimento de carcaça de cordeiros mestiços Texel e Santa Inês x SRD em sistema de manejo semi-intensivo.** Ciência e Agrotecnologia. v. 30, n. 5, p. 971-976. 2006.

WALLACE, D.S. *et al.* **The influence of dietary supplementation with urea on resilience and resistance to infection with *Haemonchus contortus*.** Parasitology. v.116, p. 67-72. 1998.

WALLER, P.J. **Anthelmintic resistance.** Veterinary Parasitology. v.72, p. 391-412. 1997.

WALLING, G.A., *et al.* **Mapping of quantitative trait *loci* for growth and carcass traits in commercial sheep populations.** Journal of Animal Science. v.82, p.2234-2245. 2004.

WILLIAMSON, J. F. *et al.* **Parasitism and production in fleece-weight-selected and control sheep.** New Zealand Journal of Agricultural Research. v.38, p.381-387. 1995.

ZAPATA, J.F.F., *et al.* **Estudos da qualidade da carne ovina do nordeste brasileiro: Propriedades físicas e sensoriais.** Ciência e Tecnologia de Alimentos v.20, n.2. 2000.