

O GENE DA PROLIFICIDADE EM OVINOS

Glenda Mônica Luna de HOLANDA^{1*}; Manoel ADRIÃO²; Aurea WISCHRAL³

RESUMO: A identificação de genes que influenciam na prolificidade de ovinos é abordada, ressaltando-se as mutações conhecidas e suas possíveis aplicações. As linhagens de ovelhas Booroola (FecB), Inverdale e Hanna (FecX) são discutidas, bem como a verificação destes marcadores em outras raças, nativas ou não. O entendimento desses fatores proporciona a abertura de um caminho promissor o qual, quando somado a outras medidas, poderá resultar em ganho de produtividade, além de possibilitar a investigação de outros fatores envolvidos na dinâmica folicular dessa espécie.

Termos para indexação: Booroola, Inverdale, Hanna, ovino, gene da prolificidade.

PROLIFICACY GENE IN OVINE

ABSTRACT: The genes' identification that influences sheep prolificacy is approached as a new perspective, emphasizing the known mutations and its possible applications. The Booroola (FecB), Inverdale and Hanna (FecX) sheep are discussed, as well as the presence of these genetic markers in the other breeds, being native or not. The genic mutations' detection, related with the sheep prolificacy, will be able to be an option when accompanied by programs of genetic improvement, carrying gain of productivity, besides enabling the investigation of other factors involved in the follicular dynamics of this species.

Index terms: Booroola, Inverdale, Hanna, ovine, prolificacy gene.

INTRODUÇÃO

Os pequenos ruminantes ingressaram no Brasil com os colonizadores e, ao longo dos anos, sofreram um processo de seleção natural, adaptando-se às condições adversas do meio. Na atualidade, a ovinocultura constitui uma importante atividade sócio-econômica e no Nordeste brasileiro há um rebanho diversificado, que vai desde a criação para subsistência do pequeno produtor até às criações industriais com animais selecionados e altamente especializados. Destacam-se, entre as raças nativas, a Cariri e a Barriga Negra, além de outras importadas como a Santa Inês e Morada

Nova, mas que também já se encontram adaptadas. Contudo, apesar da adaptação, a ovinocultura brasileira ainda apresenta baixos índices de produtividade (SILVA et al., 1993).

Embora exista o reconhecimento do valor sócio-econômico da ovinocultura para o Nordeste brasileiro, a maior parte dos animais criados nesta região apresenta baixos índices de desempenho reprodutivo e produtivo, com peso vivo de 8 kg aos 100 dias, peso médio da carcaça de 10 kg em machos com 1 ano, 80% de taxa de partos ao ano por matriz e prolificidade de 1-3 crias por parto (BNB, 1999).

O crescimento constante dessa explo-

¹ Médica Veterinária, Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Ciência Veterinária. Universidade Federal Rural de Pernambuco - UFRPE. Rua D. Manoel de Medeiros, s/n. Dois Irmãos. Recife-PE. E-mail: gluna@hotmail.com.br *

Autor para correspondência.

² Médico Veterinário, Prof. Adjunto – Depto. de Morfologia e Fisiologia Animal - UFRPE

³ Médica Veterinária, Profa. Adjunta – Depto de Medicina Veterinária - UFRPE

ração, para o mercado interno e externo, está transformando a estrutura dos sistemas produtivos. Nesse aspecto, a grande competição comercial impulsiona a incessante busca de conhecimentos tecnológicos direcionados para o aumento da produtividade desses rebanhos. Tal exigência coloca os aspectos reprodutivos em lugar de destaque, e a prolificidade passa a ser um dos fatores de grande importância nos programas de melhoramento e seleção de animais dessa cultura.

A existência de algumas linhagens de ovinos com alta prolificidade, as quais apresentam mutações em genes específicos, levanta o questionamento de que outras raças prolíficas possam apresentar uma proximidade genética, até então desconhecida. Essa constatação poderá criar a possibilidade de identificação de linhagens brasileiras portadoras dessa característica, o que abre novos caminhos para pesquisas e a utilização efetiva deste conhecimento poderá colocar a ovinocultura brasileira, de forma competitiva, nesse emergente segmento da economia.

Esta revisão foi realizada com o objetivo de tecer considerações sobre o **Gene da Prolificidade** em ovinos, as suas correlações com o processo de ovulação e possíveis aplicações em programas de seleção genética nessa espécie.

Os folículos e a ovulação

O número de folículos que entram no processo de ovulação, em mamíferos, é determinado por um complexo de sinais endócrinos, entre a hipófise e o ovário, e por meio de sinais parácrinos, dentro dos folículos ovarianos, entre o ovócito e suas células somáticas adjacentes (MACNATTY, et al., 2001). Durante um ciclo estral, muitos folículos são recrutados e iniciam o crescimento, porém não são todos que serão liberados, apenas um número de folículos característico da espécie chegará ao estágio pré-ovulatório, enquanto outros sofrerão atresia. Embora a seleção do folículo dominante não garanta a ovulação, supõe-se que

ela seja definida em função do número de células da granulosa no folículo, com alto índice mitótico e capacidade de aromatizar andrógenos, já que folículos com poucas células da granulosa produzem menos esteróides, com baixa concentração de estradiol e alta de andrógeno no fluido folicular. O folículo dominante é aquele que provavelmente ovulará e já é definido 1 semana antes. O seu crescimento até a fase pré-ovulatória dá-se pela ação de vários fatores de crescimento que influenciam o desenvolvimento das células da granulosa. Estes fatores foram caracterizados como: fator transformador do crescimento a (TGFA, *transforming growth factor a*) (LOBB e DORRINGTON, 1992), fator de crescimento tipo insulina I (IGF-I, *insulin-like growth factor I*), TGFb1 e interleucina I (IL-1, *interleucin I*) (ADASHI, 1996).

Na família dos TGF-b, são conhecidos dois fatores que atuam no crescimento folicular, quais sejam: o fator de crescimento e diferenciação - 9 (*Growth Differentiation Factor - 9 - GDF-9*) e a proteína morfogenética do osso-15 (*Bone Morphogenetic Protein - BMP-15*), ambos são produzidos pelo próprio ovócito e têm a célula da granulosa como alvo (FORTUNE, 2003).

Uma forma de estudar os fatores que regulam o número de ovulações passou a ser observado em 2001, com os experimentos realizados por McNatty e colaboradores, que buscaram mutações que influenciavam o fenótipo alvo (*Single Nucleotide Polymorphism - SNP*) e, neste contexto, os ovinos têm sido um excelente modelo para essa nova perspectiva na reprodução.

O gene Booroola

A Seleção Assistida por Marcador (*Marker Assisted Selection - MAS*) e a introgressão genética são tecnologias aplicadas em programas para seleção de rebanhos. Os *loci* para características quantitativas (QTL), por exemplo, têm sido detectados em rebanhos comerciais de bovinos, suínos e ovinos. Em particular nas ovelhas, um QTL foi descrito para a fecundidade (MONTGO-

MERY et al., 1993). Os marcadores genéticos podem ser usados para identificação de regiões específicas de cromossomos onde os genes que afetam as características quantitativas estão localizados. A MAS emprega informações sobre essas regiões nos programas de seleção de rebanhos para identificar indivíduos que possuam combinações favoráveis (desejadas) de QTL. Os marcadores usados nos programas MAS estão geralmente associados aos QTL (DAVIS e DeNISE, 1998). A localização desses genes conhecidos é mais fácil porque a sua presença ou ausência está intimamente associada à informação do marcador. Os estudos sobre a detecção de QTL por meio de marcador são baseados na segregação de indivíduos heterozigotos.

A base para esse estudo foi um programa de cruzamento realizado em 1952 pelos irmãos Sears, australianos, que selecionaram um rebanho ovino prolífico, a partir de anotações sobre o tamanho da ninhada de ovelhas da raça Merino, gerando a linhagem Booroola com alta prolificidade. Essa característica foi estudada por pesquisadores do Instituto de Pesquisa CSIRO (*Commonwealth Scientific and Industrial Research Organization*), que descreveram um dos primeiros exemplos de aplicação prática dos conhecimentos do mapeamento genético em ovinos, identificando o Gene Booroola no cromossoma 6 (MONTGOMERY et al., 2001). A partir desse ponto, foram possíveis estudos relativos à detecção dessas mutações aplicados a trabalhos de seleção assistida, bem como aos reflexos dessa característica hereditária sobre os padrões fisiológicos ligados à fertilidade.

A continuidade de introgressão da prolificidade, em esquemas de cruzamentos empregando esta característica fenotípica, gerou o questionamento se o aumento do número de crias por parto das linhagens de alta prolificidade é resultante do acúmulo gradual de ovelhas que carregam uma cópia do principal gene da prolificidade (DANKO, 2003).

Há três linhagens de ovelhas prolíficas, denominadas de Inverdale, Hanna e

Booroola, nas quais foi mapeada uma herança mutante na região do cromossomo X (Inverdale, Hanna; FecX) ou no cromossomo 6 (Booroola - FecB). Nesses cromossomos foi identificado um ponto de mutação no gene da proteína morfogenética do osso (BMP), relativo à superfamília do fator transformador de crescimento beta (TGF- β) ou seus receptores (MCNATTY et al., 2001).

Estudos relativos aos modelos de herança para número de ovulação e tamanho de ninhada em rebanhos prolíficos têm mostrado que os principais genes para a prolificidade são segregados em ovelhas Booroola (FecB) (DAVIS et al., 1982; PIPER e BINDON, 1985) e Inverdale (FecX) (DAVIS et al., 1991). Há evidências de que muitas outras linhagens de ovelhas prolíficas têm segregado estes genes principais. Essas linhagens incluem ovelhas Cambridge (FecC) (HANRAHAN e OWEN., 1985), Thoka (FecI) (JONMUNDSSON e ADALSTEINSSON, 1985), Javanês (FecJ) (BRADFORD et al., 1986), Oikuska (RADOMSKA et al. 1988), Belclare (HANRAHAN, 1991), Lacune (BODIN et al., 1998), Woodlands (FecX2) (DAVIS, et al., 2001) e Han da cauda curta (CHU et al., 2007).

O número de ovulações, em mamíferos, depende de um conjunto de fatores genéticos e ambientais, mas especialmente depende da linhagem familiar. A raça de ovino Merino australiana, Booroola, como mencionado anteriormente, é uma das linhagens prolíficas caracterizada por excepcional fertilidade.

O gene Booroola (FecB) existe em um único locus autossômico do cromossomo 6 que é análogo ao cromossomo 4 humano, sendo o maior gene da prolificidade identificado em ovinos, resultante de uma mutação no receptor BMP-1B (WILSON et al., 2001).

A mutação do FecB foi encontrada no domínio altamente conservado do sinalizador intracelular serina treonina quinase do receptor BMP-1B presente nos oócitos, em folículos primordiais e pré-antrais e nas células da granulosa dos folículos nos estágios primário e de crescimento, bem como

no corpo lúteo. Estudos destas mutações demonstram que o ovócito tem um papel ativo com respeito às células somáticas adjacentes durante o desenvolvimento folicular e suportam a hipótese que o ovócito tem uma influência significativa no número de folículos que chegam à ovulação (MULSANT et al., 2001).

O FecB é um gene dominante com amplo efeito na taxa ovulatória. Piper et al. (1985) concluíram que o efeito do FecB era aditivo para a ovulação, sendo que duas cópias de FecB aumentam o número de ovulações em cerca de 1,6. No entanto, um modelo multiplicativo foi mais adequado aos dados de Davis et al. (1999) em que cada cópia aumenta o número de ovulações em 90%. Animais com uma cópia da mutação têm entre três e quatro ovulações, enquanto aqueles com duas cópias têm algo em torno de cinco a 14 (MCNATTY et al., 2001). Há também correlação entre a presença dessa mutação e uma reduzida taxa de atresia folicular (GONZÁLEZ-BULNES et al., 2004).

As ovelhas que carregam o gene Booroola têm maior número de ovulação, porque mobilizam maior número de folículos primordiais para a ovulação ou porque têm um menor número de atresia. Os estudos da dinâmica folicular, em fêmeas que carregavam, ou não, o gene da prolificidade, demonstraram que o número de folículos em desenvolvimento nas fêmeas de idade mais avançada, de ambos os genótipos, era similar ao número encontrado em ovelhas mais jovens, sugerindo que a maior taxa de ovulação em fêmeas com a mutação Booroola está relacionada a uma menor taxa de atresia (GONZÁLEZ-BULNES et al., 2004).

Os estudos de Xia et al. (2003) apontaram que a concentração de folistatina não é regulada pelo gene Booroola (FecB). Contudo, o mesmo parece afetar efetivamente tanto a progesterona quanto o FSH, durante o ciclo estral e ao longo da prenhez, sugerindo que a BMP exerça um importante papel na regulação de ambos os hormônios. Campbell et al. (2003) evidenciaram, em

experimentos *in vivo*, que esse gene atua nas gônadas femininas aumentando a sensibilidade para os estímulos gonadotróficos.

A mutação Booroola exerce ação principalmente no ovário, ao invés de alterar a secreção de gonadotrofina. Desse modo, os receptores da BMP parecem envolvidos com a regulação parácrina da ação do FSH. Se a mutação estiver causando uma redução nos receptores da BMP-1B, isso pode resultar em uma inibição da diferenciação folicular. Portanto, as pesquisas nessa área deverão concentrar-se na elucidação das ligações naturais para BMP-1B em diferentes estágios de desenvolvimento folicular (SOUZA et al., 2003).

O gene Inverdale

A linhagem Inverdale, também prolífica, foi gerada a partir de uma família de ovinos da raça Romney. Essa linhagem descendeu de uma ovelha com histórico de 33 crias em 11 partos (DAVIS et al., 1995). Posteriormente, estudos de segregação em filhos e netos dos carregadores desse gene demonstraram que o locus foi carregado no cromossomo X, denominado de locus da fecundidade Inverdale (FecX) (DAVIS et al., 1991, 1995). No entanto, cruzamentos de carneiros portadores de uma cópia do gene (IY) com fêmeas heterozigotas (I+) demonstraram que as filhas homozigotas (II) possuíam ovários estriados e não funcionais e as filhas heterozigotas apresentavam uma ovulação a mais do que as fêmeas não portadoras da mutação (DAVIS et al., 1992).

Nas ovelhas Inverdale, a prolificidade é resultante de uma mutação no gene da proteína morfogenética do osso 15 (BMP-15), que está localizado no cromossomo X (GALLOWAY et al., 2000). A proteína BMP-15 é um fator de crescimento e um membro da superfamília TGF β que é expresso especificamente em oócitos, regulando a proliferação das células da granulosa e sua diferenciação, promovendo mitoses celulares, suprimindo a expressão do receptor para o hormônio foliculo estimulante

(FSH), e estimulando os fatores ligados à expressão, todos exercendo um papel importante na fertilidade em mamíferos (OTSUKA et al., 2001). A mutação FecX (Q239Ter) no gene BMP-15 foi associada com um aumento na taxa de ovulação como também à esterilidade em ovelhas Cambridge e Belclare (HANRAHAN et al., 2004), dependendo de estar em hetero ou homozigose.

As proteínas desta superfamília são multifuncionais e regulam o crescimento e a diferenciação de vários tipos de células, tomando papel crítico na fertilidade dos mamíferos, através dos fatores de crescimento como o Fator da diferenciação do crescimento (*Growth Differentiation factor 9 - GDF 9*), localizado nos oócitos, e BMP com receptores expressos nos ovários (WILSON et al., 2001).

Nas ovelhas Inverdale e Hanna, foram identificados pontos separados de mutação no gene BMP-15, correspondendo a sítios na região de codificação do peptídeo maturo do fator de crescimento BMP-15 (também conhecido como fator 9B da diferenciação do crescimento; GDF-9B) (BODENSTEINER et al., 2000).

A expressão do gene BMP-15 foi localizada exclusivamente nos ovócitos do estágio primário do desenvolvimento folicular. Há um completo bloqueio do desenvolvimento folicular normal em fêmeas que portam duas cópias da mutação Inverdale (II), duas da mutação Hanna (HH), ou uma cópia de cada mutação (HI). Índices aumentados de ovulação são encontrados em fêmeas com somente uma cópia de cada mutação (I+ ou H+) (DAVIS et al., 1992).

Essas descobertas tornaram possível o uso de testes de DNA para determinar se as outras linhagens de ovelhas prolíferas carregam mutações sem a necessidade de informações referentes ao pedigree (MONTGOMERY et al., 1993; GALLOWAY et al., 1999; DAVIS, 2001).

Outras linhagens prolíficas

A linhagem australiana Merino é reconhecida como muito prolífica e nessa já

foi identificada a presença do gene Booroola, enquanto que na linhagem Romney, também prolífica, foi encontrado o gene Inverdale (FecX) (MULSANT et al., 2001; GALLOWAY et al., 2002). Contudo, há outras raças resultantes de diversos cruzamentos, e também as nativas, que apresentam alta prolificidade e, no entanto, não se conhece a sua característica genética. Também é desconhecido o distanciamento genético que estes animais apresentam daqueles altamente prolíficos, que sabidamente possuem genes mutantes FecX ou FecB, e a correlação desses fatores com a dinâmica folicular. Sendo esse um dos pontos em aberto para a realização de mais pesquisas nessa área.

Nimbkar et al. (2002), na Índia, citaram a realização de um programa de melhoramento genético em ovinos, da raça Deccani, fazendo uso de testes para o gene FecB, demonstrando a possibilidade da aplicação prática desse conhecimento, em programas de seleção, para incrementar a fertilidade em rebanhos nativos.

Na China, foi realizado um programa de melhoramento para ovelhas Han e Hu da cauda curta, baseado em estudos de identificação de receptores da BMP-1B, a qual determina a fecundidade em ovelhas Booroola Merino. Foi demonstrada a aplicabilidade da MAS com relação à prolificidade, quando constatada a correlação da identificação da BMP-1B à característica de maior número de crias por parto destas ovelhas (YAN-YADONG et al., 2005).

Vale ressaltar que a MAS está relacionada com a idéia da possível existência de genes com efeitos significativos sobre a expressão de determinada característica e que podem ser explorados no processo de seleção. Alguns desses genes podem ter um efeito mais acentuado sobre a característica em questão (VAN DER WERF, 2006).

Chu et al. (2007) avaliaram o efeito combinado de dois genes da prolificidade, BMP-15 (encontrado em ovelhas Inverdale, Hanna, Belclare, Cambridge e Lacune, Han e Hu da cauda curta) e BMP-1B (encontra-

do em ovelhas Booroola Merino). Eles demonstraram que as ovelhas nativas, Han da cauda curta, as quais carregavam mutações em genes BMP-1B (Booroola) e BMP-15 (Inverdale) apresentaram maior número de crias por parto, do que aquelas com apenas uma das mutações.

Zhong-Fagang et al. (2004) estudaram o gene BMP-1B nas ovelhas Merino e Hu-Yang chinesas, inferindo que esse gene também é o principal fator que controla a fecundidade nessas raças, podendo ser empregado como marcador genético para prolificidade.

Outro estudo aplicado foi o de Arnyasi et al. (2004), no qual avaliaram um programa de cruzamento húngaro empregando ovelhas Booroola e raças nativas. Os autores constataram que houve introgressão do alelo FecB e que este estava relacionado a um aumento na taxa de ovulação dos animais resultantes dos cruzamentos.

No Brasil, Castro et al. (2006) caracterizaram um novo SNP no GDF-9, na raça Santa Inês e consideraram que o polimorfismo do SNP 1034 observado pode estar relacionado à alta frequência de ovulação, característica dessa raça.

Aplicabilidade

Uma vez identificados os genes da prolificidade Booroola e Inverdale, os mesmos poderão ser usados, junto aos dados de fenótipo e pedigree, para oferecer melhores estimativas quanto ao valor do cruzamento de ovinos. Na teoria, os genes mapeados podem ser empregados como marcadores genéticos do DNA, mas essa perspectiva não é praticada em ovelhas. Os maiores benefícios de se incorporar esses genes identificados nos programas de cruzamento são para as características mais difíceis de melhorar. Especialmente, quando uma alta fração da variação genética é explicada pelos genes já conhecidos. Daí a importância dos testes de DNA combinados às técnicas reprodutivas, no sentido de reduzir o intervalo entre gerações e, conseqüentemente, au-

mentar o ganho genético animal (GODDARD, 2002).

Tecnologias, tais como as de marcadores genéticos, identificação de parentesco e introgressão genética, podem ser aplicadas em programas de seleção de criações. Mapas genéticos estão disponíveis para bovinos, suínos e ovinos. Eles proporcionam uma base genética para o desenvolvimento de programas de seleção assistida (DAVIS e DeNISE, 1998)

Percebe-se que apesar de ainda haver a necessidade de mais estudos quanto à elucidação da relação do FecB e os seus efeitos benéficos na caracterização gênica para a prolificidade, a sua determinação, por si, já encontra possibilidade de aplicação, pois representa, de fato, uma ferramenta para marcação genética de fêmeas mais prolíficas.

A mortalidade em partos de múltiplas crias é usualmente maior do que em partos de crias únicas, por razões que incluem o baixo peso neonatal (SMITH, 1977; FOGARTY et al., 2000) e um elevado risco de baixa aptidão materna (DWYER e LAWRENCE, 2005). Considera-se ainda que as mães e crias de partos múltiplos sofrerão maior risco de privação nutricional do que suas companheiras de partos simples, a menos que o manejo seja individualizado (ROBINSON et al., 1999). Deve ser considerado ainda o aspecto de que restrições durante o período de desenvolvimento intra-uterino implicam em redução da sobrevivência neonatal e esta ainda é a maior preocupação na produção dos animais domésticos (Wu et al., 2006). Desse modo, infere-se que o ganho genético efetivo de programas de seleção envolvendo MAS para a prolificidade, deve ser precedido de melhorias nas condições de manejo nutricional e sanitário das ovelhas e de suas crias.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embora existam muitas lacunas a investigar, a aplicação dos resultados de experimentos, nessa área, já é realidade. Portanto, é importante o surgimento de linhas de

pesquisas brasileiras para atuarem em sintonia com essa realidade.

A detecção de mutações gênicas, relacionadas com a prolificidade, em ovinos de raças nativas, poderá ser uma alternativa a ser somada aos programas de melhoramento genético, levando a um ganho em produtividade das mesmas, além de possibilitar a investigação de outros fatores envolvidos na dinâmica folicular dessa espécie.

É necessário enfatizar, ainda, que rebanhos ovinos nos quais venha a ser introduzida a MAS para a prolificidade, devem estar em sintonia com cuidados específicos para suporte e instalação desse programa. Nesse aspecto, o manejo adequado deve ser visto como fator preponderante para o sucesso e aplicabilidade do conhecimento aqui exposto.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADASHI, E.Y. The ovarian follicle: life cycle of a pelvic clock. In: ADASHI, E.Y.; ROCK, J.A.; ROSENWAKS, Z. **Reproduction endocrinology, surgery and technology**, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, v.1, p. 212-234, 1996.
- ARNYASI, M.; ZSOLNAI, A.; KOMLOSI, I. et al. Case study of a Hungarian breeding programme using imported Booroola rams. **Archiv für Tierzucht**, Dummerstorf, v. 27, n. 4, p. 359-366, 2004.
- BNB Relatório Social Banco do Nordeste do Brasil In: I WORKSHOP SOBRE APRINOS E OVINOS TROPICAIS. BNB, Fortaleza, p. 20-23, 1998.
- BODENSTEINER, K.J.; MCNATTY, K.P.; CLAY, C.M. et al. Expression of growth and differentiation factor-9 in the ovaries of fetal sheep homozygous or heterozygous for the Inverdale prolificacy gene (FecX¹). **Biology of Reproduction**, Champaign, v.62, n.6, p.1479-85, 2000.
- BODIN, L.; ELSEN, J.M.; POIVERY, J. P. et al. Hyper-prolificacy in the French Lacaune sheep breed. **Proceedings of the World Congress on Genetic Applied to Livestock Production**, Armidale, v.27, n.1, p.11-14, 1998.
- BRADFORD, G.E.; QUIRKE, J.F.; SINTORIOUS, P. et al. Reproduction in Javanese sheep - evidence for a gene with large effect on ovulation rate and litter size. **Journal of Animal Science**, Champaign, v.63, n.2, p.418-431, 1986.
- CAMPBELL, B. K.; BAIRD, D. T.; SOUZA, C. J. H. et al. The FecB (Booroola) gene acts at the ovary: in vivo evidence. **Reproduction**, Cambridge, v.126, n.1, p.101-11, 2003.
- CASTRO, E. A.; LOPEZ, I. M. R.; LIMA, A. et al. Characterization of a new SNP in the Growth and Differentiation Factor 9 (GDF-9) gene, specific for the Brazilian Santa Inês sheep. In: **8th World Congress on Genetics Applied to Livestock Production**, Belo Horizonte, Brasil, agosto, 2006 p.13-18, 2006.
- CHU, M. X.; LIU, Z. H.; JIAO, C. L. et al. Mutations in BMPR-1B and BMP-15 genes are associated with litter size in Small Tailed Han Sheep (*Ovis aires*). **Journal of Animal Science**, Champaign, v.85, n.3, p.598-603, 2007.
- DANKÓ, G. N. Some Practical and Biotechnological Methods for Improving Reproduction Traits in Sheep. **Comunicado Técnico on line**, v.11, p. 1-6, Abril. 2003. Acesso em: 09/03/2007. disponível em: <<http://www.date.hu/acta-agraria/2003>>.
- DAVIS, G. H.; DeNISE, S. K. The impact of genetic markers on selection. **Journal of Animal Science**, Champaign, v. 76, p. 2331-2339, 1998.
- DAVIS, G. H.; DODDS, K.G.; BRUCE, G.D. Combined effect of the Inverdale and Booroola prolificacy genes on ovulation rate in sheep. **Proceedings of the Association for the Advancement of Animal Breeding and Genetics**. Mandurah, v.13, p.74-77, 1999.
- DAVIS G.H.; DODDS, K.G.; WHEELER R. et al. Evidence that an imprinted gene on the X chromosome increases ovulation rate in sheep. **Biology of Reproduction**, Champaign, v.64, p.216-221, 2001.
- DAVIS, G.H.; McEWAN, J.C.; FENNESSY, P.F. et al. Evidence for the presence of a major gene

- influencing ovulation rate on the X-chromosome of sheep. **Biology of Reproduction**, Champaign, v.44, n.4, p.620-624, 1991.
- DAVIS, G.H.; McEWAN, J.C.; FENNESSY, P.F. et al. Infertility due to bilateral ovarian hypoplasia in sheep homozygous (FecX¹) for the inverdale prolificacy gene located on the X-chromosome. **Biology of Reproduction**, Champaign, v. 46, n.4, p. 636-40, 1992.
- DAVIS, G.H.; McEWAN, J.C.; FENNESSY, P.F. et al. Discovery of the Inverdale gene (FecX). **Proceedings of the New Zealand Society of Animal Production**. Mosgiel, v. 55, p. 289-290, 1995.
- DAVIS, G.H.; MONTGOMERY, G.W.; ALLISON, A.J. et al. Segregation of a major gene influencing fecundity in progeny of Booroola sheep. **New Zealand Journal of Agricultural Research**, Wellington, v.25, n.4, p. 525-529, 1982.
- DWYER, C. M., LAWRENCE, A. B. A review of the behavioural and physiological adaptations of hill and lowland breeds of sheep that favour lamb survival. **Applied Animal Behaviour Science**, v.92, p. 235-260, 2005.
- FOGARTY, N. M.; HOPKINS, D. L.; VAN DE VEN, R. Lamb production from diverse genotypes. Lamb growth and survival and ewe performance. **Animal Science**, Haddington, v.70, p. 135-145, 2000.
- FORTUNE, J. E. The early stages of follicular development: activation of primordial follicles and growth of pre-antral follicles. **Animal Reproduction Science**, v. 78, n.3-4, p. 135-163, 2003.
- GALLOWAY, S. M.; CAMBRIDGE, L. M.; HENRY, H. M. et al. genetic test to identify carries of the ovine Inverdale fecundity gene. **Proceedings of the New Zealand Society of Animal Production**, v.59, p. 114-116, 1999.
- GALLOWAY, S.M.; GREGAN, S.M.; WILSON, T. et al. BMP15 mutations and ovarian function. **Molecular and Cellular Endocrinology**, Oxford, v. 191, n.1, p. 15-8, 2002.
- GALLOWAY, S.M.; MCNATTY, K.P.; CAMBRIDGE, L. M. et al. Mutations in an oocyte-derived growth factor gene (BMP15) cause increased ovulation rate and infertility in a dosage-sensitive manner. **Nature Genetics**, New York, v.25, n.3, p.279-283, 2000.
- GODDARD, M. E. Breeding wool sheep for the 21st century. **Wool Technology and Sheep Breeding**, Christchurch, v. 50, n. 3, p. 349-58, 2002.
- GONZÁLES-BULNES, A.; SOUZA, C.J.; CAMPBELL, B. K. et al. Effect of ageing on hormone secretion and follicular dynamics in sheep with and without the Booroola gene. **Endocrinology**, Bethesda, v. 145, n. 6, p. 2858-2864, 2004.
- HANRAHAN, J. P. Evidence for single gene effects on ovulation rate in the Cambridge and Belclare breeds. In: ELSEN, J. M.; BODIN, L.; THIMONIER, J. (EDS), **Major genes for Reproduction in Sheep, 2nd International Workshop**, Les Colloques, Paris: INRA; n. 57, p. 93-102, 1991.
- HANRAHAN, J.P.; GREGAN, S. M.; MULSANT, P. et al. Mutations in the genes for oocyte-derived growth factors GDF9 and GDF15 are associated with both increased ovulation rate and sterility in Cambridge and Belclare sheep (Ovis Aires). **Biology of Reproduction**, Champaign, v. 70, n. 4, p. 900-909, 2004.
- HANRAHAN, J. P.; OWEN, J. B. Variation and repeatability of ovulation rate in Cambridge ewes. **Animal Production**, Bletchley, v. 40, p. 529, 1985.
- HUNTER, M.G.; ROBINSON, R.S.; MANN, G. E.; et al. Endocrine and paracrine control of follicular development and ovulation rate in farm species. **Animal Reproduction Science**, Amsterdam, v. 82, n. 83, p. 461-477, 2004.
- JONMUNDSSON, J. V.; ADALSTEINSSON, S et al. Single genes for fecundity in Ice-landic sheep. In: LAND, R.B.; ROBINSON, D.W. (eds.), **Genetics of Reproduction in Sheep**. London: Butterworths, 1985. p. 159-168, 427p.
- LOBB, D. K.; DORRINGTON, J. Intraovarian regulation of follicular development. **Animal Reproduction Science**, Amsterdam, v. 28, p. 343-354, 1992.
- MCNATTY, K.P.; JUENGEL, J.L.; WILSON, T. et al. Genetic mutations influencing ovulation rate in sheep. **Reproduction, Fertility and Development**, Melbourne, v. 13, n.7-8, p. 549-55, 2001.
- MONTGOMERY, G.W.; CAWFORD, A. M.; PENTY, J. M. et al. The ovine Booroola fecundity gene (FecB) is linked to markers from a region

- of human chromosome 4q. **Nature Genetics**, New York, v.4, n.4, p. 410-414, 1993.
- MONTGOMERY, G.W.; GALLOWAY, S.M.; DAVIS, G.H. et al. "Genes controlling ovulation rate in sheep". **Reproduction**, Cambridge, v. 6, n. 121, p. 843-852, 2001.
- MULSANT, P.; LECERF, F.; FABRE, S. et al. Mutation in bone morphogenetic protein receptor-IB is associated with increased ovulation rate in Booroola Merino ewes. In: **Proceedings of The National Academy of Sciences of The United States of America**, Washington, v. 98, n.9, p. 5104-5109, 2001.
- NIMBKAR, C.; GHALSASI, P. M.; WALKDEN-BROWN, S. W. et al. Breeding program for the genetic improvement os Deccani sheep of Maharashtra, In: **Proceedings of the 7th world congress on Genetics Applied to Livestock Production**, Montpellier, France, 2002. sessão V, v.25, p. 1-4, 2002.
- OTSUKA, F.; YAMAMOTO, S.; ERICKSON, G. F. et al. Bone morphogenetic protein-15 inhibits follicle-stimulating hormone (FSH) action by suppressing FSH receptor expression. **Journal of Biological Chemistry**, Bethesda, v. 276, n.14, p. 11387-11392, 2001.
- PIPER, L.R.; BINDON, B. M. The Booroola Merino and the performance of medium non-Peppin crosses at Armindale. In: PIPPER, L.R.; BINDON, B. M.; NETHERY, R. D. (eds.), **The Booroola Merino**. Melbourne: CSIRO. 1982. p. 9-19.
- PIPER, L. R.; BINDON, B. M.; DAVIS, G. H. The single gene inheritance of the high litter size of the Booroola Merino. In: LAND, R.B.; ROBINSON, D.W. (eds.), **Genetics of Reproduction in Sheep**. London: Butterworths. 1985, 427p.
- RADOMSKA, M. .J.; MARTYNIUK, E.; KLEWIEC, J. et al. Inheritance of high prolificacy of the Olkuska sheep (preliminary results). **Journal of Agricultural Science**, Finlândia, v. 60, p. 597-598, 1988.
- ROBINSON, J.J., SINCLAIR, K.D., MCEVOY, T.G., Nutritional effects on foetal growth. **Animal Science**, Haddington, v.68, p. 315-331, 1999.
- SILVA, F.L.R.; FIGUEIREDO, E. A. P.; SIMPLÍCIO, A. A. Parâmetros de conforto genéticos e fenotípicos para pesos de caprinos nativos e exóticos criados no Nordeste do Brasil, na fase de crescimento. **Revista da Sociedade Brasileira de Zootecnia**, Viçosa, v.22, n.2. p. 350-359. 1993.
- SMITH, G.M. Factors affecting birth weight, dystocia and preweaning survival in sheep. **Journal of Animal Science**, Champaign, v. 44, n.5, p. 745-753, 1997.
- SOUZA, C. J. H.; CAMPBELL, B. K.; MCNEILLY, A. S. et al. Bone morfogenetic proteins and folliculogenesis: lessons from the Booroola mutation. Reproduction in domestic ruminants. In: **V Proceedings of the sixth International Symposium on Reproduction in Domestic Ruminants**. Crieff Scotland, UK. 2003. p. 361-370.
- WILSON, T.; WU, X.Y.; JUENGEL, J. L.; ROSS, J. K. et al. Highly prolific Booroola sheep have a mutation in the intracellular Kinase domain of bone morphogenetic protein IB receptor (ALK-6) that is expressed in both oocytes and granulose cells. **Biology of Reproduction**, Champaign, v. 64, n.4, p. 1225-35, 2001.
- WU, G.; BAZER, F. W.; WALLACE, J. M. et al. BOARD-INVITED REVIEW: Intrauterine growth retardation: Implications for animal sciences. **Journal of Animal Science**, Champaign, v. 84, p. 2316-2337, 2006.
- VAN DER WERF, J. Seleção assistida por marcador. In: KINGHORN et al. **Melhoramento Animal: Uso de Novas Tecnologias**, Capítulo 9. Piracicaba: FEALQ, 2006.
- XIA, Y.; O'SHEA, T.; MURISON, R. et al. Concentrations of progesterone, follistatin, and follicle-stimulating hormone in peripheral plasma across the estrous cycle and pregnancy in merino ewes that are homozygous or noncarriers of the Booroola gene. **Biology of Reproduction**, Madison, v. 69, n. 3, p. 1079-84, 2003.
- YAN-YADONG; CHU-MINGXING; ZENG-YONGQING et al. Study on bone morphogenetic protein receptor IB as a candidate gene for prolificacy in Small Tail Han sheep and Hu sheep. **Journal of Agricultural Biotechnology**, Beijing, v. 13 n. 1, p. 66-71, 2005.
- ZHONG-FAGANG; WANG-XINHUA; LIU-SHOUREN et al. Studies of BMPR-IB and BMP15 as candidate genes for fecundity in Merino and Hu-Yang sheep from China. **Animal Biotechnology Bulletin**, Haidian, v.9, n. 1, p. 139-45, 2004.