

**UNIVERSIDADE DE SANTO AMARO  
GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA**

**MILANDE DE FREITAS LEITE**

**O gene Pmel e seus efeitos na pelagem de cães pastores**

**TRABALHO DE CONCLUSÃO DE  
CURSO**

**São Paulo**

**2022**

MILANDE DE FREITAS LEITE

**O gene Pmel e seus efeitos na pelagem de cães pastores**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Biomedicina da Universidade Santo Amaro - UNISA, como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel de Biomedicina

Orientador: Me. Rafaella Sávia Monteiro

**São Paulo**

**2022**

L554g Leite, Milande de Freitas.

O gene Pmel e seus efeitos na pelagem de cães pastores /  
Milande de Freitas Leite. — São Paulo, 2022.

43 p.: il., color.

Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Biomedicina)  
— Universidade Santo Amaro, 2022.

Orientadora: Me. Rafaella Sávia Monteiro.

1. Cães. 2. Domesticação. 3. Genes. 4. Pelo animal. 5.  
Aconselhamento genético I. Monteiro, Rafaella Sávia, orient. II.  
Universidade Santo Amaro. III. Título.

**Milande de Freitas Leite**

**O gene Pmel e seus efeitos na pelagem de cães pastores**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Biomedicina da Universidade Santo Amaro-UNISA, como requisito parcial para obtenção do título Bacharel em Biomedicina.

Orientadora: Me. Rafaella Sávia Monteiro

São Paulo, 05 de dezembro de 2022.

**BANCA EXAMINADORA**

\_\_\_\_\_  
Me. Rafaella Sávia Monteiro

\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Luiz Henrique Nali

Unisa

\_\_\_\_\_  
Dra. Natalie Lekevicius Costardi

Conceito Final: \_\_\_\_\_

Dedico esse trabalho a mim mesma por nunca ter desistido, embora os empencilhos tenham sido enormes.

À Deus, meu São Miguel e minha mãe Iemanjá que nunca me desampararam.

À meus pais que são a razão de tudo, que sempre me apoiaram e acreditaram em mim e à minha família que sempre torceram pelo o meu melhor.

## Agradecimentos

Agradeço à Deus, meu São Miguel e a minha mãe Iemanjá por nunca me desampararem.

Agradeço imensamente aos meus pais que nunca deixaram de acreditar e investir em mim mesmo com todas as dificuldades que a vida os trouxe. É por vocês, é por cada batalha que enfrentaram e enfrentam por mim.

Agradeço a minha segunda família: Tia Kuka, tio Paulo e Pepê, amo vocês. Obrigado por todo apoio que vocês sempre me deram.

Agradeço ao meu irmão simplesmente por ele ser ele e por estar presente de alguma forma, seja me irritando ou ajudando.

Agradeço ao meu tio que Deus levou. Você esteve presente na minha formatura da escola, e estará, de alguma forma, presente na apresentação desse trabalho. Pra você, todo o meu muito obrigado! Sei que estaria orgulhoso de mim hoje.

Agradeço aos amores da minha vida por estarem sempre com a mamãe quando o estresse batia: Pandora e Chelsea, a mamãe ama vocês mais do que tudo nessa vida.

Agradeço às minhas amigas Alice e Leticia por toda ajuda nesse longo período de aprendizado e por vibrarem por mim. A amizade de vocês é essencial para mim.

Agradeço aos meus amigos que direta e indiretamente me acompanharam nesse processo e sempre acreditaram em mim. Vocês foram fundamentais nesse processo. Obrigado por cada palavra de incentivo!

Agradeço a minha orientadora, pois sem ela isso não sairia de apenas um simples plano. Obrigada por me ajudar em cada detalhe, por pegar no meu pé e por todo o suporte. Você é demais!

Agradeço a Natalie por estar comigo nessa fase também, por todo o suporte durante esse período, por ter me auxiliado na escolha e no desenvolvimento do tema. Obrigada por vibrar e por elevar a minha auto estima quando leu todo o texto. Você foi importante nisso aqui também!

Agradeço ao Nali, que me viu lá no fundo da sala no primeiro dia de aula e desde então tem se tornado meu professor parceiro. Suas aulas me auxiliaram a chegar nesse tema e no desenvolvimento dele.

Agradeço a vida por ter me mostrado mais uma vez que eu sou capaz de chegar onde eu quero, independente do tempo e de quanto possa demorar.

Olhe para trás e veja o quão longe você chegou.

## Resumo

Os cães têm sua importância descrita desde muitos séculos atrás a partir da domesticação de um ancestral comum com o lobo, onde passaram a acompanhar os seres humanos em diversas regiões no período paleolítico. Partindo disso, deu-se início ao processo de domesticação e ao cruzamento selecionando indivíduos com características de interesse para o ser humano, o que resultou em novas raças e na diversidade de cães que temos atualmente. Esses cruzamentos trouxeram, no entanto, doenças genéticas que acometem os cães por diversos fatores, podendo gerar consequências a longo prazo. A pelagem merle, por exemplo, confere uma pelagem com cor diluída e de grande interesse para criadores. Porém, o gene responsável por essa característica (PMEL) também está relacionado a problemas oculares e oftalmológicos. O objetivo deste trabalho foi descrever os efeitos do gene PMEL em cães pastores devido a grande importância desse gene para essas raças, abordando desde a pelagem canina até os efeitos auditivos e oculares secundários. Teve também o objetivo de servir como auxílio para criadores de cães que buscam conhecer melhor sobre o assunto abordado. Apesar da grande importância desse tema para a sociedade e para os criadores de cães, poucos estudos foram encontrados relacionando a pelagem merle a problemas oculares e auditivos. Foi mostrada a importância de se saber as consequências que tais cruzamentos poderiam trazer, além dos benefícios que são gerados quando esses cruzamentos são realizados da maneira correta. Soube-se também quais são os testes realizados para descoberta do genótipo Merle em cães e que há laboratórios qualificados para a realização do teste tanto no Brasil, como no exterior.

**Palavras-chave:** Cães. Domesticação. Genes. Pelo animal . Aconselhamento genético.



## **Abstract**

Dogs have their importance described many centuries ago from the domestication of a common ancestor with the wolf, where they started to accompany humans in different regions in the Paleolithic period. Based on this, the process of domestication and mating by select of individuals with characteristics of interest to humans began, which resulted in new breeds and the diversity of dogs that we currently have. These mating, however, caused genetic diseases that affect dogs due to several factors, which can have long-term consequences. The merle coat, for example, gives a coat with a diluted color and have great interest of breeders. However, the gene responsible for this characteristic (PMEL) is also related to ocular and ophthalmological problems. The objective of this work was to describe the effects of the PMEL gene in sheepdogs due to the great importance of this gene for these breeds, approaching from the canine coat to the secondary auditory and ocular effects. It also had the objective of serving as an aid to dog breeders who seek to know better about the subject addressed. Despite the great importance of this issue for society and for dog breeders, few studies were found relating the merle coat to ocular and auditory problems. It was shown the importance of knowing the consequences that such crosses could bring, in addition to the benefits that are generated when these crosses are performed correctly. It was also known which tests are carried out to discover the Merle genotype in dogs and that there are qualified laboratories for carrying out the test both in Brazil and abroad.

**Keywords:** Dogs; Domestication; Genes; Animal fur; Genetic counseling

## Lista de ilustrações

Figura 1 — Cão Border Collie com pelagem Merle .....	18
--	----

## **Lista de tabelas**

Tabela 1 – Resumo dos locos conhecidos para cor de pelagem em cães .....	23
--	----

## Lista de abreviaturas e siglas

AG	Agouti
ASIP	Agouti Signaling Protein (Gene)
BPS	Sequência ponto de ramificação
DNA	Ácido desoxirribonucleico
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic Acid (Tubo para coleta)
FTA	Papel filtro para coleta
LINE	Long Interspersed Nuclear Element
LTRS	longas repetições terminais
MITF	Fator de transcrição indutor de melanócitos (Microphthalmia associated Transcription Factor Gene)
NGS	Sequenciamento de nova geração (Next Generation Sequencing)
ORFs	Módulos abertos de leitura (Open Reading Frame)
OSAS	Obstructive Sleep Apnea Syndrome
PCR	Reação em Cadeia de Polimerase (Polymerase Chain Reaction)
RNA	Ácido ribonucleico
SINE	Short Interspersed Nuclear Element

## SUMÁRIO

1	Introdução .....	13
2	Objetivos.....	15
3	Metodologia .....	16
4	A origem da espécie <i>Canis familiaris</i> e a sua domesticação .....	17
5	O melhoramento genético e a origem das raças .....	20
6	A genética da pelagem em cães.....	21
7	O padrão de pelagem Merle .....	25
8	Efeitos auditivos e oculares em cães com genótipo Merle .....	28
9	Testes genéticos para a detecção de Merle .....	30
10	Aconselhamento Genético para a reprodução de cães com Merle.....	32
11	Conclusão.....	34
	Referências.....	35
	Glossário .....	44

## 1 Introdução

A domesticação dos cães teve grande importância para o ser humano e a maior parte da seleção das características vieram a partir das necessidades do homem, tais como: segurança, pastoreio, caça ou mesmo companhia [1]. Acredita-se que os cães surgiram a partir de um ancestral comum com lobos cinzentos holárticos (*Canis lupus*) no período paleolítico [2]. Já no período neolítico, vieram os cães, que, além da companhia, eram bons caçadores e começaram a ser utilizados para esta finalidade [3]. Esse processo de domesticação é definido por Price, 1984, [4] como a seleção de traços desejados por humanos, fatores de seleção natural como fome e predação e a própria seleção em cativeiro. Por fim, a junção de domesticação e seleção desses animais resultaram nas diversas raças de cães que existem atualmente.

Com o surgimento de novas raças a partir de cruzamentos preferenciais entre indivíduos aparentados, conhecido como cruzamento endogâmico, foram surgindo também novas doenças. Esses cruzamentos geram um aumento da homozigose nos genes em geral, o que, conseqüentemente, pode aumentar a frequência de alelos recessivos deletérios, que tratam-se de alelos que podem causar doenças genéticas. O aumento da homozigose, assim como o aumento da frequência de alelos recessivos deletérios, podem provocar uma alteração na média de sobrevivência e reprodução do animal devido a uma diminuição na variabilidade genética do animal, conhecido como depressão endogâmica [5].

O padrão de pelagem Merle é definido como um padrão de cores irregulares, vindo a partir do gene *Pmel*, em regiões eumelânicas que são diluídas de maneira irregular, causando manchas típicas intensamente pigmentadas. O padrão Merle pode ser visto principalmente em cães pastores, como Border Collie, Pastor Australiano e Pastor de Shetland. Contudo, não se restringe apenas a essas raças, podendo aparecer também em cães das raças Cardigan Galês Corgi, Chihuahua, Cocker Spaniel americano, dentre outros [6];[7]. A mutação no gene *Pmel* está relacionada à inserção de um SINE (*Short Interspersed Nuclear Element*) identificado por Clark *et al*, 2006, [8] nas proximidades do éxon 11 do gene *Pmel*. Esse SINE é um retrotransposon composto por sequências repetitivas que, em condições normais, apresenta uma sequência ligada a uma cauda poli-A de comprimento variável. Este padrão é herdado de forma autossômica e dominante incompleta, no qual a característica dos dois alelos criam uma característica intermediária, afetando ambos os sexos.

Esse padrão, em cães homozigotos para Merle, apresenta uma maior probabilidade de desenvolver deficiência auditiva ou visual em comparação aos indivíduos não Merle [9]. A partir de todos os resultados de doenças que os cruzamentos poderiam causar, foi visto a necessidade de implementar testes genéticos para Merle para que criadores pudessem selecionar os animais adequados para uma reprodução não prejudicial, gerando descendentes saudáveis [9]. Relacionando a Merle, a produção de descendentes saudá-

veis é realizada através da seleção de cães portadores (que possuem o alelo M) para a reprodução com outros que não sejam merle (homozigotos recessivos “mm”), impedindo a descendência do conhecido Duplo Merle, responsável pelas doenças causadas [10].

## **2 OBJETIVOS**

O presente trabalho possui o objetivo de descrever os efeitos do gene PMEL em cães pastores devido a grande importância desse gene para essas raças, abordando desde a pelagem canina até os efeitos auditivos e oculares secundários. Possui também o objetivo de servir como auxílio para criadores de cães que buscam conhecer melhor sobre o assunto abordado. Especificamente, o presente estudo tem como objetivos:

### **Objetivos específicos**

Abordar informações sobre o gene PMEL que dá as características de Merle ao cão pastor; bem como mencionar sobre testes existentes e onde são realizados sejam no Brasil e no exterior; informar como selecionar os indivíduos para a reprodução para gerar proles saudáveis e servir como apoio para conhecer melhor sobre o assunto para o público interessado.



### **3 METODOLOGIA**

No presente trabalho foi realizada a busca por artigos bibliográficos através de plataformas como Google acadêmico, Pubmed e livros, utilizando termos como Merle, dog Merle, pelagem, genética. Foi também realizada a busca em sites como Genética Canina, que trata-se de um site de divulgação científica de doenças genéticas e também cães.

#### 4 A origem da espécie *Canis familiaris* e a sua domesticação

Darwin (1860), [11] acreditava que os cães tinham sua descendência a partir de cruzamentos entre espécies distintas. Vilá *et al*, 1997 [12] acreditava que os cães eram descendentes dos lobos. Em meados do século XVIII, acreditava-se que cada raça de cão tinha surgido de maneira separada [13]. Foram muitos os estudos realizados, que iam desde estudos dos comportamentos ao uso da biologia molecular, para chegar a conclusão, que, definitivamente, o lobo e o cão possuem um ancestral comum, tendo apenas 0,2% de diferença no DNA entre eles [14]. O cão doméstico (*Canis familiaris*) teve origem, portanto, a partir de um ancestral comum com o lobo cinzento holártico (*Canis lupus*). Contudo, há a possibilidade desse ancestral comum, o “proto-cão”, ter características bem próximas do cão doméstico, não sendo um animal caçador como os lobos, o que facilitou essa domesticação [15].

A domesticação canina é datada segundo Carvalho (2008), [16] entre 10 a 19 mil anos atrás, através da aproximação desse ancestral comum em locais onde residiam os humanos, por ser ali que os mesmos encontravam restos alimentares para se manterem. Sendo assim, como os humanos, eles ficaram também sendo residentes em determinados locais. Savolainen *et. al*, 2002 [17], analisando o DNA mitocondrial de cães, concluiu que eles foram domesticados uma única vez, sendo essa domesticação ocorrida no leste da Ásia. Essa alegação foi contestada, pois um estudo realizado por Boyko *et al*, 2019, [18] com cães de rua africanos de aldeias e lugares como Namíbia, Egito e Uganda, deduziu que era muito simplista a hipótese de o cão ter um único processo de domesticação. Além desse estudo, vonHoldt *et.al*, 2010,[19] concluiu que lobos do leste Asiático e do Oriente Próximo contribuíram com o DNA para as raças de cães domésticos modernos que vemos atualmente.

Para Price (1997), [20], há três fatores importantes para a domesticação, e esses incluem: a fome e a predação; a seleção de traços escolhidos pelo homem; e a seleção em cativeiro, o que gera a adaptação. Já Helmer (1992), [21] define a domesticação como um controle da população animal que vai desde a seleção artificial, onde se seleciona características particulares, até mesmo a supressão da seleção natural, tornando o animal totalmente dependente do homem.

Os cães tiveram sua importância definida ainda no período paleolítico, que remete à caça, onde era utilizado para a defesa de mulheres, guarda de carcaças, além de servir de alimento e vestimenta. Para Dias (2019) [22], a aproximação dos humanos com os “proto-cães” diminuiu a susceptibilidade à falta de alimento e a proteção contra possíveis ataques e competição com outros predadores.

A domesticação resultou em diversos tipos de raças, onde estas são classificadas em diversos grupos de acordo com suas características ou funções, que vão desde os

cães mais primitivos como Basenji, Chow Chow, até cães de raças europeias. Dentro desse grupo encontram-se os cães pastores, formados por Border Collie (figura 1), Pastor Belga, Borzoi [22].

**Figura 1 – Cão Border Collie com pelagem Merle**



Cão Border Collie com pelagem merle. Arquivo pessoal de Natalie Costardi

Engel (2018),[23] relata que os cães, após domesticados, foram utilizados em diver-

so locais como o extremo norte da Groenlândia e da América para puxar trenós, dentre outras funções. Contudo, sua utilidade não parou por aí. O cão pastor é utilizado ainda hoje para realizar diversos papéis, sendo estes: a função de cão policial, de guarda, de pastoreio e a de companhia. O cão de pastoreio, possui a função de mover o rebanho de um local para outro; e os de guarda protegem contra ataques de predadores [15].

Já no que remete a guarda, essa abrange diversos aspectos, pois o cão pode auxiliar tanto em fazendas, como no auxílio a pessoas com algum tipo de deficiência. Além disso, este também é utilizado por autoridades para desempenhar algumas funções, sendo estas: patrulha e detecção. O cão de patrulha é utilizado como um meio de causar impacto, seja moral ou como um agente direto, uma vez que o animal é também visto como uma arma, sendo de total responsabilidade do condutor o que vier a ocorrer com o animal durante o percurso [24]. Além disso, o cão é utilizado também para condução de presos, em abordagens policiais, captura de suspeitos, dentre diversas outras funções, inclusive, fora do campo visual de seu condutor, o que exige um treinamento adequado [25].

O cão de detecção é utilizado para auxiliar na procura de explosivos, pessoas, narcóticos, dentre outros. Assim como no pastoreio, a capacidade olfativa do cão também é explorada, além do seu instinto de caça, que é potencializada pela natureza agressiva do animal e pela sua habilidade de olfato. O cão, segundo Broom (2007), [26], tem em sua capacidade olfativa a maneira de como achar e direcionar movimentos de qualquer indivíduo a partir de uma amostra aromática que a ele for apresentada, pois, este possui cerca de 200 a 300 milhões de receptores olfativos em sua cavidade nasal.

## 5 O melhoramento genético e a origem das raças

O cruzamento entre animais selecionados pelo ser humano, segundo Bertipaglia (2014), [1], é realizado desde muitos séculos em busca de aperfeiçoamento de características de raças para que pudessem ter um melhor desempenho. Dentre essas características encontram-se a busca pela melhoria em: temperamento, pelagem, morfologia, estrutura, bem como diversas outras melhorias que podem ser alcançadas.

Os cães são divididos em grupos, onde cada grupo possui características específicas, sendo o cão pastor dividido já no grupo 1, onde são definidos por serem velozes, resistentes, etc. Cada cruzamento, segundo Bertipaglia (2014), [1], possui um fundamento a ser seguido. Para cada um, escolhe-se um critério de seleção. Os cães de estrutura, por exemplo, são definidos e selecionados por pelagem, movimentação em pista e morfologia.

A seleção do padrão de cores em cães é muito influenciada pela genética. As cores da pelagem são definidas através de diversos locos que definem vários padrões, como é o caso do padrão de pelagem Merle [27]. A variação de cor de pelagem ocorre naturalmente, mas a necessidade por novas cores e padrões de pelagem surgiram diretamente pelo interesse humano, o que vem a representar uma das primeiras formas de seleção artificial [28]. Também era de interesse de geneticistas o estudo de fenótipos de cor de pelagem, por serem de amplo interesse público e por serem de fácil identificação [27].

A raridade e a novidade no padrão de cores é bem valorizada pelo público e padrões incomuns de coloração da pelagem podem gerar valor aquisitivo maior aos animais em relação aos considerados comuns. Porém, há organizações que registram os indivíduos com parâmetros específicos para cada raça que podem não reconhecer oficialmente esses padrões raros. Além disso, há genes envolvidos na pigmentação de cães que podem vir a causar alterações que vão desde neurológicas, até mesmo auditivas. Sendo assim, há uma preocupação considerável no que tange ao interesse econômico e ético de determinados fenótipos [27].

Os cruzamentos para a seleção de características de interesse podem ocorrer entre indivíduos aparentados e não aparentados. Os cruzamentos entre indivíduos aparentados é chamado de cruzamento endogâmico ou consanguíneo. Esse tipo de cruzamento, segundo Bessa (2013), [29] reduz significativamente o número de indivíduos heterozigotos, o que pode aumentar a incidência de doenças que se manifestam em indivíduos com homozigose recessiva.

## 6 A genética da pelagem em cães

A coloração da pelagem canina foi definida pela primeira vez pela geneticista Clarence Litle (1957) [30], como ocorrendo por combinações de diversos genes, onde alguns possuem efeitos maiores do que outros. Clarence definiu ainda as nomenclaturas cuja maioria é utilizada até os dias atuais, onde: A era como *agouti*, B como a coloração preta, C era *Chinchila*, D era a diluição, E era a extensão, G era a coloração cinza (*gray*), M representa o Merle, S era manchado (*spotting*) e T era manchas ou focos de cor em formato de V em áreas brancas (*ticking*).

A coloração de pelagem é definida por apenas dois pigmentos, sendo estes: eumelanina e feomelanina. A eumelanina é responsável por gerar pigmentos nas cores pretas, chocolate, marrom e cinza e a feomelanina traz o pigmento em tons de bronze, dourado, creme e todos os tons de vermelho, sendo que a falta de ambas dá ao animal a coloração branca [30].

O pigmento de coloração surge a partir do processo de melanogênese, onde é regulada por uma via de sinalização intracelular que encontra-se dentro do folículo piloso. Dentro dessa via encontram-se três genes principais, que são: beta-defensina 103 canina, receptor de melanocortina e proteína sinalizadora de *agouti*, que são responsáveis por modular a síntese de eumelanina e feomelanina. O processo se dá a partir da tirosinase, que é responsável pela catalisação de duas reações da melanogênese, que ocorre dentro dos melanossomos. Após a reação da tirosinase, dá-se origem a tirosina e dela surgem a eumelanina e a feomelanina [31].

De forma resumida (Tabela 1), os genes são classificados como produtores da cor base da pelagem (extensão, *agouti* e preto dominante), da intensidade de pigmento (intensidade e saturação), de diluição de cor (diluição, marrom, arlequim, *tweed*, acinzentamento progressivo) ou relacionado a marcas brancas (*spotting*, *ticking* e *roan*, dálmata, albinismo e himalaia).

O locus E ou de extensão, por exemplo, refere-se ao gene MC1R (*Microphthalmia associated Transcription Factor Gene*) [32], responsável pela concentração de feomelanina, que gera a cor amarelada e avermelhada. O animal quando possui o gene dominante, carrega a eumelanina com distribuição uniforme. Já o que possui o gene em homozigose recessiva fica direcionado a receber pigmentação em áreas como unhas, nariz e seu pêlo traz a coloração amarelada [33].

O locus A ou *agouti* é composto pelo gene ASIP (*Agouti Signaling Protein*) [34]. Este gene facilita a diversidade de fenótipos através de isoformas ASIP alternativas, isto é, cada isoforma é caracterizada por um promotor único [35]. A isoforma promotora ventral é encontrada na superfície ventral do corpo, enquanto que a isopromotora do ciclo capilar é expressa apenas em alguns ciclos capilar, o que produz cabelo de pigmento claro e escuro em formato de faixas atrás do dorso [36]; [35].

Há, atualmente, 5 padrões de pelagem ASIP no cão doméstico, sendo elas: dorso preto, sela preta, *agouti* (AG), amarelo sombreado e amarelo dominante, sendo classificada em ordem crescente de dominância [35].

A *agouti* é conhecida como *sable* lobo, que é caracterizada por conferir uma barriga clara com padrão de bandas dorsal de feomelanina e eumelanina da haste a base da ponta do cabelo. Este padrão é encontrado em cães da raça Schnauzer e Pastor Alemão [37]; [38]. Já cães conhecidos como cães de sela e dorso preto, possuem esse nome por terem a pigmentação preta em sua pelagem. Enquanto que em outros cães ocorre a distribuição do pigmento amarelo, que se estende até os membros e o peitoral [39]. A coloração de pelagem amarela é resultado da alta expressão do gene ASIP em todo o ventre do dorsodo animal, sendo distribuída de maneira uniforme. Esta encontra-se associada ao alelo amarelo dominante, que varia de creme pálido a vermelho escuro [40]. Outro fenótipo é o preto recessivo, que é resultante de duas cópias do alelo ASIP recessivo. Esta variante é rara, e confere a coloração preta a cães de raças de pastoreio como Pastor Australiano, Pastor Alemão e Pastor de Shetland [27].

O locus K é responsável pela regulação da coloração preta na pelagem animal [41]. Esse locus é de troca de pigmento que é controlado por CBD103, onde codifica uma proteína secretada que se liga ao receptor de MC1R através de ASIP [41]; [38]. Esse locus é representado pelos alelos  $k^y$ ,  $k^{br}$  e  $K^B$ , onde a coloração de eumelanina sólida, ou seja, a cor azul, preta, marrom ou cinza, é representada pelo alelo  $K^b$  [37]. Já o alelo  $k^{Br}$  é responsável por conferir a coloração tigrada ao animal. Essa coloração consiste em tons variados de eumelanina e feomelanina [37]; [38].

O locus B é controlado por uma proteína chamada de “proteína 1” que é relacionada à tirosinase. As variantes da tirosinase 1 não possuem efeito sobre a síntese de feomelanina, mas interrompem a produção de eumelanina. Há três alelos recessivos da tirosinase, que são responsáveis pela diluição do pigmento que vai do preto para o marrom. [27].

O locus D é de diluição que é controlado pelo gene da melanofilia [42]; [43]. Esse locus é responsável pela diluição das cores, afetando sua intensidade através de alteração na melanina, como a cor preta que é diluída em azul ou cinza e a cor marrom que é diluída em bege ou marrom [44]. O locus D possui o alelo D como dominante e três recessivos que são chamados de variantes, sendo vista em raças de cães como: Doberman Pinscher, Pastor Australiano, Pinscher alemão, dentre outros [45].

O locus M, conhecido como coloração de Merle, é um padrão de pelagem com manchas irregulares de eumelanina em um fundo pigmentado normalmente, onde as regiões com pelagem de cor de feomelanina não são afetadas pelo fenótipo. Os cães que possuem base vermelha e amarela, são menos aparentes, podendo possuir poucas ou nenhuma mancha [37]. Esse locus é representado pelos alelos ‘M’ e ‘m’, onde o alelo M indica a presença da variante em qualquer maneira e o alelo m indica uma coloração de pelagem normal. Além disso, há ainda, outros sete alelos Merle, que são, m, Mc, Mc+, Ma,



Ma+, M e Mh [9]. Há os merles críticos, que são os de tamanhos menores de inserção [8]. Esses merles não afetaram o padrão de pelagem, agindo como alelos não-merle, o que pode explicar cães não merles sendo capazes de gerar descendentes merle. Já o merle atípico possui uma coloração incomum de pelagem, que é chamada de manchada, enquanto o merle clássico possui um grau leve de irregularidade de diluição. Enquanto que os fenótipos *Tweed* e Arlequim são categorizados como uma subcategoria de Merle [27].

Os cães com pelagem Arlequim, representada pelo mH, possuem pelagem com regiões de eumelanina diluída em cor branca, indo em oposição ao cinza-azulado, onde há áreas de eumelanina regular, só em quem tamanhos maiores quando comparadas aofenótipo merle sem a variante Arlequim [46].

A outra variante é a *Tweed*, que é a determinação da intensidade do pigmento de eumelanina na pelagem [47], onde a limitação de pigmentação é bem mais definida e suave. Além disso, não afeta a cor de pelagem, assim como a variante Arlequim [27].

**Tabela 1. Resumo dos locos conhecidos para cor de pelagem em cães. Adaptado de [27]**

**Tabela 1 – textbfResumo dos locos conhecidos para cor de pelagem em cães.**

Cor base da pelagem		
Loco/característica	Gene	Doença associada
Extensão (E)	MC1R	Não conhecida
Agouti (A)	ASIP	Não conhecida
Preto dominante (K)	CBD103	Não conhecida
Pigmento de Intensidade		
Loco/característica	Gene	Doença associada
Intensidade (I)	MFS12	Não conhecida
Saturação de pigmentação	KITLG	Predisposição a carcinoma
Diluição		
Loco/característica	Gene	Doença associada
Diluição	MLPH	Predisposição à alopecia
Marrom (Brown - B)	TYRP1	Não conhecida
Cocoa	HPS3	Não conhecida
Merle (M)	PMEL	Anormalidades oculares, auditivas e de desenvolvimento
Harlequim (H)	PSMB7	Letal para o embrião com alelos em homozigose
Tweed (Twt)	Não conhecido	Não conhecida
Acinzentamento progressivo (G)	Não conhecido	Não conhecida
Marcas brancas		
Loco/característica	Gene	Doença associada
Spotting (S)	MITF	ligada ao aumento da prevalência de surdez neurosensorial cong
Ticking and Roan (T)	USH2A	Não conhecida
Dálmata spotting	Possivelmente USH2A	Predisposição para surdez neurosensorial congênita
Albinismo	SLC45A2	Não conhecida
Albinismo	OCA2	Anormalidades oculares, predisposição a tumores de pele
Himalaia	TYR	Não conhecida



Há uma grande relação no que se remete aos genes de padrões de coloração e doenças. Como, por exemplo, o gene de diluição MLPH, que causa uma predisposição a alopecia no cão. Outro exemplo é a saturação da pigmentação, que causa uma predisposição a carcinoma (tabela 1). Contudo, o foco principal deste trabalho remete-se ao gene relacionado à pelagem merle, que gera também anormalidades auditivas, de desenvolvimento e oculares.

## 7 O padrão de pelagem Merle

O gene *Pmel* trata-se de um gene de pigmentação que em cães, sendo o alelo M que é responsável por codificar a distribuição aleatória da coloração na pelagem, levando-os para a área de diluição do pigmento junto com áreas de melaninas normais [8], além da alteração de cor de nariz e olhos [7].

Os cães domésticos apresentam um padrão de pigmentação que é denominado de Merle, onde este apresenta duas características, que são: manchas aleatórias totalmente pigmentadas na pelagem e uma cor diluída e leve como base [48]. Há quatro tipos de fenótipos possíveis para cães Merle, que são: clássico, crítico, atípico, arlequim e o mosaicismo[49].

A intensidade do padrão merle tem sua determinação através do comprimento da cauda poli (A), por um elemento repetitivo, chamado de SINE, que foi inserido entre o limite do íntron 10, que é uma sequência de DNA que não é traduzida e transcrita, e do éxon, que é traduzido em proteína PMEL17.

O fenótipo Merle clássico apresenta uma diluição mais escura e intensa, bem como, completa. Já o Merle crítico apresenta um menor comprimento de cauda poli (T) onde não ocorre diluição de sua pelagem. Isso se dá pela a cauda ser menor, o que não permite que haja *splicing* alternativo como ocorre em outras situações. Sendo assim, cães merle críticos e diluídos não apresentam uma diluição completa ou podem não apresentar diluição nenhuma. O fenótipo Merle arlequim apresenta um maior comprimento da cauda poli (T) que é responsável pela coloração que lhes confere, ou seja, ocorre a produção anormal de proteína que afeta os melanócitos, que são responsáveis pela coloração da pelagem [48].

A cauda poli (A) se manifesta como um microssatélite, isto é, como unidades de repetição de pares de bases DNA. Devido ao deslizamento de replicação, são gerados alelos mais curtos ou mais longos durante o processo de divisão celular. Essa cauda faz a regulação de emendas de éxons, onde em caudas mais curtas, a remoção do íntron 10 ocorre de maneira normal em seu *splicing* original. Ou seja, ocorre normalmente a produção de um mRNA maduro. Já caudas maiores tendem a gerar inserções mais longas, onde ocorre a deslocação de um *splicing* do seu local original para um local de *splicing* crítico, o que codifica uma proteína PMEL anormal que torna-se incapaz de produzir a matriz fibrilar normal dos eumelanossomos, responsável pela produção de eumelanina. A partir dessa não produção é que ocorre a formação desfalcada da coloração escura. Portanto, quanto mais longa a cauda poli (A), mais clara é a intensidade da cor, e quanto mais curta a cauda, mais escura torna-se a coloração [10] .

O produto do gene *PMEL* trata-se de uma proteína específica de pigmentos que é responsável pela formação de folhas fibrilares onde a melanina pode ser polimerizada, ou seja, transformada em uma macromolécula. A inserção Merle-Sine ocorre por meio de uma duplicação do sítio alvo de 15 pb, que encontra-se nas extremidades apenas da 5' do éxon

11, que contém o sítio que aceita o *splicing* original, que é o formador de coloração normal. Já na direção 3'-5', as partes seguintes são as que compõem o corpo e cabeça do SINE, que possuem uma curta repetição de dinucleotídeo, um sítio que aceita a emenda crítica e uma sequência de poli (T) que complementa a cauda poli (A), onde essa estrutura refere-se ao normal do SINE [10].

Wessler (2006)[50], define os elementos transponíveis como sequências de DNA que se movimentam de um local para o outro dentro do genoma e que fazem a duplicação no decorrer do processo. Estes são classificados de duas maneiras [51] e podem ser chamados de autônomos ou não autônomos, onde os primeiros possuem os genes para realizar a transposição, ou seja, a troca de um local para o outro e os segundos são dependentes (transposons que utilizam o DNA). Os retrotransposons fazem o uso do RNAe são subdivididos em retrotransposons com LTRs, que são os que possuem longas repetições terminais e que se assemelham ao retrovírus e os retrotransposons sem as longas repetições terminais, que são os SINEs e os LINES [52].

Os retrotransposons com longas repetições terminais (LTRs), são elementos parecidos com os retrovírus. Estes possuem repetições longas de nucleotídeos em suas extremidades 5' e 3', onde essas repetições flanqueiam, ou seja, cercam a região central que possui três módulos abertos de leitura, que são conhecidos como ORFs [53]. Já os retrotransposons sem longas repetições terminais possuem uma diferença entre si, que é a de ter nos LINES, que são elementos intercalares longos, ou não presente nos SINEs, que são elementos curtos, a enzima transcriptase reversa. Esses elementos têm ORFs que codificam enzimas necessárias para a realização da transposição.

SINE é definido como sequência repetitiva dispersa curta, que é uma proteína não autônoma, ou seja, é dependente dos LINES para realizar a transposição. Além do genoma humano, o genoma de outros mamíferos também apresenta sequências do tipo SINE em grande frequência [54].

O SINE quando inserido em regiões ricas em genes pode causar uma grande influência no que tange a expressão gênica, uma vez que o mesmo possa vir a alterar o *splicing* do RNA mensageiro (mRNA) e para que ocorra tais mudanças, são necessárias diversas mutações. Caso ocorra, o SINE fica totalmente exonizado no sítio, ou seja, fica desligado, fazendo com que este não seja emendado com outras sequências seguintes, sendo diretamente incluso na emenda de RNA mensageiro. Essa exozinação é feita constantemente por mecanismos comuns dos SINEs [10].

O *splicing*, ou processo de maturação, trata-se de um mecanismo regulador de expressão padrão do merle, que varia de acordo com o comprimento da cauda poli (A). Existem dois outros elementos estruturais principais, que são: o BPS, que é um ponto de ramificação e o PPT que encontra-se entre o OSAS e o BPS. O BPS quando é esticado além do seu comprimento normal, faz com que a maquinaria de emenda use locais alternativos críticos para que seja feita a clivagem. A sequência poli(T) que foi feita pela inserção inversa

do merle-SINE passa a realizar então o papel de PPT no splicing, o que aumenta a distância entre o OSAS e o BPS. Já o corpo do merle-SINE possui uma sequência de cSAS, onde esta torna-se funcional por ter a sequência poli(T) empurrada. Sendo assim, a maquinaria do splicing começa a utilizar o cSAS de maneira dependente do comprimento, onde a clivagem passa a acontecer e faz com que a parte 3' do merle-SINE seja exonizada, ou seja, a mesma é traduzida como parte do éxon 11. Portanto, quanto maior o comprimento da sequência poli (T), mais frequentemente será usado o cSAS para a clivagem, o que resulta em proteínas da PMEL anormais totais ou parcialmente. Com o constante uso do cSAS ocorre uma maior redução da matriz das fibrilas nos eumelanossomos, que resulta em cores mais diluídas nos animais que sofrem com essa mutação [10].

## 8 Efeitos auditivos e oculares em cães com genótipo Merle

A surdez hereditária é resultado de uma mutação que ocorreu no gene que é ligado ao processo de audição. A surdez hereditária congênita em cães pode estar associada também a um dos dois genes que são responsáveis pela pigmentação que dá a coloração branca ou clara da pele do animal e da pelagem, que pode ser merle ou malhado. Cães que carregam o alelo dominante possuem a coloração branca, enquanto que os recessivos possuem três tipos, sendo estes: malhado, malhado extremo e irlandesa. Isso ocorre pelo fato do locus S possuir 3 alelos recessivos. O animal que possuir o alelo recessivo pode possuir a surdez hereditária congênita, sendo que essa prevalência pode variar de acordo com a raça e pode chegar a 30% quando falamos de surdez bilateral combinada e unilateral [7].

Segundo Langevin *et al*, 2018, [9], 54,6% dos cães com o genótipo MM para Merle e 36,8% dos cães Mm também apresentavam disfunção auditiva na raça Dachshunds variando de surdez leve a severa. Além disso, em outros estudos, segundo Klinckmann *et al*, 1987 [55], os resultados apontaram que merles e “duplos merles” (homozigotos dominantes), apresentavam frequências significativamente maiores de anormalidades oculares, incluindo aumento da pressão intraocular e olhos ametróficos, que é a falta de nitidez da imagem na retina, ou seja, quando o cão vê de forma dificultosa e embaçada.

Já outro, realizado dessa vez com cães da raça Border Collies, apontou que existiu uma prevalência de 2,8% de surdez em 2.303 filhotes analisados. Partindo disso, foi vista a correlação da pigmentação merle com a surdez, mas nada que comprovasse de fato a distribuição de merles homo e heterozigotos, uma vez que os animais não foram genotipados para esse alelo [9].

As malformações oculares são resultados de alterações durante o desenvolvimento, sendo elas hereditárias ou não. Onde estas seguem do nascimento até o momento de abertura dos olhos em cães e gatos, ou até 6 ou 8 semanas após o nascimento [56]. Essas malformações podem se apresentar de forma bi ou unilateral, onde um globo ocular pode variar de tamanho menor para apenas vestigial [57], podendo ocorrer de forma induzida por fatores teratogênicos durante o período de gestação ou até mesmo de maneira espontânea [58]. Esses agentes podem ser mutações genéticas, agentes infecciosos, toxinas, dentre outros [59].

Essas malformações são mais vistas em cães do que em outras espécies de animais domésticos [60], e isso pode se dar pela consanguinidade entre os pais, tendo em vista que a probabilidade das malformações serem por mutação genética é maior do que por outros fatores [61].

A microftalmia é caracterizada pela diminuição de um ou dois bulbos oculares, podendo ser afuncionais, que é quando as outras estruturas oculares não estão em pleno funcionamento [62]. Esta pode ocorrer tanto na fase inicial de desenvolvimento, quanto numa

---

fase final, como por exemplo: por defeitos na dimensão da vesícula óptica ou por defeito no encerramento [63]. Quando ocorre por alterações precoces durante o desenvolvimento, esta pode vir com outros tipos como Disgenesia do Segmento Anterior [61], e na Anomaliado Olho do Collie e a Disgenesia Ocular de Merle [64].

O coloboma é caracterizado pela ausência da fissura embrionária, podendo envolver qualquer estrutura ocular, sendo: a íris, retina, corpo ciliar, coideia, nervo óptico [65]. Existem dois tipos, sendo eles: típico e atípico. O coloboma típico se forma por uma finalização na fissura óptica do embrião, e a atípica que se dá pela falta de indução de um tecido por outro, apresentando outra localização [58]. No coloboma da íris é que se apresenta a Disgenesia Ocular de Merle [66], onde esta é caracterizada pelo desenvolvimento incompleto da íris [57].

A disgenesia ocular trata-se de uma malformação dos olhos, onde cães com o gene Merle podem desenvolver microcórnea, que é a córnea menor que o normal. Microftalmia, que é o olho menor que o normal. Além disso, podem desenvolver problemas como: defeitos de retina, anormalidades de íris, anomalias de lentes, dentre outros. Embora seja rara a ocorrência dessas anomalias, ela se sobressai quando comparada a cães que não possuem esse padrão de pelagem [67].

## 9 Testes genéticos para a detecção de Merle

Desenvolvido em 2018, o teste genético para Merle pode ser aplicado para confirmar animais visivelmente com fenótipo Merle, mas é recomendado, principalmente, para animais que não apresentam coloração visível, uma vez que há o animal com o genótipo merle que não apresenta o padrão de pelagem visível [68].

A realização do exame se dá por uma pequena amostra de sangue recolhida da pata ou da ponta da orelha do animal, onde é colocada em um pedaço de FTA ou em um tubo de EDTA que deve ser refrigerado até a hora do envio para conservação da amostra [69]. Além do exame de DNA, há também o exame de BAER que consiste na identificação de características de surdez e o de CERF que serve para identificar problemas oculares, ambos presentes em cães duplo merle.

Geralmente, o protocolo do exame é de propriedade intelectual dos laboratórios e não há kit comercial disponível atualmente. Em geral, os exames genéticos para Merle identificam apenas se há a inserção do SINE no gene PMEL. Onde existem diversas técnicas para detecção desses alelos, sendo as técnicas de sequenciamento de Sanger e a de NGS mais eficazes.

Desenvolvida por Kary Mullis no ano de 1983 [70], a PCR surgiu por um processo no qual o DNA poderia ser multiplicado por meio de ciclos repetidos de duplicação, onde essa reação seria catalisada pela DNA polimerase. A PCR ocorre pela amplificação exponencial de uma quantidade reduzida de DNA de um determinado conjunto celular, onde faz-se síntese de um DNA artificial através do processo em cadeia que é uma imitação da replicação do DNA. Essa reação ocorre em três fases, sendo elas: a desnaturação que é feita por meio do calor, a fase de anelamento e a fase de extensão [71].

A fase de desnaturação inicia-se pela separação da dupla fita de DNA, onde esta ocorre pela elevação da temperatura que varia de 90 a 95 graus, formando-as em duas fitas simples [72]. A fase de melting, ou de anelamento, remete-se a hibridação dos primers, onde é adicionado o par destes, fazendo a recombinação com as duas cadeias de DNA que foram separadas. Esse par se junta à sequência complementar do DNA e indica a ponta inicial e a ponta final da cópia nova do DNA que será feita na etapa posterior [73]. A fase final é a de extensão, onde ocorre a ligação da DNA-polimerase com os nucleotídeos, fazendo o complemento das fitas simples e as transformando em duplas. Com a sequência complementar que foi identificada na etapa de anelamento, a DNA-polimerase consegue diferenciar as extremidades dos primers, onde se inicia a reação pela extremidade 3', complementa a fita simples e segue na direção do fragmento procurado [72].

A PCR tem seu papel importante, pois um pequeno fragmento pode ser multiplicado milhões de vezes e esta tem ajudado no diagnóstico de diversas doenças, além de auxiliar em diversas áreas da medicina. A PCR em tempo real permite ainda, a partir de sondas, identificar pequenas mutações

O método de sequenciamento de Sanger ou dideoxi foi criado por Fred Sanger, um cientista alemão em 1977 que foi premiado duas vezes com o prêmio Nobel [74]. Este método foi o único a ser utilizado por três décadas seguidas [75], e embora tenha feito muito sucesso, a necessidade de sequenciadores com um menor custo, maior eficiência e rapidez estava por vir. Os primeiros sequenciamentos com essa tecnologia possuíam um número pequeno de sequências que tinham o tamanho de até mil bases, onde a etapa de processamento levava de semanas até meses para ficar pronta. Contudo, a técnica foi aperfeiçoada a ponto de ter-se equipamentos automatizados que geravam sequências 24 horas por dia. Com isso, grandes centros de genomas passaram a adquirir essas máquinas, o que trouxe, mais uma vez, a necessidade de criar novos algoritmos com sequências que variavam de 35 a 1000 bases de comprimento [76]. O sequenciamento de Sanger é feito a partir de uma cadeia de DNA simples, onde ocorre a desnaturação da molécula, que serve de molde para gerar a outra metade que complementa a dupla hélice [77]. Essa técnica serve para identificar o último nucleotídeo que fica incorporado na extremidade do alongamento da cadeia, onde deve carregar uma marca fluorescente que permite visualizá-lo durante a análise [78].

Em 2005, o Genome Analyze surgiu e trouxe com ele execuções de sequenciamento maiores do que o sequenciamento de Sanger produziria, surgindo, então, o sequenciamento de nova geração [79]. O NGS ocorre por meio de pirosequenciamento, que é a detecção de pirofosfato que é liberado no decorrer da incorporação de desoxinucleotídeo à cadeia, ao contrário do que ocorreria no sequenciamento de Sanger, que utilizaria a terminação de DNA com dideoxy e permite que uma grande quantidade de fragmentos sejam sequenciados ao mesmo tempo [80].

No Brasil, há cerca de 3 laboratórios que realizam o exame de DNA de Merle, enquanto que no exterior, há cerca de 10 laboratórios certificados. Atualmente, em um laboratório fora do país, há um tipo de exame mais detalhado sobre o merle, provavelmente realizado a partir de sequenciamento de nova geração. Este teste identifica sete tipos genéticos no que remete ao Gene M, além dos genes M e M já reconhecidos. No resultado é possível obter cerca de 28 resultados, onde o resultado de combinação de cor é que determina a coloração da pelagem do cão [68].



## 10 Aconselhamento Genético para a reprodução de cães com Merle

O aconselhamento genético refere-se a um esclarecimento de ordem genética, onde ocorre a prevenção de genótipos que são responsáveis por defeitos congênitos ou enfermidades, que é feito através da identificação de desordens que sejam capazes de trazer alterações [81].

Para criadores, antes de realizar o aconselhamento, é necessário saber se tal doença encontrada no animal, tem, realmente, origem genética. Além disso, deve haver diversas evidências vindas de um médico veterinário de que há mesmo a possibilidade da doença ser genética [82].

Há diversos padrões de herança genética, que vão desde herança autossômica recessiva até ligada ao cromossomo [83]. Esses tipos de doenças em animais estão, cada vez mais, sendo reconhecidas como tendo um componente genético. Estas doenças possuem influências de diversos fatores, que inclui também, condições ambientais, envolvendo pelo menos dois ou muitos genes [84].

Sendo assim, é aconselhado a realização de testes genéticos para se compreender melhor sobre determinada doença. Há diversos tipos de testes, onde estes são feitos baseados em fenótipos, mutação e marcador vinculado. Além disso, os testes genéticos podem ser utilizados também para saber se o animal possui as características desejadas para que este passe para gerações futuras [84].

Nos casos em que seja comprovado que é de ordem genética, como é o caso do padrão de pelagem Merle, o ideal é explicar como esta doença é passada de geração para geração para melhor compreensão [83]. Sendo assim, o papel do aconselhamento genético é orientar o criador a continuar sua produção da melhor maneira possível. Fazê-lo compreender que sua raça é importante auxilia na diversidade genética, uma vez que não se sabe por completo a função de cada parte de DNA no genoma, onde, com a diminuição da diversidade genética, pode vir a ocorrer a perda de um alelo desejado ou o aumento de um alelo não desejado [85]. Além disso, para o criador é importante saber as consequências de cada cruzamento, pois é a partir daí que se escolhe o cão para se obter as características desejadas [86]; bem como, deve-se saber sobre os parâmetros que cercam a criação desejada, como o tempo de gestação, quando ocorre o primeiro cio da genitora, dentre outros [87].

Para cães Merle (heterozigotos) é aconselhado que se realize o cruzamento com animais saudáveis não-merles, onde se originam animais 50% com pelagem merle e saudáveis e 50% animais com uma pelagem sólida, isto é, uma pelagem lisa. Contudo, o cruzamento entre dois merles “saudáveis” (heterozigotos) pode dar origem a 25% de descendentes que são duplo merle e podem ter problemas oculares e auditivos [88]. Além disso, o aconselhamento serve de parâmetro quando falamos de valorização e valor aquisitivo. Uma vez que este animal é bem visto e sua pelagem traz consigo uma super valorização, o que aumenta

seu valor quando falamos em vendas.

## 11 Conclusão

Conclui-se que o todo o processo que gerou a grande variedade de raças de cães também foi responsável por trazer doenças e dificuldades para algumas delas. A pelagem Merle, mais comum em cães pastores, também está relacionada a problemas oculares e auditivos em animais geralmente com alelos em homozigose para o gene Pmel. Apesar da grande importância desse tema para a sociedade e para os criadores de cães, poucos estudos foram encontrados relacionando a pelagem merle a problemas oculares e auditivos. Foi mostrada a importância de se saber as consequências que tais cruzamentos poderiam trazer, além dos benefícios que são gerados quando esses cruzamentos são realizados da maneira correta. Soube-se também quais são os testes realizados para descoberta do genótipo Merle em cães e que há laboratórios qualificados para a realização do teste tanto no Brasil, como no exterior.

Em suma, o presente trabalho abordou pontos importantes e que são relevantes quando falamos em gerar descendentes saudáveis, bem como, entender e saber como funciona a coloração da pelagem, especialmente em cães Merle.

## Referências

- [1] Bertipaglia G. Melhoramento genético de cães; 2014. Available from: <https://www.fcav.unesp.br/Home/departamentos/zootecnia/SANDRAAIDARDEQUEIROZ/melhoramento-genetico-de-caes.pdf>.
- [2] Galibert F, Quignon P, Hitte C, Andre C. Para entender a história evolutiva e domesticação do cão. 2011 março;p. 190 – 196. Available from: [http://www.popgen.su.se/hund/dokument/Galibert\\_et\\_al\\_2011.pdf](http://www.popgen.su.se/hund/dokument/Galibert_et_al_2011.pdf).
- [3] Bértoli CD. In: Introdução à zootecnia. Balneário Camboriú; 2008. Available from: [https://www.bibliotecaagptea.org.br/zootecnia/zootecnia\\_geral/livros/INTRODUCAO%20A%20ZOOTECNIA.pdf](https://www.bibliotecaagptea.org.br/zootecnia/zootecnia_geral/livros/INTRODUCAO%20A%20ZOOTECNIA.pdf).
- [4] Price E. Behavioural genetics and the process of animal domestication. *The Quarterly Review of Biology*. 1984 março;59(1):1 – 32. Available from: <http://www.jstor.org/stable/2827868>:
- [5] Rodrigues RFM, Bonafé CM, Lobato SIR, de Oliveira CPG. A endogamia na produção animal. UFVJM, Diamantina; 2015. Available from: <http://acervo.ufvjm.edu.br/jspui/handle/1/1388>.
- [6] O’Sullivan N, Robinson R. Harlequin colour in the Great Dane dog. *Genetics*. 1988 janeiro;78:215 – 218. Available from: <https://doi.org/10.1007/BF00055640>.
- [7] Strain GM, Clark LA, Wahl JM, Turner AE, Murphy KE. Prevalence of Deafness in Dogs Heterozygous or Homozygous for the Merle Allele. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2009 março;23:282 — 286. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1939-1676.2008.0257.x>.
- [8] Clark LA, Wahl JM, Rees CA, Murphy KE. Retrotransposon insertion in SILV is responsible for merle patterning of the domestic dog. *PNAS*. 2006 janeiro;103(5):1 – 6. Available from: <https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.0506940103#body-ref-ref4>.
- [9] Langevin M, Sinkova H, Jancuskova T, Pekova S. Merle phenotypes in dogs — SILV SINE insertions from Mc to Mh. *PLOS ONE*. 2018 setembro;13(9):1 — 20. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0198536&type=printable>.
- [10] Varga L, Lenárt X, Zenke P, Ninausz N. Being Merle: The Molecular Genetic Background of the Canine Merle Mutation. *MDPI*. 2020 maio;11(6):1 – 15. Available from: <https://www.mdpi.com/2073-4425/11/6/660>.

- [11] Charles Darwin. A origem das espécies. 6th ed. Portugal: Planeta Vivo; 1860. Available from: [http://darwin-online.org.uk/converted/pdf/2009\\_OriginPortuguese\\_F2062:7.pdf](http://darwin-online.org.uk/converted/pdf/2009_OriginPortuguese_F2062:7.pdf).
- [12] Vilà C, Savolainen P, Maldonado JE, Amorim IR, Rice JE, L R, et al. Multiple and Ancient Origins of the Domestic Dog. JSTOR. 1997 Junho;276(5319):1687 – 1689. Available from: <https://www.jstor.org/stable/2892656>.
- [13] Clutton-Brock J. Clutton-Brock, J. (2000). Introduction. In: n.e. Dogs through time: an archaeological perspective. Oxford: Archaeopress. vol. 889. Virginia: Archaeopress, 2000; 2000. Available from: <https://archaeologydataservice.ac.uk/library/browse/series.xhtml?recordId=269>.
- [14] Leonard JA, Wayne RK, Wheeler J, Valadez R, Guillén S, Villá C. Ancient DNA Evidence for Old World Origin of New World Dogs. Science. 2002 novembro;298:1613 –. Available from: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.1076980>.
- [15] Coppinger C. Dogs: A New Understanding of Canine Origin, Behavior and Evolution. Chicago: University of Chicago Press; 2002. Available from: [https://books.google.com.br/books?id=D3YKOSc\\_JzEC&printsec=frontcover&hl=pt-BR&source=gbs\\_ge\\_summary\\_r&cad=0#v=onepage&q&f=false](https://books.google.com.br/books?id=D3YKOSc_JzEC&printsec=frontcover&hl=pt-BR&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false).
- [16] Carvalho. O cão aos olhos (da mente) de Darwin. 2008;1(1):36 – 56.
- [17] Savolainen P, Zhang Y, Luo J, Lundeber J, Leitner T. Genetic Evidence for an East Asian Origin of Domestic Dogs. Science. 2002 Novembro;298(5598):1610 – 1613. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/11022078\\_Genetic\\_Evidence\\_for\\_an\\_East\\_Asian\\_Origin\\_of\\_Domestic\\_Dogs](https://www.researchgate.net/publication/11022078_Genetic_Evidence_for_an_East_Asian_Origin_of_Domestic_Dogs).
- [18] Boyko AR, Boyko RH, Boyko CM, Parker HG. Complex population structure in African village dogs and its implications for inferring dog domestication history. PNAS. 2019 Agosto;106(33):1 — 6. Available from: <https://www.pnas.org/doi/abs/10.1073/pnas.0902129106>.
- [19] vonHoldt BM, Pollinger JP, Lohmueller KE, Han E, Parker HG, Quignon P, et al. Genome-wide SNP and haplotype analyses reveal a rich history underlying dog domestication. Natureza. 2010 março;(464):898 — 902. Available from: <https://www.nature.com/articles/nature08837#citeas>.
- [20] Price E, Grandin T. Behavioural genetics and the process of animal domestication. In Genetics and the behaviour of domestic animals. 1st ed. Grandin, T; 1997. Available from: [https://books.google.com.br/books?id=DocLogEACAAJ&hl=pt-BR&source=gbs\\_book\\_other\\_versions](https://books.google.com.br/books?id=DocLogEACAAJ&hl=pt-BR&source=gbs_book_other_versions).

- [21] Helmer D. La domestication des animaux par les hommes préhistoriques. Paris: Elsevier Masson; 1992. Available from: <http://excerpts.numilog.com/books/9782225824739.pdf>.
- [22] Dias RA. Canis lupus familiaris: uma abordagem evolutiva e veterinária; 2019. Available from: <https://www.livrosabertos.sibi.usp.br/portaldelivrosUSP/catalog/view/326/287/1212>.
- [23] Engel JR. The Police Dog: Evolution, History and Service. 1st ed.; 2018. Available from: <http://www.angelplace.net/dog/>.
- [24] Prado CRFS, Soares COAB. Apostila de Citotecnia. 2nd ed. São Paulo; 2014. Available from: <https://cinotecniamilitar.files.wordpress.com/2015/01/apostila-cinotecnia-2014.pdf>.
- [25] Exército. Emprego de cão de guerra. 1st ed. Osasco: Ministério da Defesa Exército Brasileiro Comando de Operações Terrestres; 2013. Available from: <https://bdex.eb.mil.br/jspui/bitstream/123456789/118/5/EB70-CI-11.002-final.pdf>.
- [26] Broom D. In: Yamamoto, editor. Bem-Estar Animal. Natal: Editora da UFRN; 2007. p. 457 – 482. Available from: [https://www.academia.edu/29098608/Bem\\_estar\\_animal](https://www.academia.edu/29098608/Bem_estar_animal).
- [27] Brancalion L, Haase B, Wade C. Genética da pigmentação da pelagem canina: uma revisão. *Animal Genetics*. 2021 novembro;53:3 – 34. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/age.13083>.
- [28] Anderson H, Honkanen L, Ruotanen P, Mathlin J, Donner J. Comprehensive genetic testing combined with citizen science reveals a recently characterized ancient MC1R mutation associated with partial recessive red phenotypes in dog. *Canine Medicine and Genetics*. 2020 novembro;7:1 — 7. Available from: <https://cgejournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40575-020-00095-7>.
- [29] Bessa E. Endogamia; 2013. Site. Available from: <https://www.blogs.unicamp.br/bessa/2013/03/27/endogamia/>.
- [30] Little C. The Inheritance of Coat Color in Dogs. Ithaca, New York, Comstock; 1957.
- [31] Barros C. Clareamento cutâneo: abordagens comprovadas na criação de produtos eficazes; 2017. Site. Available from: <https://www.cleberbarros.com.br/clareamento-cutaneo-abordagens-comprovadas/#:~:text=a%20em%20estudo:-;A%20melanog%C3%AAnese;uma%20enzima%20chave%3A%20a%20tirosinase>.
- [32] Newton JM, Wilkie AL, He L, Jordan SA. Melanocortin 1 receptor variation in the domestic dog. *Mammalian Genome*. 2014 fevereiro;11:24 – 30. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s003350010005>.

- [33] Otto P. *Genética básica para veterinária*. 5th ed. Roca; 2012.
- [34] Kerns JA, Newton J, Berryere TG, Rubin EM. Characterization of the dog Agouti gene and a nonagouti mutation in German Shepherd Dogs. *Springer*. 2004 Outubro;15:798 – 808. Available from: <https://link.springer.com/article/10:1007/s00335-004-2377-1>.
- [35] Bannasch D, Safra N, Young A, Karmi N. Mutations in the SLC2A9 gene cause hyperuricosuria and hyperuricemia in the dog. *PLOS ONE*. 2008 novembro;4:1 — 9. Available from: <https://journals.plos.org/plosgenetics/article?id=10:1371/journal.pgen.1000246>.
- [36] Vrieling H, Duhl D, Millar S, Miller K. Differences in dorsal and ventral pigmentation result from regional expression of the mouse agouti gene. *Proceedings of the National Academy of Sciences. PNAS*. 1994 Junho;91(112):5667 — 5671. Available from: <https://www.pnas.org/doi/10:1073/pnas.91:12:5667>.
- [37] Schmutz S, Berryere T. Genes affecting coat colour and pattern in domestic dogs: a review. *Animal Genetics*. <https://onlinelibrarywiley.com/doi/10:1111/j.1365-2052.2007.01664x>. 2007 novembro;38(6):539 — 549. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10:1111/j.1365-2052.2007.01664.x>.
- [38] CB K, GS B, EA O, A R. *Genetics of the Dog*; 2012.
- [39] Dreger DL, Parker HG, Ostrander EA, Schmutz SM. Identification of a mutation that is associated with the saddle tan and black-and-tan phenotypes in Basset Hounds and Pembroke Welsh Corgis. *Journal of Heredity*. 2013;104:399 — 406. Available from: <https://academic.oup.com/jhered/article/104/3/399/796904?login=false>.
- [40] Berryere TG, Kerns JA, Barsh GS, Schmutz SM. Association of an Agouti allele with fawn or sable coat color in domestic dogs. *Mammalian Genome*. 2005;16:262 – 272. Available from: <https://link.springer.com/article/10:1007/s00335-004-2445-6>.
- [41] Candille SI, Kaelin CB, Cattanaach BM, Yu B. A  $\beta$ -Defensin Mutation Causes Black Coat Color in Domestic Dogs. *Science*. 2007 novembro;318:1418 — 1423. Available from: <https://www.science.org/doi/10:1126/science.1147880>.
- [42] Philipp U, Hamann H, Mecklenburg L, Nishino S. Polymorphisms within the canine MLPH gene are associated with dilute coat color in dogs. *BMC Genetics*. 2005 Junho;6:1 — 15. Available from: <https://bmccgenomdata.biomedcentral.com/articles/10:1186/1471-2156-6-34>.

- [43] Philipp U, Quignon P, Scott A, André C. Chromosomal Assignment of the Canine Melanophilin Gene (MLPH): A Candidate Gene for Coat Color Dilution in Pinschers. *Journal of Heredity*. 2005 Junho;96:774 — 776. Available from: <https://academic.oup.com/jhered/article/96/7/774/2187651>.
- [44] Genética Canina. <https://www.geneticacanina.com/adc>; [20-]. Site. Available from: <https://www.geneticacanina.com/adc>.
- [45] Drögemüller C, Philipp U, Haase B, Gunzel-Apel A, Leeb T. A noncoding melanophilin gene (MLPH) SNP at the splice donor of exon 1 represents a candidate causal mutation for coat color dilution in dogs. *Journal of Heredity*. 2007 Julho;98:468 — 473. Available from: <https://academic.oup.com/jhered/article/98/5/468/2187775?searchresult=1>.
- [46] AnneClark L, Tsai KL, Starr AN, Nowend KL. A missense mutation in the 20S proteasome  $\beta 2$  subunit of Great Danes having harlequin coat patterning. *Genomics*. 2011 abril;97:244 — 248. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0888754311000164#!>
- [47] Sponenberg DP, Lamoreux ML. Inheritance of tweed, a modification of merle, Australian shepherd dogs. *Journal of Heredity*. 1985 Julho;76:303 — 304. Available from: <https://academic.oup.com/jhered/article-abstract/76/4/303/796537>.
- [48] Murphy SC, Evans JM, Tsai KL, Clark LA. <https://mobileDNAjournal.biomedcentral.com/articles/10.1018-0131-6>. Mobile DNA. 2018 Agosto;9. Available from: <https://mobileDNAjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13100-018-0131-6#citeas>.
- [49] C BB, J RC, R CC, K S. The PMEL Gene and Merle in the Domestic Dog: A Continuum of Insertion Lengths Leads to a Spectrum of Coat Color Variations in Australian Shepherds and Related Breeds. *Cytogenetic and Genome Research*. 2018;156(1). Available from: <https://www.karger.com/Article/Abstract/491408>.
- [50] Wessler SR. Eukaryotic Transposable Elements: Teaching Old Genomes New Tricks. *The Implicit Genome*. 2006;p. 138 — 165.
- [51] Capy P, Bazin C, Higuete D, Langin T. Dynamics and evolution of transposable elements. vol. 1. Springer; 1988.
- [52] Cordeiro J. Investigação sobre a presença de retrotransposons em populações naturais do grupo cardini do g nero *Drosophila* (Diptera: Drosophilidae) do sul do Brasil. Universidade Federal de Santa Maria; 2005. Available from: <https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/5345/JULIANACORDEIRO.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.



- [53] dos Santos GG. Transposons e Retrotransposons como marcadores moleculares em plantas. Universidade Federal de Pelotas; 2013.
- [54] USP. Aspectos da Complexidade dos Genomas; 2015. Available from: [https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/3005497/mod\\_resource/content/1/BiologiaMolecular\\_texto09%20%281%29.pdf](https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/3005497/mod_resource/content/1/BiologiaMolecular_texto09%20%281%29.pdf).
- [55] Klinckmann, VG, Koniszewski, G, Wegner W. Dtsch. Tierarztl. Wochenschr. 1987;94:337 – 348.
- [56] Comitê; 2017. Available from: <https://www.ecvo.eu/congresses/2017-congress.html>.
- [57] Dell M. Severe bilateral microphthalmos in a Pomeranian pup. The Canadian Veterinary Journal. 2010;(2):1405 – 1407. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21358938/>.
- [58] Ofri R, Maggs D, Miller P. Slatter's Fundamentals of Veterinary Ophthalmology. 5th ed. Elsevier; 2013. Available from: <https://evolve.elsevier.com/cs/product/9781437723687?role=student&CT=BR>.
- [59] Grahn BH, Peiffer RL. Veterinary Ophthalmic Pathology. 5th ed. Veterinary Ophthalmology; 2010.
- [60] Sinowatz F, Hyttel P, Vejlsted M, Betteridge K. Essentials of Domestic Animal Embryology. 1st ed. Elsevier; 2010. Available from: <https://www.us.elsevierhealth.com/essentials-of-domestic-animal-embryology-9780702028991.html>.
- [61] Shaw GC, Tse MPY, Miller AD. Microphthalmia With Multiple Anterior Segment Defects in Portuguese Water Dogs. Veterinary Pathology. 2018 Agosto;56(2):1 – 5. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0300985818794248>.
- [62] Saraiva IQ. Malformações oculares congênicas em cães e gatos: estudo de 123 casos. Universidade de Lisboa; 2019. Available from: [https://www.repository.utl.pt/bitstream/10400.5/18034/1/Malforma%C3%A7%C3%B5es%20oculares%20cong%C3%A9nicas%20em%20c%C3%A3es%20e%20gatos\\_estudo%20de%20123%20casos.pdf](https://www.repository.utl.pt/bitstream/10400.5/18034/1/Malforma%C3%A7%C3%B5es%20oculares%20cong%C3%A9nicas%20em%20c%C3%A3es%20e%20gatos_estudo%20de%20123%20casos.pdf).
- [63] Cook CS. Ocular Embryology and Congenital Malformations. K N Gelatt ; B C Gilger ; T J Kern. 2013;p. 3 – 38. Available from: <https://www.worldcat.org/pt/title/816652184>.
- [64] Donaldson D. The orbit and globe. In D. Gould & G. Mclellan (Eds.), BSAVA Manual of Canine and Feline Ophthalmology. David Gould ; G Mclellan. 2014;3:111 – 132. Available from: <https://www.wiley.com/en-us/BSAVA+Manual+of+Canine+and+Feline+Ophthalmology%2C+3rd+Edition-p-9781905319428>.

- [65] Proença RP, Crisóstomo S, Basílio AL, Paixão A, Martins M. Coloboma: Chave ocular para patologia sistêmica. *Revista da sociedade Portuguesa*. 2016;40(4):263 – 270. Available from: <https://revistas.rcaap.pt/oftalmologia/article/view/7549>.
- [66] Hendrix DVH. *Diseases and Surgery of the Canine Anterior Uvea*. K N Gelatt, ; B C Gilger; T J Kern. 2013;5:1146 – 1198.
- [67] Genética Canina. Problemas associados a pelagem Merle; [20–]. Site. Available from: <https://www.geneticacanina.com/probemas-merles1>.
- [68] Genética Canina. Exames de DNA para a cor merle; [20–]. Site. Available from: <https://www.geneticacanina.com/problemas-em-merles-3>.
- [69] Linkgen. *MANUAL DE COLETA CÃES*. São Paulo; 2022. Available from: <https://www.linkgen.com.br/produto/merle/>.
- [70] Saiki RK, Scharf S, F FF, Mullis KB. Enzymatic Amplification of  $\beta$ -Globin Genomic Sequences and Restriction Site Analysis for Diagnosis of Sickle Cell Anemia. *Science*. 1985 Dezembro;230:1350 — 1354. Available from: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.2999980>.
- [71] dos Santos Oliveira TM. *PCR em tempo real: métodos e aplicações*. Universidade de Aveiro; 2010. Available from: <https://core.ac.uk/download/pdf/15567888.pdf>.
- [72] de Almeida FC. *Reação em Cadeia da Polimerase (PCR)*; 2012. Site. Available from: [http://www.petdocs.ufc.br/index\\_artigo\\_id\\_87\\_desc\\_Gen%C3%A9tica\\_pagina\\_subtopico\\_56\\_busca\\_](http://www.petdocs.ufc.br/index_artigo_id_87_desc_Gen%C3%A9tica_pagina_subtopico_56_busca_).
- [73] Pelt-Verkuil E, Belkum A, Hays JP. *Principles and Technical Aspects of PCR Amplification*. Springer; 2008. Available from: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-1-4020-6241-4>.
- [74] Kolodner R, Tewari KK. Inverted repeats in chloroplast DNA from higher plants. *PNAS*. 1979 janeiro;76:41 – 45. Available from: <https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.76.1.41>.
- [75] Wang W, Messing J. High-Throughput Sequencing of Three Lemnoideae (Duckweeds) Chloroplast Genomes from Total DNA. *PLOS ONE*. 2011 setembro;6. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0024670>.
- [76] Martins AM. *Sequenciamento de DNA, montagem de novo do genoma e desenvolvimento de marcadores microssatélites, indels e SNPs para uso em análise genética de *Brachiaria ruziziensis**; 2013. Available from: [https://repositorio.unb.br/bitstream/10482/15521/1/2013\\_AlexandreMagalhaesMartins.pdf](https://repositorio.unb.br/bitstream/10482/15521/1/2013_AlexandreMagalhaesMartins.pdf).

- [77] Sanger F, Nicklen S, Coulson A. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *PNAS*. 1977 Dezembro;74(12). Available from: <https://www.pnas.org/doi/abs/10.1073/pnas.74.12.5463>.
- [78] Figueiredo GS, Reis ACM, Castro AS, Bisol TB. Reação de Sequenciamento de DNA e Purificação - Protocolos Otimizados. EMBRAPA. 2003 Dezembro;p. 1 — 4. Available from: <https://ainfo.cnptia.embrapa.br/digital/bitstream/CENARGEN/24105/1/ct022.pdf>.
- [79] Illumina. An introduction to Next-Generation Sequencing Technology. Illumina; 2017.
- [80] da Cruz Gallo de Carvalho MC, da Silva DCG. Sequenciamento de DNA de nova geração e suas aplicações na genômica de plantas. *Unesp*. 2010 março;40(3):735 –744. Available from: <https://repositorio.unesp.br/handle/11449/29442>.
- [81] Grossi R, Gallo AE, de Carvalho TM, de Fátima Miranda T, Signorini VP. Serviços de Aconselhamento Genético: Um panorama nacional. In: *Serviços de Aconselhamento Genético: Um Panorama Nacional*. Londrina; 2009. Available from: <http://www.uel.br/eventos/congressomultidisciplinar/pages/arquivos/anais/2009/327.pdf>.
- [82] Patterson D, Aguirre G, Fyfe J, Giger U, Verde P. Is this a genetic disease? *JSAP*. 1989 março;30(3):127 — 139. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1748-5827.1989.tb01517.x>.
- [83] M B, DR S. Aspectos genéticos da doença em cães. Reino Unido: CABI; 2001. Available from: <http://iwtf.ie/wp-content/uploads/2014/05/The-Genetics-of-the-Dog-A-Ruvinsky-J-Sampson.pdf>.
- [84] Traas AM, Casal M, Haskins M, Henthorn P. Genetic counseling in the era of molecular diagnostics. *Science*. 2006 Agosto;p. 1 — 7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16777204/>.
- [85] Bell DJS. Conferência. In: *Tufts' Canine and Feline Breeding and Genetics Conference*. Sturbridge; 2005. p. 1 – 141. Available from: <https://www.akcchf.org/educational-resources/library/articles/articles/2005-Tufts-Canine-and-Feline-Breeding-and-Genetics-Conference.pdf>.
- [86] Oliveira DAD. Noções sobre Genética; [20–]. Site. Available from: [https://cbkc.org/regulamentos/abrir/nocoos\\_sobre\\_genetica](https://cbkc.org/regulamentos/abrir/nocoos_sobre_genetica).
- [87] Doglink. Criador é aquele que faz criação. Criação é o acto de criar. Mas nem todos os que criam, são criadores!; [20–]. Site. Available from: <https://www.doglink.pt/guia-do-criador#toc2>.

- 
- [88] Genética Canina. Genética Canina: A escolha de um cão; [20–]. Site. Available from: <https://www.geneticacanina.com/merles>.

## Glossário

Alelo - formas alternativas, gerados por mutações, de um mesmo gene.

Alelo dominante - aqueles que, mesmo em dose simples, conseguem manifestar-se.

Alelo recessivo - aquele que só se expressa em pares.

Alelos recessivos deletérios - alelos que causam doenças genéticas

Cromossomo - estruturas que abrigam o material genético dentro da célula

Domesticação - Tornar ou ficar habituado ao convívio com o ser humano.

Gene - segmentos de ácido desoxirribonucleico (DNA) que contêm o código para uma proteína específica que funciona em um ou mais tipos de células no organismo.

Endogamia - cruzamento entre parentes

Fenótipo - manifestação visível ou detectável de um genótipo. Genótipo - composição genética de um indivíduo

Heterozigoto - indivíduos com alelos para determinada característica que são diferentes

Homozigoto - indivíduo que possui dois alelos iguais para aquele caráter. Merle - padrão de pelagem em cães

Predação - relação ambiental desarmônica

Proto-cão - antecessor ao cão no processo de domesticação

Raça - categoria das espécies de seres vivos

SINE - elemento transponível, sendo uma sequência repetitiva curta.