

Genômica: grandes transformações à vista.

Depois dos marcadores moleculares, edição do genoma é a “nova onda”



Luciana Correia de Almeida Regitano

Médica veterinária, doutora em Genética e Melhoramento, e pesquisadora da Embrapa Pecuária Sudeste, com sede em São Carlos, SP.

Os impactos positivos do aumento do nível tecnológico da pecuária são incontáveis. Não há como negá-los. Ocorreram ganhos nas áreas de genética, manejo e tratamentos culturais de pastagens, integração, nutrição, saúde, reprodução, mecanização e infraestrutura, gestão, etc.

O melhoramento genético consiste na seleção e reprodução dos melhores animais, aumentando a proporção de indivíduos no rebanho que possuem as melhores composições genéticas e, com isso, aumentando a média da produção do plantel. No clássico, três etapas são necessárias:

1. Avaliação fenotípica, que consiste na medida das características de interesse e pode ser feita no próprio animal ou em seus parentes (antepassados ou descendentes); **2.** Estimativa do valor genético dos indivíduos da população, cálculos que usam as informações de medidas de produção e de parentesco para prever a Diferença Esperada na Progenie (DEP) se utilizarmos aquele indivíduo como reprodutor; **3.** Seleção e acasalamento, quando se faz a escolha dos animais superiores e das combinações de machos e fêmeas que serão acasalados.

Entre os desafios desse processo, um dos maiores é identificar quais são os animais superiores do ponto de vista genético. Os marcadores moleculares foram propostos como alternativa, pois permitiriam separar com mais precisão a contribuição dos genes de um animal para a sua medida de desempenho em cada característica.

Porém, quando essa proposta foi concebida, a tecnologia para análise de marcadores ainda era muito rudimentar. O que tornou essa proposta viável foi o desenvolvimento de metodologias de análise de DNA que permitem diagnosticar o genótipo de muitos SNPs (sigla do inglês que se aplica às variações que envolvem uma única base do DNA, pronuncia-se “snips”). Essa tecnologia permitiu que fossem desenvolvidos kits contendo de dezenas a centenas de milhares de SNPs, conhecidos popularmente como “chip de SNPs”.

A adoção dessa tecnologia impõe, em um primeiro momento, a realização de uma etapa adicional no processo de melhoramento, que é a etapa de “calibração” do modelo para inclusão do efeito dos marcadores. Para isso, na avaliação fenotípica (etapa 1) uma grande população precisa ser também submetida à genotipagem do DNA. Com a informação de genótipo e de fenótipo do mesmo animal, se faz a estimativa da contribui-

ção de cada marcador para cada característica e essa informação pode ser usada para estimar o valor genético de outros indivíduos da população (etapa 2) somente a partir da informação de DNA, por exemplo em um embrião, ou pela combinação da informação tradicional com a informação genômica nos animais que já possuem avaliação. Com informação do genótipo e do fenótipo, a acurácia da DEP tende a ser maior.

Parentesco – O aumento da acurácia resulta de três fatores: a inclusão da informação sobre o genótipo para os marcadores que têm um efeito sobre a característica; a correção de erros de paternidade e o controle do parentesco real entre os indivíduos. Este último é importante porque, quando não se tem a informação dos marcadores, utiliza-se a média de semelhança entre dois parentes (irmãos completos compartilham teoricamente metade dos seus genes, meios-irmãos compartilham um quarto). Na prática esse compartilhamento pode ser maior ou menor, dependendo de como as cópias do pai e da mãe foram combinadas (*veja ilustração no página 94*).

Além do aumento da acurácia, a seleção genômica permite antecipar a seleção, pois é possível conhecer o potencial genético de um animal antes mesmo de seu nascimento, analisando, por exemplo, o DNA do embrião, reduzindo o intervalo de gerações e promovendo aumento do ganho genético por ano.

Todo esse avanço da tecnologia fez com que muitos programas de melhoramento, como os das raças Angus, Hereford, Simental, Gelbvieh e Limousin, já tivessem incorporado a DEP genômica em sua rotina nos EUA. No Brasil, a situação ainda é diferente, mas caminha para mudar. Diversos programas de melhoramento do Nelore vêm adotando a estimativa de DEP genômica, e o número de animais genotipados vem crescendo significativamente. Alguns programas também buscam a inclusão de novas medidas de desempenho, como a promessa da ABCZ de iniciar a prova de eficiência alimentar, o que deve impulsionar ainda mais a utilização da seleção genômica. Outro exemplo de uso da genômica para características de difícil mensuração é a avaliação para resistência a carrapatos em touros Hereford e Braford, realizado pela Conexão Delta G em parceria com a Embrapa.

As primeiras gerações de chips de SNPs eram desenhadas para conter marcadores espalhados

“

Os marcadores moleculares foram propostos como alternativa para melhor identificar o potencial genético de um animal

Mutações tendem a ser melhor aceitas do que a transgenia

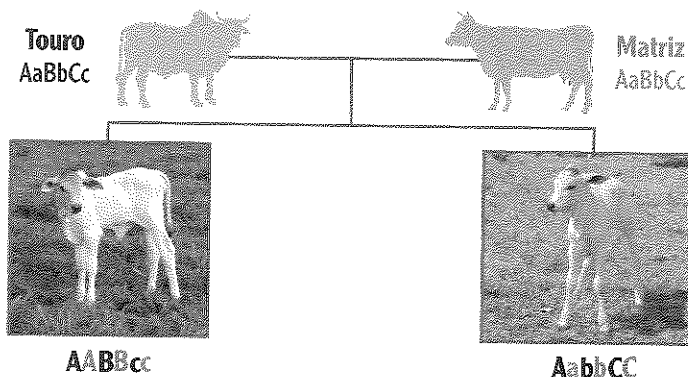
de forma a cobrir regularmente todos os intervalos do genoma, mas, com o avanço dos estudos de associação desses marcadores com as características de produção, novos chips vêm sendo desenvolvidos para conter os marcadores mais apropriados para a aplicação desejada. Assim, é possível desenvolver chips com marcadores que melhor explicam a variação genética de uma raça ou grupo racial (*Bos taurus* e *Bos indicus*), contendo SNPs associados a determinadas características de produção.

Mutações – Para a seleção genômica, não há necessidade de se conhecer quais são as variações que de fato “fazem a diferença”, as chamadas mutações causais, pois usando um grande número de marcadores, acredita-se que cada uma tenha pelo menos um marcador na sua vizinhança. A inclusão de mutações causais pode aumentar a acurácia das DEPs genômicas, mas são as novas técnicas de biologia molecular que têm despertado o interesse dos pesquisadores.

Premiada como “o grande avanço da ciência” no ano de 2015, a edição do genoma é uma das promessas para se promover rápidas mudanças no cenário do melhoramento animal. O exemplo é a recente produção de dois bezerros mochos da raça Holandesa pela indução de mutação no gene que controla o desenvolvimento de chifres, ou ainda a produção de bovinos, carneiros e porcos com musculatura dupla, pela mutação do gene da Miostatina. As técnicas de edição do genoma utilizam um sistema biológico presente nas bactérias, capaz de cortar e “consertar” essas quebras do DNA utilizando um molde. Com essa técnica é possível reproduzir uma mutação natural, que já existe em algumas populações da espécie, como é o caso da ausência de chifres, em uma população que normalmente não tem essa mutação, ou ainda “corrigir” uma mutação que esteja presente em descendentes importantes de uma população. São inúmeros os casos descritos em que um touro muito bom de DEP era portador de doença hereditária e disseminou essa mutação na sua raça.

Pelo melhoramento tradicional, a introdução de mutações de uma raça para outra só seria possível por meio de cruzamentos, seguidos de acasalamentos absorventes com a raça original, processo que demora muitas gerações e sempre deixa resquícios contaminantes da raça doadora da mutação no genoma da raça original. Por poder explorar mutações naturais da espécie ao in-

■ Na teoria, 50% de parentesco; na prática, 16,6%.



O esquema acima ilustra como o parentesco real entre dois indivíduos, verificado por meio de marcadores moleculares, pode ser diferente do previsto pela média para um determinado grau de parentesco. As letras representam as cópias dos marcadores herdadas do touro – representadas em preto –, e herdadas da mãe – em vermelho –, por dois irmãos completos, onde se espera em média 50 % de semelhança genética. Pela informação dos marcadores, no entanto, esses animais possuem apenas 16,6% de semelhança.

vés de introduzir genes de uma espécie em outra, a tecnologia deve ter muito melhor aceitação do público do ponto de vista ético do que os transgênicos. Para a aplicação dessa tecnologia às características complexas, como é o caso da maioria das características de produção, o grande desafio é identificar as mutações causais.

Nelore – Pensando nisso, a Embrapa, em parceria com a USP, as Universidades de Iowa, do Missouri e de Wisconsin, nos EUA, e o CSIRO da Austrália, desenvolve uma linha de pesquisa financiada pela FAPESP e pelo CNPq, na qual se buscam genes que possam explicar a variação no desempenho do Nelore para medidas de eficiência alimentar e de qualidade da carne. Temos focado a atenção em entender como os genes funcionam para resultar nesses fenótipos, comparando animais com desempenhos extremos para cada característica e analisando a expressão dos genes, das proteínas e de outros elementos do genoma. São 200 bovinos em que fizemos o sequenciamento dos genes, proteínas e microRNAs que estão “funcionando” no músculo no momento do abate, além do sequenciamento completo do genoma de 20 pais desses animais.

Nossos estudos já identificaram vários genes que podem ser alvos para edição do genoma e agora, com a sequência do DNA dos touros, estamos aprofundando os estudos para identificar os SNPs que podem explicar essas diferenças. Apesar de parecer muito distante da nossa realidade, a tecnologia de edição do genoma deve ser a próxima onda e trazer grandes transformações à pecuária.



Edição do genoma utiliza sistema biológico que corta e conserta quebras de DNA.