



**MUDANÇA CLIMÁTICA**  
Pesquisadora monitora plantas com gene para resistência a seca

DIVULGAÇÃO

# A BIOTECNOLOGIA AGRÍCOLA PODE MUITO MAIS

Da domesticação de plantas à biologia sintética, campo é estratégico para ampliar a produção

Por Paula Drummond de Castro e Paulo Arruda

Se nos primórdios da agricultura a seleção de alimentos era feita em bases empíricas, pelo simples cruzamento de plantas ou animais mais adequadas para o uso humano, hoje ela é basicamente sinônimo de uma elaborada engenharia biológica que olha para os pares de base do DNA buscando com precisão os gatilhos que moldam as características das plantas e animais. Nessa sofisticada engenharia repousa a expectativa de soluções para o enfrentamento de desafios presentes e futuros, como a demanda por alimentos, a desnutrição humana, as mudanças ambientais e a segurança alimentar.

A busca por características desejadas nos alimentos para consumo humano confunde-se com a história de civilização humana. A domesticação de plantas e animais foi um dos alicerces que possibili-

taram a expansão da espécie humana no planeta. Era o início da agricultura e da pecuária. Esses avanços forneceram fontes mais confiáveis de alimentos e permitiram assentamentos humanos maiores e mais duradouros.

No decorrer deste longo processo de domesticação iniciado há 10.000 anos, alguns atributos importantes foram sendo selecionados para fornecer alimento, combustível e fibra para o uso humano. A germinação mais rápida, o aumento do tamanho e número de frutos e sementes, a produção de plantas mais compactas, a maior uniformidade entre as plantas, a influência nos mecanismos de dispersão de frutos e sementes (por exemplo, vagens que deixaram de abrir naturalmente) e a redução de substâncias tóxicas (como no feijão) são algumas das quali-

dades que foram sendo selecionadas nas plantas de uso humano e, pouco a pouco, transformando espécies selvagens em domesticadas.

## A ODISSEIA DO MILHO

O milho (*Zea mays*) é um bom exemplo para ilustrar como as características foram sendo selecionadas por nossos antepassados e que o levaram paulatinamente ao distanciamento do teosinte, sua espécie ancestral. Comparado ao teosinte, o milho apresenta crescimento mais compacto e maior dificuldade na dispersão natural, pois os grãos estão aderidos ao sabugo e são protegidos por palhas. A seleção de características mais eficientes para o uso humano possibilitou que a produção mundial de milho atingisse em 2016 mais de 1 bilhão de toneladas. Para atingir esta produção, o milho, dentre tantas culturas agrícolas, passou por diversas estratégias de melhoramento genético culminando com o uso da biotecnologia visando a obtenção de plantas mais produtivas e resistentes ao ataque de insetos e mais adaptada a técnicas modernas de manejo.

A busca dos melhores exemplares de plantas se baseou durante séculos no cruzamento de espécies com características semelhantes buscando estabelecer uma nova variedade. Entretanto, este processo nem sempre resultava no produto esperado já na geração subsequente. Ainda que os cientistas estivessem cruzando espécies semelhantes, nem sempre as características desejadas eram expressas nos descendentes diretos. Isto tornava o processo de melhoramento genético muitas vezes lento e de difícil controle.

Foi a partir do final da década de 1960 e começo da década de 1970 que a agricultura viveu uma atmosfera de inovações marcantes. Inúmeros avanços tecnológicos foram impulsionados no período pós-guerra levando à produção de sementes genéticas, ao uso de insumos industriais (fertilizantes e defensivos), à mecanização, à produção em massa de produtos homogêneos e à diminuição do custo de manejo. Era o tempo da Revolução Verde.

O desenvolvimento da técnica do DNA Recombinante na década de 1980 permitiu a modificação direta do genoma de um ser vivo, seja pela introdução de um novo gene de origem externa, ou mesmo, na inativação de um gene ora existente. Uma vez realizado esse processo o organismo modificado passou a expressar novas características de valor agrônômico.

Ao invés de fazer cruzamentos e esperar longo tempo para saber se as plantas resultantes apresentavam as características desejadas oriundas dos parentais, tornou-se possível acessar diretamente o código genético das plantas e isolar os segmentos de DNA que correspondiam às características agrônômicas desejadas.

Técnicas cada vez mais aprimoradas de biologia molecular, como o bombardeio com micropartículas, a eletroporação e o uso da agrobactéria facilitaram a inserção de genes úteis nos genomas vegetais. Como isso, foi possível a criação e oferta de novas sementes que impulsionaram a produtividade agrícola. Aliada às técnicas de manejo mais aperfeiçoadas, a produção mundial de alimentos cresceu enormemente.

As tecnologias de transformação genética de plantas permitiram que se introduzisse características agrônômicas desejadas - por exemplo, resistência a insetos ou tolerância a herbicidas - em culturas agrícolas, como milho, soja e algodão. Começava então a ser desenvolvidas na década 1980 as primeiras culturas transgênicas, que só viriam a ser comercializadas na década seguinte.

O milho BT é certamente um dos marcos entre os transgênicos. Nesse milho, os cientistas introduziram em seu genoma um gene da bactéria de solo *Bacillus thuringiensis* que produz uma proteína tóxica para algumas lagartas que atacam as lavouras. A própria bactéria já era usada em formulações de bioinseticidas pulverizados nas mais diversas lavouras. Dessa forma, a planta passou a expressar a proteína inseticida que controla o crescimento das lagartas de forma mais eficiente.

Os transgênicos foram (e são) tema de muita discussão e intensa regulamentação. No Brasil, a primeira cultura transgênica, a soja transgênica Roundup Ready, tolerante a herbicida, foi aprovada para comercialização em 1998.

Passados mais de vinte anos, as polêmicas que cercam os alimentos transgênicos persistem na opinião pública, mas não no campo. Estima-se que entre 1998 e 2017 ocorreu aumento de 275% da produção de grão (de 30 milhões de toneladas para 113 milhões de toneladas de soja), segundo dados da Companhia Nacional de Abastecimento (Conab). Hoje, a taxa de adoção da tecnologia chega a 92,3% para soja; 86,7% para milho inverno ou safrinha; 74,7% para milho verão e supera os 90% para o algodão, ocupando 50 milhões de hectares no Brasil - uma área equivalente à Espanha - elevando o país para a 2ª posição no ranking de países que mais adotam organismos geneticamente modificados (OGM).

Embora a área de OGM plantados seja grande, a oferta de produtos geneticamente modificados para o mercado é pequena. Das 107 culturas transgênicas aprovadas pela CTNBio nos últimos 20 anos, quatro foram desenvolvidas no Brasil: um feijão resistente a vírus, uma soja resistente a herbicidas, uma cana-de-açúcar resistente a lagartas e um eucalipto que cresce mais rápido e produz mais celulose.

Os custos de realizar todos os testes e obter todas as licenças para colocar um produto transgênico no mercado são muito altos. Estima-se que o custo para lan-

çar um produto transgênico no mercado chegue a centenas de milhões de dólares. Com isso, apenas poucas e grandes empresas de biotecnologia conseguem ter fôlego financeiro para realizar todos os testes necessários para a aprovação do produto.

## APAGAR E REESCREVER

Com o contínuo avanço da biologia molecular, o número de novas tecnologias não para de crescer. São várias as ferramentas de biotecnologia que vêm sendo utilizadas para a modificação genética. Além da transformação genética, que produz os organismos transgênicos, há ainda o silenciamento gênico (ou interferência por RNA) e mais recentemente as tecnologias revolucionárias de edição gênica.

A edição gênica tem empolgado os cientistas em todas as áreas das ciências da vida e seu aperfeiçoamento avança em ritmo galopante. A mais promissora das chamadas Técnicas Inovadoras de Melhoramento de Precisão (Timps) é a CRISPR-Cas9 que utiliza um tipo de enzima capaz de incluir, apagar e reescrever trechos de DNA. Esta técnica permite fazer modificações específicas no genoma de um organismo, com o objetivo de desligar, diminuir ou aumentar alguma característica genética dele. A edição gênica é uma técnica mais simples, mais rápida e mais específica quando comparada com as técnicas de DNA recombinante.

Além do enorme avanço científico que por si já anima os cientistas, os desenvolvedores de novas biotecnologias veem nas Timps a janela de oportunidade para redemocratizar a participação de novos atores no cenário do mercado de novos produtos biotecnológicos agrícolas. Além de o processo ser mais rápido, espera-se que os produtos de edição gênica não estejam sujeitos a todas as exigências de testes mandatórios como ocorre com os produtos que carregam genes de outra espécie. Isto tornaria o processo indiscutivelmente mais barato, possibilitando a entrada de outros atores no mercado da biotecnologia agrícola.

**Os custos para desenvolver um novo transgênico chegam a centenas de milhões de dólares. No Brasil, embora a área plantada com OGMS seja grande, a oferta deste tipo de produto é relativamente pequena.**

A edição gênica é feita no genoma da própria planta e, portanto, sem a transferência de genes entre espécies diferentes. Em certa medida, a edição gênica se aproxima muito mais de processos genéticos que ocorrem naturalmente em todos os organismos. Por isso, para muitos especialistas, em termos de regulamentação, não faz sentido tratar produtos editados geneticamente como sinônimo de transgênico, como ocorreu na Europa. No Brasil, a CTNBio (órgão que libera a comercialização e plantio de produtos transgênicos) optou por tratar a questão caso a caso.

### NEM TÃO COADJUVANTES

À medida que a biotecnologia avançava para incorporar novas características a culturas agrícolas, outras áreas das ciências da vida foram se firmando com novas abordagens de engenharia genética e de manejo ao ponto de se tornarem indissociáveis.

Nos anos 1950, a tcheca naturalizada brasileira Johanna Döbereiner estudava os microrganismos do solo e suas associações simbióticas com as raízes das plantas. Suas pesquisas contribuíram para a compreensão da biologia das bactérias capazes de captar nitrogênio da atmosfera e transferir para a planta, dispensando, portanto, a necessidade de se adubar o solo com o nutriente.

Atualmente, praticamente se eliminou a dependência da adubação nitrogenada nas plantações de soja no Brasil. Estima-se que os avanços tecnológicos no manejo tenham resultado em uma economia em fertilizantes nitrogenados no cultivo da soja entre US\$ 1 e US\$ 2 bilhões por ano, criando uma economia que muito ajudou o sucesso internacional da soja, além do benefício ambiental representado sobretudo pela diminuição da poluição das águas.

O estudo do microbioma associado às plantas está evoluindo aceleradamente para encontrar novos microrganismos benéficos para o crescimento das plantas e defesa contra doenças. Cientistas do mundo todo se debruçam sobre os mais diferentes tipos de solo buscando novos



microrganismos capazes de contribuir com a produtividade agrícola e assim tornar a agricultura mais sustentável.

Um exemplo são os solos de regiões naturalmente pobres em nutrientes, mas que comportam uma flora diversificada, como é o caso dos Campos Rupestres que se distribuem em topos de serras e chapadas de Minas Gerais e Bahia. Os solos destas regiões são pedregosos, rasos e surpreendentemente pobres em fósforo. O fósforo é um nutriente essencial e insubstituível para todos os organismos. Mas isso parece não ameaçar a flora dos Campos Rupestres.

Essas condições são particularmente interessantes para a ciência, pois permitem a realização de pesquisas que buscam soluções para o problema da limitação da disponibilidade de fósforo para a produtividade agrícola. Estima-se que as reservas de fósforo estejam sujeitas a uma possível crise de abastecimento global. As pesquisas sobre o microbioma dos solos dos Campos Rupestres já apontaram para uma imensa e nova biologia da interação microbiota-planta que pode trazer soluções para o problema. A maior parte das bactérias e fungos encontrados nesse ambiente é completamente desconhecida para a ciência.

Outro importante feito no Brasil que

possibilitou impulsionar a base tecnológica no campo da biotecnologia ocorreu há vinte anos: o sequenciamento do genoma da *Xylella fastidiosa*, a bactéria causadora do amarelinho (Clorose Variegada de Citros), doença que afetava principalmente os laranjais paulistas.

Os cientistas determinaram não só o metabolismo básico e as características de replicação da bactéria, mas também numerosos mecanismos de patogenicidade, que levaram a novos achados e abordagens para o controle da doença.

A façanha foi capa da edição de 13 de julho de 2000 da revista *Nature*. O esforço conjunto de 35 laboratórios e cerca de 240 pesquisadores possibilitou identificar e ordenar 2,7 milhões pares de bases do genoma da bactéria. Na ocasião a realização foi anunciada como o “maior feito científico brasileiro”.

O sequenciamento da *Xylella* colocou o Brasil em outro patamar da pesquisa genética mundial. Até então, nenhuma pesquisa brasileira tinha sido capa da revista *Nature*. A empreitada foi financiada pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Fapesp) e pelo Fundo de Defesa da Citricultura (Fundectrus). De 1997 a 2008, período do Programa Genoma na Fapesp, uma grande quan-

tidade de pesquisadores foi capacitada em técnicas de sequenciamento e análise de genomas. Além disso, construiu-se uma infraestrutura de ponta necessária para que o país avançasse com a análise de organismos de interesse científico e relevância para a saúde pública.

## O SALTO PÓS-XYLELLA

A expertise adquirida com o sequenciamento da *Xylella* continuou a render frutos, como a participação nos sequenciamentos dos genomas do boi, do eucalipto e do café, da *Xylella* de parreira, da bactéria causadora da leptospirose, do verme da esquistossomose, da cana-de-áçúcar entre outros.

Outro impacto positivo na era pós-*Xylella* foi impulsionar parcerias público-privadas no campo da pesquisa biotecnológica. Além do Fundecitrus, a Fapesp alavancou mais de US\$ 11,7 mi (até 2010) em contrapartida de projetos com a Copersucar, Instituto Ludwig, Suzano, Ripasa, Duraflores, Votorantim, Departamento de Agricultura dos Estados Unidos, Central Bela Vista, Embrapa, de acordo com reportagem da Revista Fapesp.

O número de startups decorrente da experiência dos pesquisadores capacitados no processo do sequenciamento do genoma ajudou a impulsionar o setor no país.

De acordo com o banco de dados americano National Center for Biotechnology Information (NCBI), um dos maiores repositórios de informações genômicas existentes, cerca de 48 mil organismos tiveram seus genomas decodificados, ou quase: 16,5 mil vírus; 27 mil bactérias e arqueas; e 4500 eucariotos (protozoários, fungos, animais e plantas). Atualmente a iniciativa Earth BioGenome Project (EBP) tem a ambiciosa meta de sequenciar toda a vida do planeta a começar pelos organismos eucariotos com células nucleadas, ou seja, cerca de 1,5 milhão de espécies.

O interesse pela genômica dos organismos não é à toa. Este processo seria como escrever um livro com a história de cada espécie. A informação disponível ali deverá ajudar a entender não somente quais

as proteínas catalogadas em cada organismo e sua função, mas também avançar em áreas como a evolução das espécies.

O processamento de toda esta informação oriunda do sequenciamento genômico só é possível em função dos progressos da bioinformática ocorrido nos últimos 20 anos. Por meio dos métodos computacionais e algoritmos matemáticos, a bioinformática é capaz de reconhecer padrões que provavelmente seriam impossíveis de serem analisados sem tal ajuda.

Uma das atividades da bioinformática inclui a identificação de genes de interesse. Frequentemente, essa identificação é feita com o objetivo de entender melhor a base genética de uma doença, adaptações exclusivas, propriedades desejáveis (especialmente em espécies agrícolas) ou diferenças entre as populações.

Para isso, os bioinformatas lançam mão de reconhecimento de padrões, mineração de dados, algoritmos de aprendizado de máquina e visualização. Os principais esforços incluem alinhamento de sequência, descoberta de genes, montagem de genoma, alinhamento de estruturas de proteínas, previsão de estruturas de proteínas, previsão de expressão gênica e interações proteína-proteína, estudos de associação em todo o genoma.

Pesquisadores da Universidade de Cambridge, no Reino Unido, sintetizaram todo o DNA da bactéria *Escherichia coli*, ou seja, 4 milhões de pares de bases, e produziram uma forma de vida sintética que se reproduz e se comporta de maneira muito semelhante à sua versão natural. O artigo científico foi publicado em maio de 2019.

## PLANTAS SINTÉTICAS?

Não é a primeira vez que se desenha um DNA artificial. Em 2010 a bactéria *Mycoplasma mycoides* teve seu DNA de 1 milhão de pares de base nitrogenada substituído por outro totalmente sintético. A diferença com o trabalho da *E. coli* é que o genoma sintetizado é 4 vezes maior e os cientistas usaram menos códons (sequência de três bases nitrogenadas que trazem informação na produção de proteína).

Todos os seres vivos têm 64 códons, inclusive a *E. coli*. A bactéria de DNA sintético Syn61 tem 61. Os cientistas excluíram os “sinônimos” dos códons, e ao que parece não fez diferença para a vida da bactéria artificial. Ela tem suas funções vitais mantidas, cresce um pouco mais lenta e é mais alongada. Os pesquisadores de Cambridge querem enxugar ainda mais o número de códons para entender o quanto simplificado pode ser o código genético.

A projeção de uso de organismos sintéticos na biotecnologia agrícola, no sentido de criar novos vegetais, ainda está longe de ser realidade. A complexidade do genoma de um vegetal é substancialmente maior do que de uma bactéria. A *E. coli* é um organismo unicelular, sem núcleo, e tem 4 milhões de pares de base. A *Arabidopsis thaliana*, que é considerada o organismo vegetal modelo em experimentos de laboratório, tem 125 milhões de pares de base, multicelular, células com núcleo e de diferentes tipos.

O cenário mais possível é do uso de biologia sintética para apoiar algum desenvolvimento ligado à biotecnologia vegetal. Sobre tudo se estiver movido para o desenvolvimento de produtos que viessem ao encontro de sanar questões mundiais da humanidade presente e futura como a desnutrição humana, as mudanças climáticas e a sustentabilidade, no sentido de reduzir o uso de insumos agrícolas poluentes e diminuir o uso de água.

Mas a ciência avança em velocidades indeterminada e a criatividade humana é infinita. Se hoje já compramos carne sintética no supermercado, quem sabe chegará um dia em que não teremos a ervilha sintética à nossa disposição?

---

Paula Drummond de Castro é Pós-doutoranda em divulgação científica e cultural do Laboratório de Estudos Avançados em Jornalismo, da Universidade Estadual de Campinas. Paulo Arruda é professor titular do Instituto de Biologia da Unicamp e coordenador do Genomics for Climate Change Research Center (GCCRC), um dos Centros de Pesquisa em Engenharia da Fapesp.