

13 July 2000

International weekly journal of science

nature

£5.45 €8.29 FFs54 DM16 Lire16000

www.nature.com

Citrus pathogen sequenced

Isotope geology
Strange sulphates

AIDS
Mbeki responds
to critics

**Molecular
logic**
Chemistry meets
computing

nature jobs

focus on biochemistry



28 >

9 770028 083057

Os achados científicos originais da equipe de pesquisadores do Brasil responsáveis pelo seqüenciamento genético da bactéria *Xylella fastidiosa* tanto quanto o significado cultural e político, para o país, do sucesso desse projeto mundialmente pioneiro de genoma de um microrganismo causador de doença em plantas – um fitopatógeno – ganharam uma nova e maior visibilidade internacional com a edição da *Nature* que começou a circular em 13 de julho último. O artigo científico de sete páginas sobre a *Xylella* – o *paper*, como se diz no jargão dos pesquisadores – com contribuições novas para a pesquisa genômica, elaborado e assinado por 116 dos 192 cientistas que concluíram em janeiro passado a decodificação genética da bactéria, forneceu nada menos que a capa da edição número 6.792, volume 406 da revista, uma das mais prestigiosas e respeitadas publicações científicas do mundo.

Em 131 anos de existência da *Nature*, jamais um artigo produzido por um grupo de pesquisa brasileiro chegara à capa da revista. Mas não bastasse isso, a decifração do genoma da bactéria causadora da Clorose Variegada de Citros (CVC) ou praga do amarelinho, pelos pesquisadores ligados à Organização para Seqüenciamento e Análise de Nucleotídeos-Onsa (a rede virtual de labo-

CAPA

O novo produto brasileiro

Depois de uma capa na Nature, a pesquisa genômica feita no país atrai a atenção do mundo

MARILUCE MOURA

ratórios criada pela FAPESP em 1997 e que tem uma onça em sua logomarca), foi festejada em editorial da publicação inglesa e detalhadamente explicada em linguagem jornalística em sua seção *News and Views*.

No editorial (*ver íntegra no box*), destacou-se que o seqüenciamento bem-sucedido do patógeno de planta “é uma realização política tanto quanto científica”. E, ainda, que a concepção corrente de que somente os países mais industria-

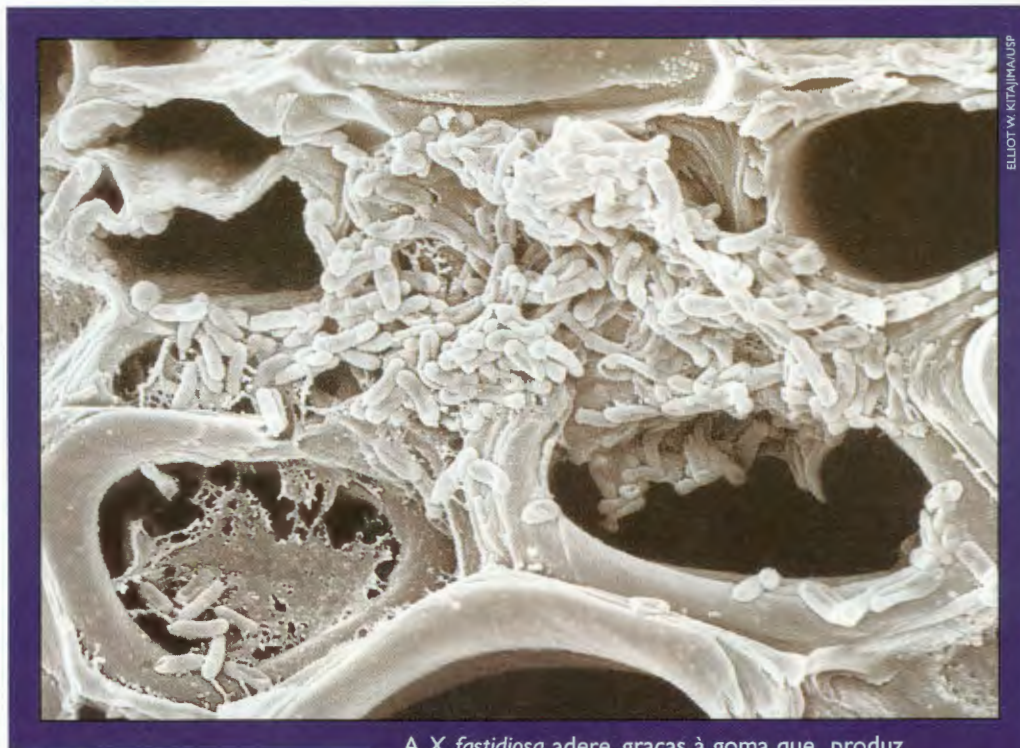
lizados têm o potencial e o pessoal qualificados necessários para realizar pesquisa de ponta foi desmentida pelo projeto brasileiro. Para finalizar, o editorial afirma que o sucesso do projeto da *X. fastidiosa* somado ao fato incomum de uma agência do mundo avançado e industrializado – o Departamento de Agricultura dos Estados Unidos – ter contratado a pesquisa genômica de uma variante da *Xylella* de um país em desenvolvimento “endossam a determinação do Brasil de entrar na idade pós-genômica de mãos dadas com os cientistas dos países mais ricos”.

Em termos de divulgação, os efeitos desse destaque concedido ao projeto brasileiro por um dos maiores ícones da comunidade científica internacional não se fizeram esperar. Ainda na noite da quarta-feira, 12 de julho, findo o embargo de publicação de notícias sobre o material semanal da *Nature* veiculado pela Internet, a versão *on line* do *New York Times* noticiava “*Genes of plant disease mapped*”, e a *BBC News Online* relatava “*Brazil hails scientific first*”. Mais tarde, em 18 de julho, o caderno de ciência do jornal NYT publicaria a matéria “*Agriculture takes its turn in the genome spotlight*”.

A matéria da BBC informava que a pesquisa do genoma da *Xylella* está sendo saudada como “um triunfo da ciência brasileira” e, com base em entrevista do coordenador de DNA do projeto, Andrew Simpson, apresentava alguns resultados da pesquisa que representam contribuições novas à ciência e estavam sob sigilo até a publicação do *paper* pela *Nature*. Um deles é que muitos dos 2.900 genes da *X. fastidiosa* (cerca de um terço) são totalmente novos para a ciência, ou seja, são genes jamais descritos antes, enquanto outros são análogos a genes encontrados em outros organismos. Outro resultado fundamental da pesquisa, destacado pela BBC, foi a identificação de genes na *X. fastidiosa* que codificam moléculas cuja existência só estava descrita em patógenos de seres humanos e animais, caso em que servem para sua adesão às células do hospedeiro. Ora, o que aí se apresenta é uma clara e importante indicação de identidade dos mecanismos de patogenicidade das bactérias, afetem elas plantas, seres humanos ou outros animais.

Por sua vez, a matéria publicadada no *New York Times on line*, produzida pela agência internacional de notícias *Associated Press*, destacava o caráter pioneiro do mapeamento genético de um fitopatógeno e o situava como um avanço capaz de levar a novas abordagens na luta contra “um flagelo bacteriológico que devasta laranjais e outras plantações”. Na seqüência também informava que o trabalho lança luzes sobre o modo pelo qual bactérias infectam igualmente plantas e seres humanos e neutralizam suas defesas, e abria espaço para comentários entusiasmados de Charles J. Arntzen, presidente do Instituto Boyce Thompson, da Universidade de Cornell, sobre essa e outras contribuições científicas importantes apresentadas no artigo de capa da *Nature*.

Na quinta-feira, 13, uma nova amostra da repercussão internacional da capa da revista científica britânica acontecerá nas páginas de *Le Figaro*. Sob o título “*Les mécanismes de la virulence dévoilés*”, o jornal francês publicou uma matéria entusiasmada, escrita uma oitava acima, digamos, do tom que boa parte da imprensa brasileira acha recomendável para noticiar conquistas nacionais fora da



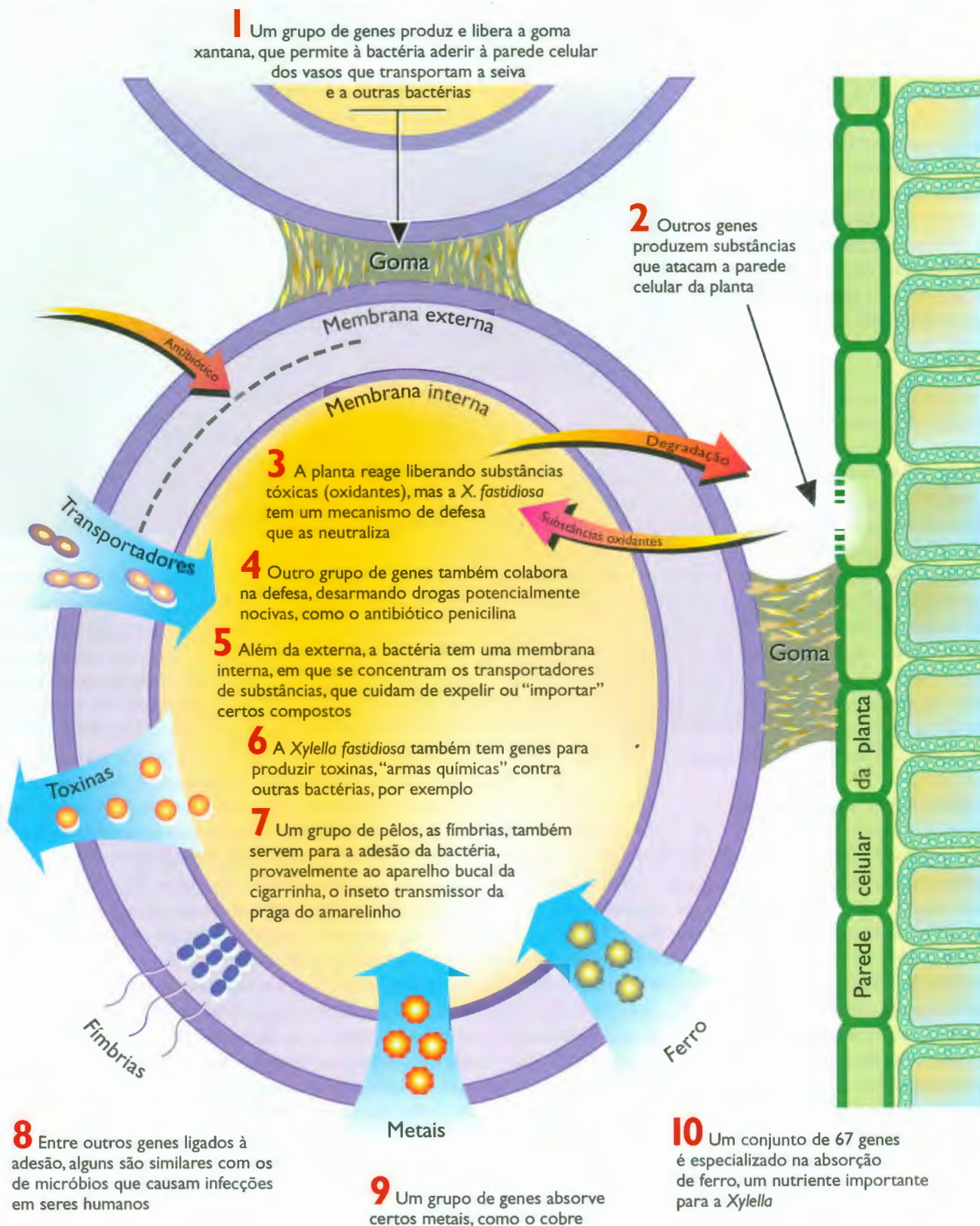
A *X. fastidiosa* adere, graças à goma que produz, à parede dos vasos que transportam a seiva, termina por entupí-los e causa sérios danos à planta

arena esportiva. Nela resumiam-se os resultados científicos do projeto da *X. fastidiosa*, explicava-se como foi montada a estrutura da Onsa que permitiu seu desenvolvimento e apresentava-se um quadro da praga do amarelinho no Brasil. *Le Figaro* concedeu espaço, é claro, para observar que foram os pesquisadores franceses Joseph Bové e Monique Garnier que identificaram a *Xylella* como agente causador da CVC, no começo dos anos 90. E para lembrar que quando a FAPESP, em 1997, lançou o projeto de seqüenciamento da *X. fastidiosa*, Bové se dispôs a fornecer os clones da bactéria produzidos pelo Inra (Instituto Nacional de Pesquisa Agrônômica) em Bordeaux, ao mesmo tempo em que Frédéric Laigret, pesquisador na Universidade Bordeaux 2, dava apoio à constituição de um banco de DNA da bactéria para fornecimento dos fragmentos a serem seqüenciados. Mas, em meio a tudo isso, o que pode soar como música a ouvidos brasileiros é o título do box da reportagem, “*Le Brésil parmi les grands*”, que começa afirmando que o Brasil se alçou ao nível das potências “biológicas” do planeta: Estados Unidos, Grã-Bretanha, França, Japão, Alemanha” (ver íntegra na página 14).

Na quinta-feira seguinte, 20 de julho, reportagem da conceituada revista inglesa *The Economist* completava a avaliação positiva de alguns dos mais importantes órgãos da grande imprensa internacional sobre a ciência praticada no Brasil. “Samba, futebol e... genômica. A lista de coisas pelas quais o Brasil é reconhecido subitamente ampliou-se”, dizia na abertura a matéria sob o título “*Fruits of co-opera-*

A *Xylella fastidiosa* e a laranjeira

A bactéria tem 2.904 genes e os pesquisadores da ONSA conseguiram identificar as funções de 47% deles.



Roteiro elaborado pelo jornalista Ricardo Bonalume / Versão original publicada pela Folha de São Paulo em 13/07/2000

tion”. Explicava em seguida que, apenas poucos dias depois de publicar o primeiro genoma de um fitopatógeno, cientistas ligados à FAPESP preparavam-se para anunciar, no dia 21 de julho, “um outro sucesso”: a identificação de 279 mil seqüências genéticas humanas, número, segundo a revista, só inferior ao de seqüências identificadas pelos Estados Unidos e pela Grã-Bretanha. A referência nesse ponto é aos resultados do projeto Genoma Humano do Câncer, que de fato seriam divulgados em entrevista coletiva no Palácio dos Bandeirantes no dia 21 (a cobertura do evento estará na próxima edição de *Pesquisa FAPESP*).

O texto de *The Economist* dá a partir daí uma série de detalhes sobre o Programa Genoma da FAPESP e sobre a própria Fundação, para concluir dizendo que “a lição a retirar de tudo isso é que não há razão pela qual países como o Brasil não possam competir em ciência de ponta se se empenharem nesse sentido”. Para finalizar, considerando “os benefícios da cooperação demonstrados por São Paulo, a fonte segura de financiamento à pesquisa existente neste Estado e os mais de 200 cientistas treinados como resultado apenas do projeto da *X. fastidiosa*”, a matéria faz um prognóstico luminoso de crescimento da participação brasileira na produção científica mundial, que, em número de *papers* publicados, saltou de 0,4% para 1,2% do total mundial, de 1985 a 1999.

Contribuições significativas

No *front* interno, onde a atenção da mídia para os projetos de pesquisa genômica feitos no Brasil intensificou-se muito a partir do anúncio da conclusão do seqüenciamento da *X. fastidiosa* em fevereiro passado, o significado da conquista da capa da *Nature* por essa pesquisa foi informado para dezenas de milhões de brasileiros. Ainda na quarta-feira, as emissoras de rádio e de televisão, a começar pela *Globo* em seu *Jornal Nacional*, deram ampla repercussão ao assunto e, na quinta-feira, 13, os principais jornais brasileiros noticiaram com detalhes o que a revista britânica publicara. Não raro o noticiário situou o fato nas esferas de um brilhante gol de placa da pesquisa feita no país. Na quarta, também a novíssima mídia eletrônica nacional juntara-se à difusão do “deu na *Nature*”, idéia inevitável de título para traduzir o fato em questão com um laivo de humor genuinamente nacional, e que terminou sendo efetivamente usado pela revista *Isto*



A cigarrinha é o inseto transmissor da praga do amarelinho, cujos sintomas nas laranjeiras incluem manchas evidentes nas folhas mais velhas, com áreas cloróticas, desbotadas, em sua face superior e lesões de cor marrom clara, com um material tipo goma na face inferior

É, na sexta-feira, 14 de julho. No sábado, 15, a *Época* mostrou os rostos de alguns dos principais responsáveis pelo sucesso do projeto da *X. fastidiosa*. Foram dias de tamanha exposição da pesquisa brasileira em genômica na mídia que, de repente, parecia aberto o caminho para mostrar a ciência não só como espaço privilegiado de resolução de inumeráveis problemas que afetam o indivíduo e a sociedade, mas também como um campo capaz de contribuir para a elevação da combatida auto-estima nacional.

Na verdade, uma amostra especial do fascínio exercido pelo êxito reconhecido dos pesquisadores brasileiros, na área científica hoje mais em evidência no mundo, já ocorrera na terça-feira, 11 de julho, durante a 52ª Reunião da Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência (SBPC), que reuniu em Brasília cerca de 15 mil pessoas, entre cientistas seniores, jovens pesquisadores e estudantes que ainda estão definindo seus caminhos profissionais. Ali, num auditório superlotado sobretudo por jovens, Andrew Simpson recebeu uma ovação impressionante depois de mostrar por que o projeto da *X. fastidiosa* apenas em cerca de dois anos fez o Brasil dar um salto de 10 anos em sua competência científica.

Durante a palestra o pesquisador expôs por poucos segundos a capa da *Nature* que ainda estava sob embargo e declarou que ter um artigo publicado naquela revista era o sonho de todo pesquisador – ele e os demais pesquisadores que assinaram o *paper*, ressaltou, estavam vendo esse sonho materializado. Essa mesma declaração Simpson



repetiria em estado de graça no dia seguinte, já em São Paulo, durante a entrevista coletiva à imprensa organizada pela FAPESP para que, junto com João Setúbal, um dos dois coordenadores de bioinformática do projeto (o outro é João Meidanis) explicassem os novos achados científicos que logo se tornariam públicos no mundo inteiro. Participaram da coletiva também o presidente da FAPESP, Carlos Henrique de Brito Cruz, o diretor científico da Fundação, José Fernando Perez, a secretária adjunta de Ciência, Tecnologia e Desenvolvimento Econômico de São Paulo, Betty Abramowicz, o pró-reitor de pesquisa da USP, Hernan Chaimovich, o vice-reitor da Unicamp, Fernando Galembeck e o pró-reitor de pós-graduação e pesquisa da Unesp, Fernando Mendes Pereira.

Biologia decifrada

A seqüência do genoma da *X. fastidiosa* é o 24º genoma completo de bactéria agora conhecido para a ciência e o primeiro de um fitopatógeno. A *Xylella* possui quase 2,7 milhões de pares nitrogenados ou nucleotídeos em seu cromossomo (mais precisamente, 2.679.305), o que mostra que ela é um terço maior do que os pesquisadores imaginavam quando iniciaram seu seqüenciamento no começo de 1998.

Dentro desses pares de base estão 2.904 genes, regiões codificadoras de proteínas, dos quais um terço é novo para a ciência e 47% têm as funções precisamente descritas.

Esse percentual está um tanto abaixo do que outros grupos de pesquisa de genoma de bactéria obtiveram – por exemplo, ele chegou a 54% na *Thermotoga maritima*, a 52,5% na *Deinococcus radiodurans* e a 53,7% na *Neisseria meningitidis*. Os pesquisadores brasileiros atribuem esse resultado um tanto menor à inexistência prévia de qualquer outra seqüência completa de genoma de bactéria fitopatogênica antes da *Xylella*, que em princípio facilitaria o trabalho de definição funcional dos genes, ou seja, trata-se de um custo do próprio pioneirismo.

A bactéria se multiplica na cigarrinha e esse inseto vetor a introduz diretamente nos vasos de transporte da seiva da planta, o chamado xilema. Aí instalada, ela se multiplica e, fastidiosa como o nome indica, age lentamente. Os sintomas da Clorose Variegada dos Citros vão demorar a aparecer, mas o resultado final é o entupimento dos vasos, a perda de clorofila, o amarelamento, as manchas das folhas e a produção precoce de frutos pequenos e duros, imprestáveis portanto para consumo. O resultado econômico desse processo, no Brasil, produtor de quase metade do suco de laranja concentrado posto no mercado internacional, são prejuízos estimados em US\$ 100 milhões anuais. Lembre-se que a receita nacional com a citricultura é de quase US\$ 2 bilhões anuais, e que em São Paulo essa atividade gera 400 mil empregos, entre diretos e indiretos.

A *X. fastidiosa* tem um metabolismo refinado. Ela é adaptada para o uso de açúcares encontrados livres na seiva do xilema e para a utilização da glicose derivada da quebra da celulose, principal componente das paredes das células vegetais. Os carboidratos fornecem energia para todas as reações biossintéticas dessa bactéria que não apresenta genes codificadores das enzimas necessárias

para produção de açúcares a partir de aminoácidos e outros metabólitos.

Outra descoberta dos pesquisadores: 67 genes da *X. fastidiosa* são dedicados à retirada de ferro e outros metais da seiva da planta, o que, segundo eles, contribui para alguns sintomas típicos da CVC.

Mais um achado científico importante: a *X. fastidiosa* apresenta dois diferentes sistemas de adesão celular. O primeiro deles compreende uma matriz de polissacarídeos extracelulares sintetizados e liberados pelos chamados genes de goma, que grudam a bactéria na parede celular do xilema e em outras bactérias, e terminam por entupir os vasos, bloquear a seiva e levar a planta ao estresse de água. Justamente para o operon ou conjunto de genes que sintetizam essa goma xantana é que a FAPESP solicitou no ano passado o registro de patente nos Estados Unidos. O outro sistema de adesão, especificado por 26 genes que codificam as chamadas proteínas fimbriais, serve provavelmente para grudar a bactéria no aparelho digestivo da cigarrinha.

A outra descoberta de grande alcance, já citada, foi a identificação dos genes que codificam moléculas envolvidas na adesão da célula anteriormente só identificadas em patógenos de seres humanos e de animais. São moléculas diretamente associadas à superfície celular da bactéria, que respondem pela aderência ao tecido epitelial nos hospedeiros, cujo encontro na *X. fastidiosa* aumenta a evidência de que os mecanismos de patogenicidade das bactérias, ou seja, seu mecanismos para causar doenças são os mesmos, infectem elas plantas, animais ou seres humanos.

O que os pesquisadores organizados na Onsa fizeram está bem descrito nas conclusões finais do *paper* da *Nature*. Eles determinaram “não só o metabolismo básico e as características de replicação da bactéria, mas também numerosos mecanismos potenciais de patogenicidade. Alguns jamais tiveram sua ocorrência antes postulada para fitopatógenos, fornecendo novas percepções para a generalidade desses processos.” Os resultados obtidos permitirão agora, diz o artigo, o começo de uma detalhada comparação entre patógenos animais e vegetais. Para completar, as novas informações deverão fornecer bases para uma investigação experimental, acelerada e racional das inte-



Entrevista na FAPESP: da esquerda para a direita, Mendes Pereira, Setubal, Simpson, Betty Abramowicz, Brito Cruz, Perez, Chaimovich e Galembeck

LE FIGARO

O Brasil entre os grandes

Com o seqüenciamento da bactéria *Xylella fastidiosa*, o Brasil se alça ao nível das potências “biológicas” do planeta: Estados Unidos, Reino Unido, França, Japão, Alemanha. A iniciativa surgiu, há três anos, na Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP). Desejosa de desenvolver a biologia molecular, essa instituição que administra o produto da arrecadação estadual destinado à pesquisa, lançava assim uma espécie de plano keynesiano de crescimento aplicado à ciência. A FAPESP forneceu a cada um dos trinta laboratórios que responderam à sua convocação um seqüenciador cujo preço unitário se avizinha de 700.000 francos. Esses esforços foram recompensados. Melhor, os Estados Unidos acabam de encomendar aos brasileiros o seqüenciamento de uma variante da *X. fastidiosa* que infesta seus vinhedos. E que poderá perfeitamente ameaçar a Europa e a França algum dia. Não causa espanto que esse grande país tenha sido convidado, juntamente com a China, a Índia e o México, para participar da reunião dos ministros da Pesquisa do G8, no final de junho, em Bordeaux.

Seqüenciamento de genoma para todos

O bem-sucedido seqüenciamento de um patógeno de planta por pesquisadores brasileiros é uma realização tanto política quanto científica

Há um equívoco comum de que somente nações avançadas e industrializadas têm o potencial e o pessoal qualificado necessários para realizar ciência de ponta eficaz. Essa concepção equivocada tem sido adotada pelos pesquisadores de países em desenvolvimento que acham necessário obter seu treinamento de pesquisa no exterior – e decidem não voltar, alegando a falta de oportunidade científica. Mas isso foi desmentido por um artigo publicado nesta edição que descreve o resultado de um projeto realizado por um consórcio de centros de pesquisa do Estado de São Paulo, no Brasil, para seqüenciar a bactéria *Xylella fastidiosa*. Esta bactéria causa uma doença que afeta frutas cítricas e outras importantes culturas vegetais, resultando num prejuízo de muitos milhões de dólares por ano.

Como primeira seqüência pública de um patógeno de planta de vida livre, o artigo representa um marco científico significativo. Mas também envia um claro sinal político, notadamente o desejo e a capacidade de países como o Brasil de jogar na grande liga. O projeto de seqüenciamento foi escolhido deliberadamente pela sua principal agência financiadora, a FAPESP, para desempenhar um papel catalisador ajudando grupos de pesquisa a se prepararem eles mesmos para o desafio da era pós-genômica. Também se pretendeu enviar um sinal aos jovens cientistas do Brasil de que eles não precisam deixar o país para tomar parte da ciência de nível mundial. Em ambos os aspectos parece que houve sucesso.

É claro que o seqüenciamento do genoma da bactéria é só o primeiro passo no sentido do controle dos

danos que ela causa. O próximo é aplicar a genômica funcional para entender como operam os genes da bactéria, abrindo caminhos para uma possível intervenção para restringir sua disseminação por insetos. Com isso, o conhecimento do genoma poderia fornecer a informação necessária para gerar variantes resistentes para as plantações afetadas. Isso levanta um outro conjunto de desafios – convencer o público brasileiro de que plantas transgênicas podem desempenhar um papel econômico importante e, ao mesmo tempo, dar passos firmes para evitar conseqüências sociais e ambientais indesejáveis.

Tecnicamente, muito disso de certa forma é coisa para o futuro. Mas o sucesso do projeto da *X. fastidiosa* já atraiu manifestações importantes de interesse por projetos semelhantes de outras áreas da comunidade agrícola – uma proposta que está na ordem do dia é a de que os mesmos centros de seqüenciamento voltem sua atenção para as etiquetas de seqüência expressa (ESTs) de frango. O sucesso também foi responsável pelo bem-vindo e relativamente incomum fenômeno de uma agência do mundo industrializado e avançado – neste caso, o Departamento de Agricultura dos EUA, preocupado com o impacto de uma variante da *X. fastidiosa* nos pomares de citros* da Califórnia – contratar pesquisa de um país em desenvolvimento. Esses dois feitos endossam a determinação do Brasil de entrar na idade pós-genômica de igual para igual com os cientistas de países mais ricos.

*Na verdade, a variante da *X. fastidiosa* afeta as vinhas da Califórnia

rações entre a *X. fastidiosa* e seus hospedeiros, que devem conduzir a novos achados nas abordagens para o controle da CVC, a famosa praga do amarelinho.

São conclusões que, além de um sucesso, marcam também o começo de uma fase nova, “em que o Brasil passa a participar da definição da agenda mundial da ciência”, como destacou o presidente da FAPESP, Brito Cruz. “Em que o país já revela uma competência científica na fronteira do conhecimento, em pé de igualdade com os países mais desenvolvidos”, como assinalou Perez. Uma fase em que já pode prever a ampla utilização de conhecimento de ponta pelo setor produtivo no país, ressaltou Betty Abramowicz, para a produção de riqueza.

* Autores: A. J. Simpson, F. C. Reinach, P. Arruda, F. A. Abreu, M. Acencio, L. M. C. Alves, J. E. Araya, G. S. Baia, C. S. Baptista, M. H. Barros, E. D. Bonaccorsi, S. Bordin, J. M. Bové, M. R. S. Briones, M. R. P. Bueno, A. A. Camargo, L. E. A. Camargo, D. M. Carraro, H. Carrer, N. B. Colauto, C. Colombo, F. F. Costa, C. M. Costa-Neto, L. L. Coutinho, M. Cristofani, E. Dias-Neto, C. Docena, H. El-Dorry, A. P. Facinani, A. J. S. Ferreira, V. C. A. Ferreira, J. A. Ferro, J. S. Fraga, S. C. França, M. C. Franco, M. Frohme, L. R. Furlan, M. Garnier, G. H. Goldman, S. L. Gomes, A. Gruber, P. L. Ho, J. D. Hoheisel, M. L. Junqueira, E. L. Kemper, J. P. Kitajima, J. E. Krieger, E. E. Kuramae, F. Laigret, M. R. Lambais, L. C. C. Leite, E. G. M. Lemos, S. A. Lopes, C. R. Lopes, J. A. Machado, M. A. Machado, A. M. B. N. Madeira, H. M. Madeira, C. L. Marino, M. V. Marques, E. A. L. Martins, E. M. F. Martins, A. Y. Matsukuma, C. F. M. Menck, E. C. Miracca, C. Y. Miyaki, C. B. Monteiro-Vitorello, D. H. Moon, M. A. Nagai, A. L. T. O. Nascimento, L. E. S. Netto, A. Nhani Jr, F. G. Nobrega, L. R. Nunes, M. A. Oliveira, M. C. de Oliveira, R. C. de Oliveira, D. A. Palmieri, A. Paris, B. R. Peixoto, G. A. G. Pereira, H. A. Pereira Jr, J. B. Pesquero, R. B. Quaggio, P. G. Roberto, V. Rodrigues, A. J. de M. Rosa, V. E. de Rosa Jr, R. G. de Sá, R. V. Santelli, H. E. Sawasaki, A. C. R. da Silva, A. M. da Silva, F. R. da Silva, W. A. Silva, J. F. da Silveira, M. L. Z. Silvestri, W. J. Siqueira, A. A. de Souza, A. P. de Souza, M. F. Terenzi, D. Truffi, S. M. Tsai, M. H. Tshako, H. Vallada, M. A. Van Sluys, S. Vejovski-Almeida, A. L. Vettore, M. A. Zago, M. Zatz, J. Meidanis & J. C. Setubal