Trans/Form/Ação, São Paulo,
v. 14, p. 123-137, 1991.

LINGÜÍSTICA DE INTERAÇÕES MOLECULARES*

Romeu Cardoso GUIMARÃES**

RESUMO: As moléculas biológicas mais interessantes são longos polímeros. Em analogia com a linguagem humana alfabética, estes podem ser chamados de textos, e analisados, quanto à estrutura primária, como seqüência de letras (monômeros; como nucleotídeos, aminoácidos, etc.) ou de palavras (códigos de oligômeros, de até 5-6 letras). Considera-se que o estudo das palavras, em abordagem de tipo lingüístico, possa contribuir para o entendimento das interações (comunicações) moleculares. As linguagens e dialetos, moleculares e humanos, são contrastados. A linguagem molecular se distingue peculiarmente da humana, por exemplo, por utilizar forma tridimensional, dinâmica temporal, ausência de espaçamento e pontuação, e sobreposição de significados. Apresenta-se um método matemático para descoberta de palavras em textos. A palavra AAA (trinca de adeninas) foi estudada na evolução do RNA ribossômico 5S. Observou-se que esta palavra é mais freqüente em organismos menos complexos e menos freqüente nos mais complexos, das linhagens de fungos, plantas e vertebrados. Nas duas últimas, reduziu-se também o grau de variabilidade gênica. Pelo contrário, grau moderado de freqüência da palavra persistiu em toda a linhagem dos invertebrados, com manutenção paralela de alto nível de variabilidade gênica. Nas mitocôndrias, plastídeos e micoplasmas, a freqüência da palavra AAA foi aumentada, de acordo com sua necessidade de interações com maior amplitude de variação. Esses comportamentos indicam que a palavra monótona AAA permite ambigüidade de interações. Com a evolução da complexidade orgânica e da maior especificidade molecular, as palavras ambíguas foram progressivamente evitadas.

UNITERMOS: Bioquímica; polímeros; palavras; códigos; interações; lingüística; comunicação.

Apresento alguns procedimentos teóricos sobre a análise de seqüências de polímeros biológicos que interessam ao tema das interações moleculares.

Esses trabalhos se baseiam em princípios análogos aos de alguns estudos da linguagem humana. A analogia não é extensa, porque a "linguagem molecular" apresenta muitas peculiaridades e distinções. No entanto, o estabelecimento de contrastes com algo que nos é familiar (neste caso, a linguagem ocidental, baseada no alfabeto) pode auxiliar na compreensão do problema.

* Trabalho apresentado em mesa-redonda no Encontro *Biologia* e *Filosofia*, no Instituto de Biociências de Botucatu – UNESP – 31 de outubro de 1990.

** Departamento de Genética – Instituto de Biociências – UNESP – 18610 – Botucatu – SP.

Um exemplo de interações moleculares é ilustrado (Fig. 1) com o caso do Citocromo C. Note-se que a molécula possui uma conformação espacial, ou tridimensional, que demarca um centro ativo, interno, com a propriedade (função) de coordenar a ligação de uma porfirina (heme). Esta, por sua vez, coordena a ligação de um metal, que é o responsável imediato pela função.

A molécula possui, ainda, propriedades de interação com outras moléculas, no caso, por exemplo, para ancoragem à membrana mitocondrial, através de regiões externas da molécula.

Esses princípios são comuns aos vários outros casos de interações moleculares, como: enzima-substrato, antígeno-anticorpo, indutor-molécula alvo, hormônio-receptor, e os casos de agonistas, antagonistas e medicamentos com seus receptores, etc.

A abordagem tradicional, ilustrada na Figura 1, privilegia o estudo de letras, ou monômeros, como nos estudos de mutações puntiformes, por troca de aminoácidos singulares. A abordagem lingüística apresenta, como principal novidade, o estudo de palavras, em vez de letras. A analogia com a linguagem humana alfabética propõe a terminologia de sentenças ou textos para as moléculas inteiras, de palavras para pequenos segmentos das moléculas (oligômeros, tipicamente com cerca de 5-6 elementos; (15)), e de letras para os elementos singulares (aminoácidos, nas proteínas; nucleotídeos, nos ácidos nucléicos, RNA ou DNA; e assim por diante).

ANALOGIAS ENTRE AS LINGUAGENS HUMANA E MOLECULAR

Passo, então, a ressaltar os detalhes que fazem se assemelhar ou distinguir as linguagens humana e molecular.

De início, a molecular é espacial e conformacional (Fig. 1), enquanto a humana é linear. A configuração global do sentido de uma sentença humana só é apreendida totalmente, com forma "gestáltica", ao fim da leitura seqüencial.

A humana tem pontuação e espaçamento entre palavras e sentenças. Por exemplo, o espaçamento adequado, segundo o idioma inglês, é que nos permite entender o sentido da seqüência de letras justapostas *togethernowhere* (Fig. 2), que pode ser lida de 4 maneiras distintas. Na molecular a justaposição é a regra e seu desdobramento em palavras é difícil.

Ambas são degeneradas, com sinonímia freqüente, como é o caso dos codons para tradução de mRNA em proteínas (10).

A linguagem molecular é altamente superposta; o mesmo texto pode ser lido de várias maneiras não-sinônimas, com elevada densidade ou compactação da informação (Fig. 3). O mesmo segmento de DNA codifica várias funções, cada uma de suas palavras pode significar informações diferentes. O DNA codifica interações com proteínas, para regulação gênica e constituição da cromatina. Está, também, embutida no DNA, a informação necessária para que o RNA, transcrito dele, desenvolva sua estruturação secundária e terciária e interaja com proteínas, para processamento e regulações.

O DNA pode, ainda, produzir diferentes RNAs, dependendo do modo como é transcrito e processado. Até um único RNA pode ser traduzido de modos alternativos, produzindo proteínas diferentes (11). A alta ambigüidade que se detecta ao nível dos genes é somente reduzida nas proteínas. Mesmo as enzimas apresentam um certo grau de inespecificidade nas suas funções (6).

A leitura da codificação molecular é, também, dinâmica e multidimensional, modulada por movimentos e freqüências, até com casos de ritmicidade que se assemelhariam à métrica da poesia e da música. Em todas as interações são importantes as variações de equilíbrios térmicos, expressas pela química como constantes de afinidade ou de associação e dissociação, cujas alterações podem afetar grandemente os resultados (12). Por exemplo, (Fig. 4) há uma periodicidade modular estatística NNG nos mRNA, que corresponde a uma periodicidade complementar NNC em sítios do rRNA; há, também, uma periodicidade estatística de AA no DNA, a cada 10,5 bases, que marca curvaturas em passos regulares da dupla hélice e interações do DNA com proteínas cromatínicas. Essas periodicidades são residuais, ocultas sob as especificidades de cada seqüência.

O nosso alfabeto tem mais de 20 letras, mas o som de cada uma pode variar, conforme o contexto silábico em que se situa, gerando mais de 40 sons (Quadro 5). Semelhantemente, a codificação molecular usa 4 letras fundamentais, as 4 bases primárias dos ácidos nucléicos, chegando a pouco mais de 20 aminoácidos, nas proteínas, mas a reatividade de cada elemento diferirá, conforme suas vizinhas na "palavra" molecular. Estas são chamadas de palavras-códigos e seu sentido pode variar conforme o ambiente térmico, iônico e hidropático. Com a mudança em uma palavra, às vezes toda a sentença (polímero) se altera; por exemplo, no caso das proteínas com propriedades alostéricas (9), ou em algumas trocas de aminoácidos, como na Hemoglobina S. Com a troca de um único aminoácido, em ambiente pobre em oxigênio, a hemoglobina adquire solubilidade e conformação alterada, que produz a hemácia falciforme (16).

Os mais longos segmentos dos ácidos nucléicos que interagem com proteínas chegam a 20-30 bases (15), como algumas palavras humanas. Também, em ambas situações, as palavras mais comuns têm cerca de 5-6 letras (Quadro 6). Os vocabulários são pequena fração do total de combinações possíveis, portanto, com alto grau de seletividade e, como corolário, de repetitividade. Esta última, em eucariotos complexos, varia de 1 a milhões (8).

O trabalho de decifrar a codificação molecular é difícil, com procedimentos laboratoriais e computacionais demorados e tediosos. O montante atualmente conhecido não chega a 1% do tamanho total do genoma de mamíferos (7). A maior parte desse total conhecido é composto pelos 64 tipos de trincas que constituem os codons para tradução de proteínas.

A LINGUAGEM GeNÔMICA

A linguagem genética foi chamada por Trifonov e Brendel (15) de GNÔMICA, derivada do grego (gnomon: máxima, norma, aforisma), também usada para denominar os ponteiros dos relógios solares e os gnomos ou duendes da mitologia nórdica (semelhantes aos homúnculos que os primeiros microscopistas diziam enxergar nos espermatozóides?), e que se adequa bem aos genes, como em genoma e em "genomês". O dicionário gnômico de 1986 continha cerca de 800 palavras.

Algumas palavras gnômicas são praticamente universais, consensuais para muitos tipos de organismos (Fig. 7).

Outros vocabulários compõem grupos lingüísticos (dialetos) menores como: os sítios de restrição que são usados na engenharia genética, mas funcionam *in vivo* nas bactérias (4); os genes dos rRNA e das rPROT (proteínas ribossômicas) têm vocabulários semelhantes, indicando convergência, por compartilharem funções e regulações, ou homologia ancestral; bactérias e seus bacteriófagos simples também usam os mesmos dialetos, novamente indicando convergência, por adaptação parasito-hospedeiro, ou origem comum; etc. (13).

PALAVRAS-CONTRASTES

Um método matemático foi desenvolvido pelo grupo de Trifonov para descobrir palavras-códigos em textos genéticos, que estamos agora começando a aplicar a estudos do rRNA 5S. O princípio do método é o das cadeias de Markov, simples e de apreensão intuitiva (Fig. 8).

O método não é estritamente estatístico ou probabilístico porque não depende fundamentalmente da freqüência de ocorrência das palavras. Tem, ainda, as vantagens de independer de modelos paramétricos e dos tamanhos ou de homologias entre as moléculas a serem comparadas.

Calcula-se o valor do contraste (proporção) entre a freqüência observada de uma palavra no texto com a freqüência esperada, a partir de seu segmento interno. Por isso, as palavras identificadas pelo método são chamadas de palavras-contrastes.

Um contraste elevado (até 1) significa correlação alta entre as letras anterior e posterior com o segmento interno; sugere que a palavra é confiável, tem boas chances de ser demonstrada como palavra real, e merece ser investigada experimentalmente. No caso exemplificado, toda vez que se colocar R após ELHO, será obrigatório colocar-se M antes, e MELHOR será boa palavra-contraste.

Constroem-se vocabulários de palavras-contrastes. A investigação experimental confirmará a validade das palavras e, quando sua função e significado forem descobertos, poder-se-á construir os dicionários semânticos.

A PALAVRA AAA NO rRNA 5S

Passo, agora, a apresentar resultados de nosso trabalho (3) sobre a palavra AAA no rRNA 5S. Este RNA é pequeno, com somente 120 bases, mas apresenta a grande vantagem de ser ubiquitário; seu texto já foi decifrado em cerca de 600 moléculas, ao longo de toda a evolução.

O trabalho é somente evolutivo e comparativo. Portanto, não há dados sobre o significado semântico da palavra. No entanto, conseguimos desenvolver uma interpretação sobre algumas de suas propriedades informacionais.

As freqüências de ocorrências da palavra, nas principais linhagens de organismos (Fig. 9), produziram regularidades que foram interpretáveis por comparação com outros dados biológicos.

O modelo interpretativo utilizado é de que a palavra AAA possui ambigüidade informacional na interação com outras moléculas, como as proteínas (Fig. 10). Diz-se que, quando um aminoácido de uma proteína deve interagir especificamente com uma adenina do RNA, e esta adenina é ladeada por outras bases diferentes, a palavra (trinca) é complexa e a interação será posicionalmente inambígua, específica ou unívoca. Por outro lado, quando a adenina é ladeada por outras adeninas, a interação permanecerá qualitativamente específica, mas se tornará posicionalmente ambígua. O RNA tolerará a interação com a 1ª, 2ª ou 3ª adenina igualmente, possibilitando deslocamentos e aceitando variações na posição dos aminoácidos, de até 3 para a frente ou para trás.

Este modelo nos permitiu oferecer uma interpretação para a variabilidade (polimorfismo ou heterozigosidade de alelos) gênica observada nos invertebrados, que é o dobro (47% de genes polimórficos) da apresentada pelos vertebrados e plantas (25-26%; (1)). Nossos dados sugerem que o mesmo, das duas últimas rotas, deve ter ocorrido na evolução dos fungos complexos. Nessas rotas evolutivas, as palavras ambíguas foram selecionadas contra, foram reduzidas ou evitadas. O RNA deve ter desenvolvido outras interações ao lado ou superpostas às das palavras ambíguas, tornou-se mais carregado de funções, e a permanência das palavras ambíguas foi prejudicial às novas interações. As palavras ambíguas foram substituídas por outras mais complexas. Os invertebrados não seguiram essas rotas, mantiveram as palavras ambíguas e a tolerância a maior grau de polimorfismo gênico.

O inverso ocorreu na evolução das organelas (mitocôndrias e plastídeos) e dos micoplasmas, que aumentaram a freqüência de utilização das palavras ambíguas. Pelo menos para o caso das organelas, a explicação é consistente com os dados biológicos e a teoria de sua origem endossimbiôntica (14). Atualmente, as rPROT que interagem com seus rRNA são, na grande maioria, nucleares. No entanto, deve ter havido um período de adaptação das bactérias à associação com a célula eucariótica, quando o RNA da bactéria de vida livre foi forçado a interagir com as rPROT nucleares. Estas são homólogas às bacterianas, as diferenças entre os dois tipos são maiores que entre variantes alélicas, e o acúmulo das palavras ambíguas foi selecionado a favor.

Existe, ainda, para essa rota de aumento da freqüência das palavras ambíguas, a possibilidade de evolução neutra (5), por relaxamento de pressões seletivas. O RNA da bactéria associada ao eucarioto pode, simplesmente, ter perdido interações com proteínas, possibilitando acúmulo aleatório de adeninas ao longo de todo seu genoma. Nossos dados, especialmente sobre as mitocôndrias (3), não favorecem essa possibilidade, mas o caso dos micoplasmas poderia ser consistente com a hipótese da evolução neutra. Essas bactérias são extracelulares, aderidas às membranas plasmáticas (2), e poderiam não utilizar rPROT nucleares para compor seus ribossomos. Estamos à procura de dados experimentais para decidir entre essas duas possibilidades.

Em conclusão, as principais indicações desse estudo são:

1. o aumento da complexidade lingüística (ou a redução da ambigüidade informacional) molecular foi paralelo à redução de tolerância à variabilidade gênica;
2. nas linhagens de vertebrados e plantas (e fungos) complexos houve aumento paralelo da complexidade molecular;
3. na linhagem dos invertebrados, manteve-se nível moderado de complexidade molecular;
4. em organelas endossimbiônticas e micoplasmas (parasitas celulares obrigatórios), amplificou-se a ambigüidade informacional.

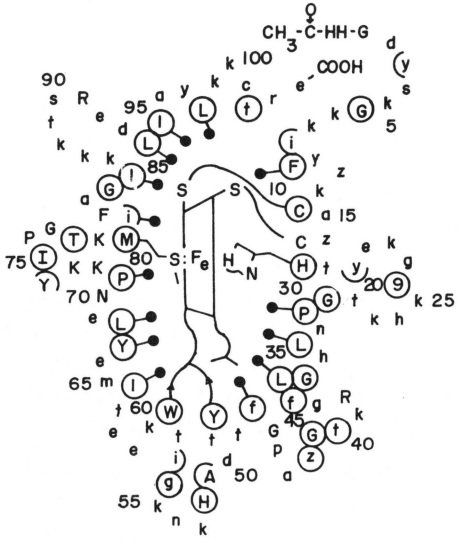


Figura 1. Acondicionamento do anel porfirínico (heme) na molécula do Citocromo C. Os resíduos de aminoácidos com círculos têm suas cadeias laterais voltadas para o interior da molécula. As "cabeças de alfinetes" assinalam os resíduos em contato com o heme. Os semicírculos indicam os resíduos com cadeias laterais parcialmente voltadas para o interior da molécula. As setas partindo da

tirosina 48 e do triptofano 59 representam pontes de hidrogênio. Os resíduos em maiúsculas são os que permaneceram invariáveis em 29 espécies. Os aminoácidos estão indicados pelo código de letras singulares, em vez de trincas. O átomo de ferro, no centro do heme, é coordenado pela cadeia lateral da histidina 18 e pelo enxofre da metionina 80. Note-se que 24 dos 39 resíduos marcados com círculos ou semicírculos aparecem em "palavras" de 2 ou 3 "letras". Adaptado de: R. Acher -1974- "L'évolution moléculaire au niveau des protéines!" *Biochimie*, v. 56, p. 1-19.

"togethernowhere"
together nowhere
together now here
to get her nowhere
to get her now here

Figura 2. Espaçamento entre palavras na linguagem humana alfabética. O exemplo apresentado é do idioma inglês. A seqüência de 15 letras justapostas pode ser lida de até 4 maneiras distintas, conforme os espaçamentos utilizados. Adaptado de: E.N. Trifonov -1989- "The multiple codes of nucleotide sequences." *Bull. Math. Biol.*, v. 51, p. 417-32.

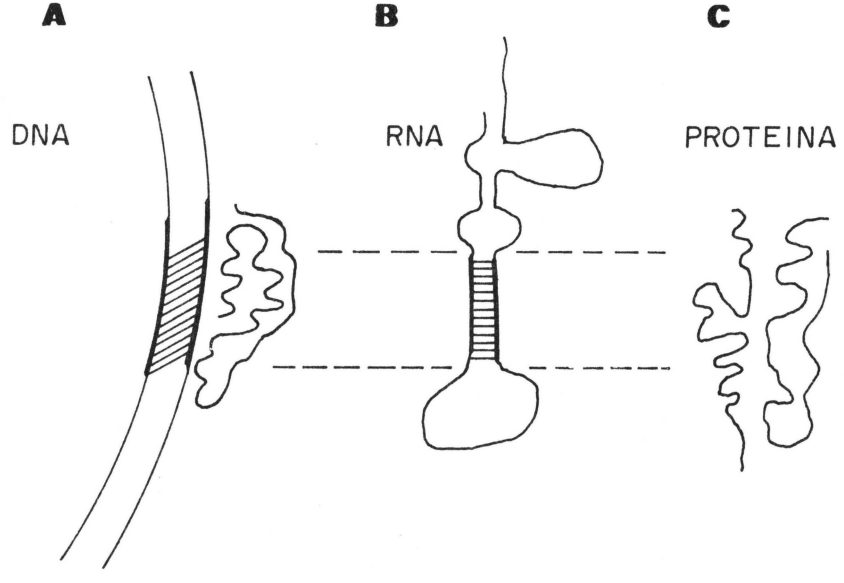


Figura 3. Superposição de mensagens na linguagem molecular. Um segmento de DNA contém até 3 níveis (classes, tipos) de mensagens sobrepostos: (a) para interação do DNA com proteínas na estruturação da cromatina e nas regulações

de transcrição; (b) codificando a estrutura secundária e terciária do RNA transcrito, e a interação deste com proteínas na regulação e no processamento; (c) codificando a estrutura secundária e terciária das proteínas traduzidas, suas associações quaternárias, modificações pós-traducionais e funções. Adaptado de: E.N. Trifonov -1988-'Codes of nucleotide sequences." In: Non linearity in biology and medicine. Eds: A.S. Perelson, B. Goldstein, M. Dembo and J.A. Jaques. Elsevier, New York. *Mathematical Biosc.*, v. 90, p. 507-17.

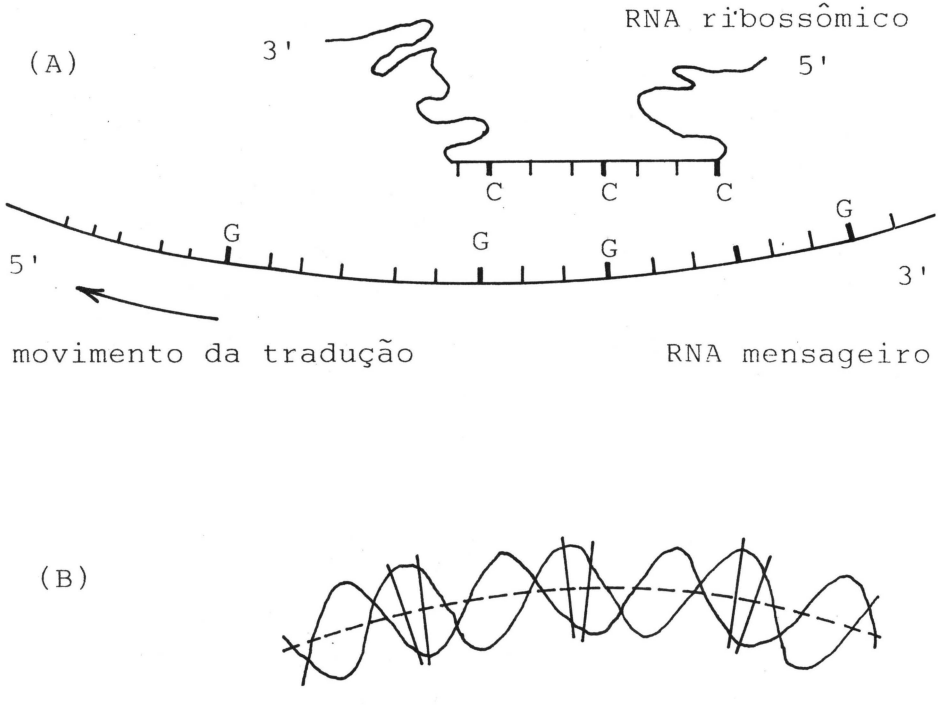


Figura 4. Códigos ocultos e periódicos nas seqüências nucleotídicas. Esses códigos são genéricos e estatísticos, descobertos após análise de periodicidades remanescentes na estrutura de grande número de seqüências, heterogêneas quanto às funções primárias e específicas. (a) As seqüências dos RNA mensageiros têm, mais freqüentemente, Guaninas nas primeiras posições das trincas codônicas. Alguns sítios do RNA ribossômico têm Citosinas espaçadas precisamente em posições Cn, Cn + 3 e Cn +6, e localizados em regiões do ribossomo que interagem com os RNA mensageiros, que funcionam como marcadores dos módulos das trincas, no processo da tradução. (b) A dupla hélice do DNA apresenta uma curvatura intrínseca que depende da presença, mais freqüente, das bases vizinhas AA (ou TT), em intervalos regulares de 10,5

bases. Este intervalo corresponde a um passo completo da dupla hélice. A curvatura intrínseca facilita o enrolamento do DNA em torno das proteínas que compõem os nucleossomos da cromatina. Os sítios das duplas AA (ou TT) são os que apresentam curvatura mais acentuada. Adaptado de E.N. Trifonov -1989- "The multiple codes of nucleotide sequences." *Bull. Math. Biol.*, v. 51, p. 417-32.

1.	æ	ae	25.	ʧ	ith
2.	b	bee	26.	ʤ	thee
3.	ch	chee (see)	27.	ʃh	ish
			28.	ʒ	zhee
4.	d	dee	29.	ŋ	ing
5.	ee	ee	30.	ää	ahv
6.	f	ef	31.	a	at
7.	g	gae	32.	e	et
8.	h	hac	33.	i	it
9.	ie	ie	34.	o	ot
10.	j	jae	35.	u	ut
11.	k	kae	36.	au	aul
12.	l	el	37.	ω	foot
13.	m	em	38.	ωω	brood
14.	n	en	39.	ou	owl
15.	œ	oe	40.	oi	oil
16.	p	pee (kue)			
17.	r	rac			
18.	s	ess	41.	ƨ	zess
19.	t	tee	42.	wh	whae
20.	ue	ue			
21.	v	vee			
22.	w	wac (eks)			
23.	y	yac			
24.	z	zed or zee			

Quadro 5. As letras do alfabeto e os códigos de sons.
O exemplo é do idioma inglês. Diferentes combinações de letras produzem contextos silábicos distintos nos quais a mesma letra participa de sons diferentes. Assim, o "alfabeto" sonoro é mais extenso que o conjunto das letras individuais. Adaptado de: D. Diringer -1968- *The alphabet. A key to the history of mankind.* 3. ed., 2 vol., Hutchinson, London, p. 424.

Quadro 6. Repetitividade e especificidade na linguagem humana.

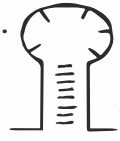
As obras completas de Shakespeare, segundo análise de B. Efrom e R. Thisted (1976 – "Estimating the number of unseen species: how many words did Shakespeare know?" *Biometrika* v. 63, p. 435-57), contêm vocabulário de 31.534 palavras. Para o total de 884.647 palavras escritas, obteve-se tamanho médio de 5 letras por palavra e repetitividade média de 28 (total de palavras/vocabulário). A distribuição aleatória das 26 letras, em grupos de 5, produz 12 x 10^6 palavras (seletividade de 14x), com repetitividade de 1,07.

As 4 letras dos ácidos nucléicos produzem 16 palavras de 2 letras, 64 de 3 letras (como os codons), 256 de 4 letras, 1.024 de 5 letras e 4.096 palavras de 6 letras. Ver: E.N. Trifonov -1988- "Nucleotide sequences as a language: morphological classes of words." In: *Classification and related methods of data analysis*. Ed. H.H. Bock, Elsevier, North Holland, p. 57-64.

Figura 7. Alguns exemplos de palavras GeNÔMICAS consensuais.

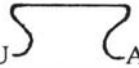
a. NNN em exons dos RNA mensageiros (N = qualquer base).
Significado "semântico": codons para tradução em aminoácidos.

b. bactérias 80 95 45 60 %
T A T A
eucariotos 82 97 93 85 %
Signif.: quando em posição próxima do início de um gene, é código "promotor" de iniciação da transcrição desse em RNA.

c. 
média de 8 bases pareadas no tronco e 5 bases na alça, e até 10 T T T T bases no segmento linear rico em T.

Signif.: em bactérias, é código para terminação da transcrição de um gene, independente de fatores protéicos auxiliares.

d. AAUAAA  CA situada na posição não-traduzida distal de precursores de RNA mensageiros eucarióticos.
Signif.: sinal para clivagem do precursor e adição das caudas de poli A.

e. _____'GU  AG'_____ em RNA transcritos de eucariotos.
Signif.: os dinucleotídeos 'GU e AG' são as extremidades dos introns a serem eliminados dos transcritos, no processamento.

f. bactérias	U U CCUCC	na extremidade 3' de RNA ri-
	-UGCGG GGAUGA UUA	bossômicos. Os traç|s verticais
eucariotos	A A	são os sítios das inserções mos-
		tradas acima ou abaixo.

Signif.: palavras para interação com os RNA mensageiros, participando da iniciação da tradução.

Compilado de várias fontes: ver R.C. Guimarães -1987- Estrutura e função do RNA. In: Genética molecular e de microorganismos. Ed. SOP Costa. Manole, São Paulo, p. 39-77; B Lewin -1990- Genes IV. Oxford Univ. Press, Oxford UK, 857 p.; J.D. Watson, N.H. Hopkins, J.W. Roberts, J.A. Steitz & A.M. Weiner-4th ed., Benjamin/Cummings, Menlo Park, Cal USA, 1987 1.163, p.

Figura 8. Ilustração do método do contraste para identificação de palavras-códigos em polímeros.

O polímero é considerado como um texto contínuo. Segmentos internos de tamanho 1 ou mais são a base para o teste das letras vizinhas, anterior e posterior. O exemplo é para uma palavra de 6 letras, com segmento interno de 4 letras. As letras representadas por . são mais variáveis que as apresentadas.

```
        R
... VELHOS ...
    M   R
```

$$\text{contraste} = \frac{\text{freqüência observada de MELHOR no texto}}{\text{freqüência esperada a partir de ELHO no texto}}$$

$$\text{freqüência esperada} = \frac{\text{f (MELHO) . f (ELHOR)}}{\text{f. (ELHO)}}$$

O método foi desenvolvido por V. Brendel, J.S. Beckmann e E.N. Trifonov -1986- Linguistics of nucleotide sequences: morphology and comparison of vocabularies. *J. Biomolec. Struct. Dynam.* v. 4, p. 11-21.

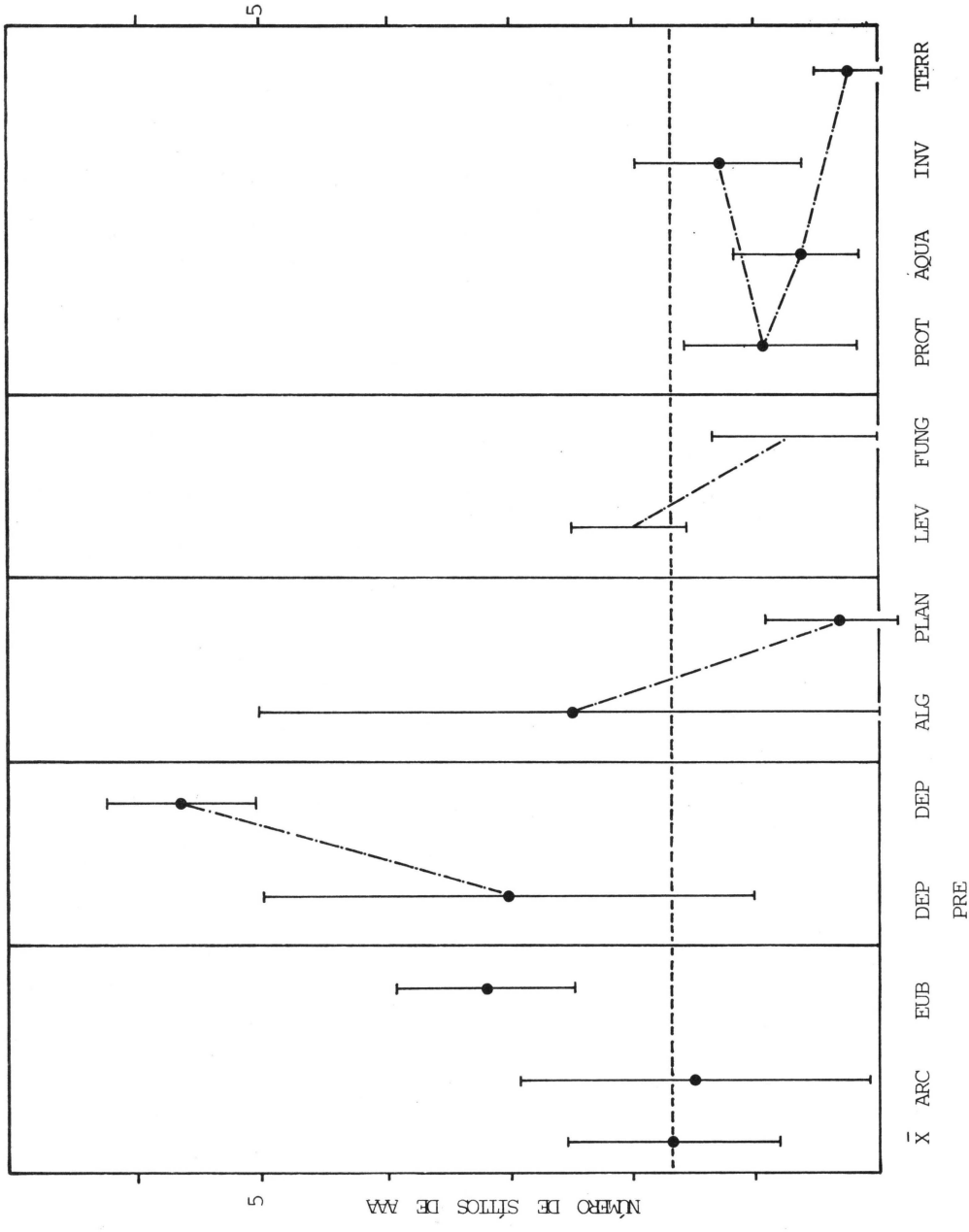

NÚMERO DE SÍTIOS DE AAA
5
5
X̄ ARC EUB DEP DEP ALG PLAN LEV FUNG PROT AQUA INV TERR
PRE

Figura 9. Freqüência das palavras AAA no RNA ribossômico 5S, ao longo da evolução.

São apresentados os números médios de ocorrência de sítios de agrupamentos de adeninas (trincas ou mais longos), por grupo de organismos, dentro das categorias apresentadas.

X = média geral de ocorrência de AAA por grupo, em todas as categorias; ARC, arquebactérias; EUB, eubactérias; DEP PRE, eubactérias de vida livre, precursoras das DEP; DEP, organelas de eucariotos (mitocôndrias e plastídeos) e micoplasmas; ALGas; PLANtas; LEVeduras e FUNgos das categorias Ascomicetos e Basidiomicetos; PROTistas; INVertebrados; grupos AQUáticos (incluindo anfíbios) e TERRestres da linhagem dos vertebrados. Os dados são médias e desvios padrão por categoria; para LEV e FUNG, os dados são os limites apresentados pelos grupos componentes das categorias. Dados extraídos de R.C. Guimarães e V.A. Erdmann (1990).

Figura 10. Modelo explicativo da ambigüidade informacional da palavra AAA no RNA ribossômico 5S.

À esquerda, uma adenina (A) é ladeada por outras bases (N) e a trinca é uma palavra complexa. Quando um aminoácido (aa) de uma proteína deve interagir com a adenina, a interação será específica e posicionalmente inambígua. À direita, adeninas vizinhas compõem uma palavra (trinca) monótona. As interações dos aminoácidos podem permanecer específicas com as adeninas, mas tornam-se posicionalmente ambíguas. A trinca tolerará interações com proteínas, onde o aminoácido pode estar deslocado em até 3 posições, por inserções ou deleções na seqüência. Extraído de R.C. Guimarães e V.A. Erdmann (1990).

AGRADECIMENTOS

CNPQ, FUNDUNESP E Soc. Amigos Inst. Weizmann em São Paulo.

GUIMARÃES, R. C. Linguistics of molecular interactions. **Trans/Form/Ação,** São Paulo, v. 14, p. 123-137, 1991.

ABSTRACT: The most interesting biological molecules are long polymers. In analogy with human alphabetic languages, they can be called texts and analysed, as to the primary structure, as sequences of letters (monomers; nucleotides, aminoacids, etc.) or of words (codes of oligomers, of up to 5-6 letters). It is considered that the study of words, in a linguistic approach, may contribute positively to the understanding of molecular interactions (communication). The molecular and human languages and dialects are contrasted. The molecular one is peculiarly distinct from the human, for instance, by its use of a tridimensional morphology, temporal dynamics, absence of spacings and punctuation, and overlapping messages. A mathematical method is presented, for discovering words in texts. The word AAA (adenine triplets) was studied in the evolution of the 5S ribosomal RNA. It was shown that this word is more frequent in less complex organisms and less frequent in the more complex ones, in the fungi, plants, and vertebrates lineages. In the two latter ones, the degree of genic variability was also reduced. To the contrary, a moderate degree of usage of this word persisted in the whole invertebrates lineage, where a high degree of genic variability was maintained. In mitochondria, plastids and mycoplasmas, the frequency of the word AAA was increased, consistently with their need for interactions with a wider range of variation. These behaviors indicate that the monotonous AAA word allows for ambiguity in interactions. With the evolution of organic complexity and of greater molecular specificity, ambiguous words were progressively avoided.

KEYWORDS: Biochemistry; polymers; words; codes; interactions; linguistics; communication.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AYALA, F. J., KIGER Jr., J. A. *Modern genetics.* Menlo Park: Benjamin/Cummings, 1980. p. 622.
2. GHOSH, A., DAS J., MANILOFF, J. Lack of repair of ultraviolet light damage in *Mycoplasma gallisepticum. Journal of molecular Biology,* London, v. 116, p. 337-344, 1977.
3. GUIMARÃES, R. C., ERDMANN, V. A. *Evolution adenine clustering in 5S rRNA.* 1990. (Texto mimeografado).
4. KESSLER, C., NEUMAIER, P. S., WOLF, W. Recognition sequences of restriction endonucleases and methylases: a review. *Gene,* Amsterdan, v. 33, p. 1-102, 1985.
5. KIMURA, M. *The neutral theory of molecular evolution.* Cambridge: Cambridge University Press, 1986.
6. KIRKWOOD, T. B. L., ROSENBERGER, R. F., GALAS, D. J., ed. *Accuracy in molecular processes:* its control and relevance to living systems. London: Chapman & Hall, 1986. 391p.
7. MCKUSICK, V. A. *Mendelian inheritance in man.* 7 ed. Baltimore: The Johns Hopkins University Press, 1986. p. xvii-xviii.
8. MIKLOS, G. L. G. Localized highly repetitive DNA sequences in vertebrate and invertebrate genomes. In: MACINTIRE, R. J., ed. – *Molecular evolutionary genetics.* New York: Plenum Press, 1985. p. 241-321.
9. MONOD, J., CHANGEUX, J. P., JACOB, F. Allosteric proteins and cellular control systems. *Journal of molecular Biology,* London, v. 6, p. 306-329, 1963.

10. NIRENBERG, M. W., JONES, O. W., LEDER, P., et al. On the coding of genetic information. In: Cold Spring Harbor Symposium on Quantitative Biology, 28, p. 549-557. 1963.

11. PARDINI, M. I. M. C., GUIMARÃES, R. C. *Um conceito sistêmico-funcional do gene*. Botucatu: Instituto de Biociências da UNESP, 1989. Dissertação (Mestrado).

12. PERELSON, A. S., OSTER, G. F. Theoretical studies of clonal selection: minimal antibody repertoire size and reliability of self-non-self discrimination. *Journal of theoretical Biology*, v. 81, p. 645-70. 1979.

13. PIETROKOVSKI, S., HIRSHON, J., TRIFONOV, E. N. *Linguistic measure of taxonomic and functional relatedness of nucleotide sequences*. 1990. (Texto mimeografado).

14. RAZIN, S., FREUNDT E. A. The mycoplasmas. In: *Bergey's manual of systematic bacteriology I*. Baltimore: Williams and Wilkins, Krieg, N.R., ed., p. 740-793. 1984.

15. TRIFONOV, E. N., BRENDEL, V. *Gnomic:* a dictionary of genetic codes. Balaban: Rehovot, 317p.

16. WEATHERALL, D. J., CLEGG, J. B., HIGGS. D. R., WOOD, W. G. The hemoglobinopathies. In: SCRIVER, C. R., BEAUDET, A. L., SLY, W. S., VALLE, D., ed. *The metabolic basis of inherited disease*. New York: McGraw-Hill, 1989. p. 2 281-2 339.