

BASES PARA UMA FUTURA COMPREENSÃO

DOS CROMOSSÔMIOS*

S. DE TOLEDO PIZA JR.

Prof. Catedrático da E. S. A. L. Q.

Em 1930, PIZA chegou à conclusão de que o cromossômio deveria atuar como um todo. As ações atribuídas aos gens deveriam ser consideradas como funções diferentes dos cromossômios. Ao invés de dizermos que um certo cromossômio possui n gens, poderíamos simplesmente dizer que esse cromossômio exerce n atividades ou que de sua complexa atuação genética resultam n particularidades distintas.

Havendo GOLDSCHMIDT (1938-1940) chegado a idénticas conclusões, acho que já se poderia ir procurando compreender o modo do cromossômio intervir, como unidade, nos fenômenos hereditários.

Para GOLDSCHMIDT o cromossômio tem uma configuração ("pattern") seriada que se apresenta, no tipo selvagem, em uma determinada ordem. As mutações seriam alterações dessa ordem. A assunção de que o cromossômio é uma grande molécula de proteína serve de suporte a essa concepção. Entretanto, conforme procurei salientar algumas vezes, o cromossômio é qualquer coisa mais que um simples composto orgânico. Ele é constituído por substância viva e por conseguinte as suas atividades não podem ser comparadas a atividades

* De um livro no prelo: "O citoplasma e o núcleo no desenvolvimento e na hereditariedade".

meramente químicas. É preciso buscar para o cromossômio um substrato morfológico independente da composição química e uma atividade fisiológica diferente da atividade química.

Nessas condições, parece-me que poderíamos imaginar um cromossômio com múltiplas atividades genéticas sem que sejamos porisso obrigados a considerá-lo como tendo uma configuração seriada. Visto que o citoplasma possui realmente uma configuração, isto é, mostra-se formado por diferentes áreas dotadas de atividades bem definidas no desenvolvimento, o cromossômio funcionaria mesmo que fôsse homogêneo. Como então compreender a multiplicidade de ações genéticas desenvolvidas por um cromossômio morfológicamente homogêneo? Simplesmente atribuindo-lhe faculdades idênticas às conferidas a certos leucócitos ou glóbulos brancos do sangue.

Sem entrar nos detalhes relativos aos processos imunitórios do organismo, podemos aceitar, apenas para discutir o assunto, que os glóbulos brancos gozam da faculdade de elaborar antitoxinas específicas, que em pequenas doses anulam a ação das toxinas introduzidas. A especificidade do trabalho desenvolvido pelos leucócitos é uma das suas mais extraordinárias propriedades. Eles dão uma resposta direta à ação dos antígenos, elaborando os anticorpos correspondentes. Para cada antígeno os leucócitos preparam o anticorpo respectivo. É o antígeno que desperta no leucócito uma atividade que não existia nêle e que de outra forma não poderia ser descoberta. E o mesmo leucócito que reage à ação de uma toxina pela secreção da antitoxina correspondente, poderá reagir logo em seguida de maneira específica em face de uma outra toxina. E se o organismo é invadido por um veneno complexo como o das serpentes, formado pela associação de toxinas diferentes, os leucócitos entram numa atividade por seu turno complexa e elaboram ao mesmo tempo tôdas as antitoxinas necessárias. O mesmo se dá relativamente a certas ênzimas específicas elaboradas pelos leucócitos.

Ora, os cromossômios podem, perfeitamente, desempenhar em face das substâncias operantes no citoplasma, uma atividade semelhante à dos leucócitos. A cooperação do cromos-

sômio na reação que determina um certo caráter é provocada pelo citoplasma e é específica. E tal seja o estímulo desenvolvido pelo citoplasma, assim será a resposta do cromossômio. O cromossômio contribue portanto com uma substância específica indispensável para a produção de cada um dos caracteres que a genética lhe atribue. Conforme as circunstâncias que o rodeam êle elabora ora uma ora outra substância. Pode também acontecer que a mesma substância produzida tome parte numa reação que se traduza por mais de um efeito. E pode igualmente se dar o caso do cromossômio elaborar duas ou mais substâncias ao mesmo tempo, respondendo dêsse modo à atuação concomitante de vários princípios ativos do citoplasma, assim como pode acontecer que dois ou mais cromossômios respondam de modo diferente ao mesmo estímulo, contribuindo assim para a realização de um mesmo caráter ou de caracteres diferentes que se realizam ao mesmo tempo. Esta última situação conduziria a uma verdadeira "linkage" de funções.

As diversas substâncias com que o cromossômio contribue para a realização dos caracteres que se pode atribuir-lhes, não se achando preformadas nêle e sim sendo secretadas como uma resposta direta, imediata, específica e imprevista a certas atividades oriundas do citoplasma, torna-se desnecessário considerá-lo como possuindo uma configuração seriada. O cromossômio poderia perfeitamente apresentar-se como um organóide não diferenciado, porém dotado de polaridade.

As mutações da genética clássica tanto podem ter as suas raízes no citoplasma como nos cromossômios. No primeiro caso, uma modificação do citoplasma arrancaria do cromossômio uma resposta diferente daquela que êle daria antes da modificação. No segundo, o cromossômio passaria a responder de modo diverso ao mesmo apêlo do citoplasma.

GOLDSCHMIDT, partindo de um cromossômio configurado em série, explica as variações significativas para a evolução, ou sejam, as macromutações, como sendo devidas a alterações na ordem dos elementos da cadeia molecular que representa o cromossômio.

Entretanto, considerando o cromossômio não como uma simples molécula e sim como um organóide constituído de ma-

téria viva, poderíamos talvez compreender melhor as mutações cromossômicas como compreenderíamos os enxêrtos de glândulas endócrinas.

Qualquer fragmento de um cromossômio, mantido em vida, funcionaria como um cromossômio todo, porém, em graus variáveis até um certo limite, além do qual o fragmento reagiria com a mesma intensidade do todo. Assim, por exemplo, uma deficiência, até certo limite pode deixar de produzir qualquer efeito notável. Dêsse limite para cima o efeito tornar-se-ia cada vez mais acentuado, até atingir um certo ponto, além do qual o efeito seria comparável à perda do cromossômio inteiro. Um fragmento cromossômico enfraquecido pela deficiência, agindo sempre como um tódo, poderia perder completamente algumas das suas propriedades, conservando outras inalteradas. Assim, a sua intervenção na exteriorização de certos caracteres poderia ser suprimida, não se manifestando porisso os caracteres afetados, enquanto êle continuaria influenciando como o cromossômio inteiro sôbre a manifestação de outros caracteres.

O mesmo se daria com as translocações. Um fragmento de um cromossômio *A* desenvolvendo um complexo de atividades *a* pode soldar-se a um fragmento *B* cujas atividade se traduzem por *b*. Originar-se-ia assim um elemento composto *A-B*, cujas partes conservariam a sua independência morfológica, porém, reagindo uma sôbre a outra, produziriam um efeito genético diferente que poderia ser representado por *c*. Êsse novo efeito (*c*) poderia mascarar completamente os efeitos *a* e *b*, poderia apenas atenuá-los, como poderia permitir a manifestação somente de um ou de outro em graus variáveis. No momento em que se desmanchasse a associação cada uma das partes voltaria a desenvolver a sua primitiva atuação, ou seja, *a* e *b* respectivamente. Um fragmento muito pequeno seria inativo quando soldado a um grande fragmento de outro cromossômio. O seu efeito modificador, ou melhor, a intensidade de sua ação cresceria a partir de um certo tamanho até atingir um ponto acima do qual êle agiria como se fôsse um cromossômio inteiro.

A união de um fragmento a um cromossômio pode ser realizada pela soldadura perfeita das duas secções em contacto e

nesse caso deve haver uma influência recíproca dos dois elementos, ou pode ser feita por finíssimos conectivos como os que ligam os satélites ao corpo dos cromossômios e nesse caso cada uma das partes pode conservar uma certa independência, funcionando, porém, como um todo.

A posição (não a situação) do fragmento enxertado tem influência na reação que êle provoca no cromossômio a que aderiu ou em cujo corpo se intercalou. Essa influência seria atribuível à polaridade dos cromossômios.

O cromossômio é realmente polarizado, isto é, possui um eixo que o atravessa e uma extremidade diferente da outra. Por enquanto nada podemos dizer a respeito da natureza dessa polaridade. Limitamo-nos a aceitá-la como um fato comprovado pelo comportamento dos cromossômios na meiose. E se nada sabemos no presente sobre a polaridade dos cromossômios, é porque a teoria do gen impedia que se fizesse qualquer outro raciocínio que não fôsse em termos dos gens. Podemos, todavia, representar a polaridade cromossômica como orientada de uma das extremidades para a outra ou da zona de inserção para as duas extremidades. Ora, se um fragmento entra a fazer parte de um outro cromossômio acompanhando a orientação daquele, êle produz um determinado efeito. No caso contrário, isto é, entrando numa posição invertida, produzirá um outro efeito em virtude da quebra de polaridade do elemento resultante.

A questão da polaridade tem importância para explicar o resultado das inversões. A inversão de um segmento, rompendo a harmoniosa continuidade do todo, pode influir na sua atividade. A perturbação introduzida dependerá das dimensões da região invertida. As regiões muito pequenas podem não alterar de modo sensível o funcionamento global do cromossômio.

Qualquer fragmento cromossômico tem a mesma polaridade do todo ou do braço de que proveio. Os cromossômios homólogos obedecem à polaridade no pareamento. Um pareamento em posição invertida será considerado anormal. No pareamento os pontos de inserção desempenham importante papel.

O mesmo princípio geral segundo o qual, depois de um certo limite, um fragmento cromossômico passa a funcionar como

o cromossômio inteiro, aplica-se aos casos de poliploidia nos quais os efeitos produzidos não são proporcionais ao aumento do número de cromossômios.

A) *Cromossômios configurados* — As configurações (“patterns”) de GOLDSCHMIDT referem-se à estruturação química dos cromossômios considerados como uma enorme cadeia molecular. O cromossômio de GOLDSCHMIDT é mais químico do que morfológico e a sua teoria é antes química que fisiológica. As bases que aqui dou para uma futura compreensão dos cromossômios, pelo contrário, apresentam-nos como orgânóides de caráter exclusivamente morfológico e dotados de atividades puramente fisiológicas. Essa maneira de considerar o cromossômio morfológico atuando fisiologicamente, integra-o de modo perfeito no sistema celular.

GOLDSCHMIDT (1940) insiste em várias passagens de seu magnífico livro, que as variações capazes de transpor as fronteiras da espécie são devidas a reconfigurações dos cromossômios, isto é, a alterações da ordem dos seus elementos. O reajustamento de partes, conduzindo às mutações sistêmicas, é o fenômeno que determina a macro-evolução. Entretanto, a concepção que GOLDSCHMIDT faz dos cromossômios cria situações verdadeiramente embaraçosas, que nos obrigam a regeitá-la.

Para explicar a macro-evolução GOLDSCHMIDT tem necessidade de um cromossômio configurado capaz de alterar a sua configuração. As inversões segmentares seriam a causa principal das reconfigurações e portanto, das mutações sistêmicas.

Ora, as moléculas orgânicas que poderiam ser tomadas para modelo dos cromossômios, caracterizam-se pela repetição rítmica dos seus diferentes resíduos. Assim, a molécula de fibroína da sêda, citada por GOLDSCHMIDT (1938), é segundo BERGMANN, constituída por uma cadeia de amino-ácidos ligados por vínculos péptidos e dispostos numa ordem simples. (Cf. PIZA 1938). Os amino-ácidos que entram na formação da molécula são a glicina, a alanina e a tirosina, res-

pectivamente com os ritmos 2, 4 e 16. A configuração de uma tal molécula seria:

G-A-G-X-G-A-G-X-G-A-G-T-G-A-G-X-G-A-G-X-

G-A-G-X-G-A-G-T-G...

Depreende-se daí, que qualquer molécula nas condições do exemplo tomada para modelo de um cromossômio, pode suportar inúmeras inversões de todos os tamanhos e em posições as mais diversas, sem sofrer a menor alteração na ordem dos seus resíduos e portanto sem experimentar qualquer modificação digna de nota na sua reatividade. Qualquer dos agrupamentos G-A-G pode permutar a sua posição com outro agrupamento do mesmo valor, como pode ser invertido, sem que o todo se altere. O mesmo pode dar-se com relação a inúmeros outros agrupamentos de vários tamanhos.

Embora a concepção de GOLDSCHMIDT, pelo menos no que respeita às translocações, apoie a minha maneira de considerar o cromossômio morfológico funcionando como um todo e permitã imaginar fragmentos cromossômicos dotados da mesma reatividade do todo, sebém que em graus mais ou menos atenuados de conformidade com as dimensões, acho que a configuração química, que aliás deve ser igualmente admitida para os outros constituintes da célula que dêsse modo poderão sofrer idênticas reconfigurações e servir de fonte a variações hereditárias, não significa propriamente uma configuração. Uma vez que o cromossômio tem a constituição e as propriedades de um todo e após a reconfiguração adquire a constituição e as propriedades de um todo diferente do primeiro, a configuração em si deixa de ter maior significação. Além disso não se pode distinguir no cromossômio áreas diferentes porquanto os agrupamentos moleculares não funcionam individualmente e sim como partes integrantes da molécula tôda. Uma verdadeira configuração seria aquela em que o elemento configurado se mostra constituído de partes realmente distintas, como se veri-

fica no citoplasma do óvo com relação às substâncias organoformativas. A configuração dos cromossômios é a configuração de todos os corpos compostos em que os elementos se encontram reunidos pelas suas afinidades químicas e portanto destituída de qualquer significação especial.

Além do mais, sob o ponto de vista da evolução (o que pretendo discutir em outro trabalho), a teoria de GOLDSCHMIDT assim como permite imaginar que uma série de reconfigurações cromossômicas operadas numa determinada sequência possam ter transformado as espécies numa dada direção, permite igualmente aceitar que uma reconfiguração operada numa ordem inversa bastaria para reconduzí-las ao seu ponto de partida, o que me parece presentemente inaceitável.

Porisso, julgo necessário abandonar a idéia de reconfiguração, substituindo os efeitos a ela atribuídos por efeitos devidos a alterações da polaridade e reduzir ao mesmo tempo a limites razoáveis a atuação dos cromossômios na evolução orgânica.

As modificações de maior significação na evolução devem ser, segundo penso, as que se originam do citoplasma. Estando êste em contacto direto com o meio, deve ter muito mais oportunidades de se modificar do que os cromossômios, protegidos pelo citoplasma, pela membrana nuclear e pela cariolinfa. Ademais, que motivos têm os genetistas para atribuir a faculdade de mutar sómente a uma das partes de um sistema indissociável como seja a célula? Se a mutação é sistêmica como pretende GOLDSCHMIDT, ela deve verificar-se tanto no citoplasma como no núcleo.

B) *Sôbre o modo de entrada dos cromossômios em ação*

— Os genetistas modernos, como GOLDSCHMIDT à frente, explicam do seguinte modo a entrada dos gens em atividade, seja qual for o conceito que dêles se faça (partículas ou funções) :

Os gens só entram em ação no momento oportuno, isto é, quando encontrem o substrato próprio para o desenvolvimento de sua atividade. O citoplasma é, pois, o elemento de que depende o início da atuação de cada gen em particular. Desde a primeira divisão do óvo até que se complete o desenvolvimento

do ser, dure o processo o tempo que durar, os gens aguardam sempre a realização das condições requeridas para o seu funcionamento.

De conformidade com GOLDSCHMIDT (1927, pag. 112-113; 1938, pag. 266), poderemos imaginar, que num dado momento do desenvolvimento opera-se uma separação do citoplasma em dois substratos diferentes, dos quais apenas um oferece as condições requeridas por um certo e determinado gen, que entra assim em atividade. De subdivisões do citoplasma ou da atuação daquele gen resulta um substrato próprio para o trabalho de um outro, que é por seu turno chamado à atividade. Cada gen aguarda a formação de um meio especial, sem o que não pode operar.

O óvo dos animais é diferenciado. Nos casos mais favoráveis pode-se perfeitamente distinguir, até mesmo pela coloração, as suas diversas áreas de valor órgão-formativo. Tomando a configuração do citoplasma ovular para ponto de partida, facilmente compreenderíamos o desenvolvimento. A segmentação separa as áreas e cada área provoca, no momento oportuno, a intervenção de um cromossômio na elaboração de uma nova situação. Dessa intervenção resultariam condições citoplasmáticas diversas das precedentes, que provocariam uma nova intervenção do mesmo cromossômio ou de outros, e assim sucessivamente, em pleno acôrdo tanto com a nova como com a velha concepção.

Mas isso seria transferir de uma vez para o citoplasma a primazia no desenvolvimento. Dependendo dêle a iniciativa, o cromossômio passaria a desempenhar uma função secundária na caracterização do indivíduo, tão secundária quanto a que a genética clássica atribue ao citoplasma. Seria uma inversão completa dos papéis, com o que o genetista não concorda, ou melhor, não quer concordar por uma mera questão de princípios. Custa-lhe admitir que o cromossômio possa vir a perder aquela situação verdadeiramente excepcional, e porque não dizê-lo, ilegítima, que há tanto tempo vem desfrutando. É assim que aceitando a teoria da ativação, que vem a ser justamente essa que acabamos de expor, introduz nela uma forte contradição que bem revela o esforço do cientista em manter uma tradição.

Essa contradição está em que o gen é sempre solicitado pelo citoplasma para colaborar na caracterização do organismo. Êle nunca toma a iniciativa, exceto numa ocasião:— na determinação das substâncias órgão-formativas do citoplasma ovular. Eis aí uma situação contraditória creada apenas com o objetivo de não despojar de vez o cromossômio da liderança no desenvolvimento. Se os gens (e agora os cromossômios funcionando como um todo) precisam ser ativados pelo citoplasma em tôdas as circunstâncias, é claro que êles não podem fugir a essa regra geral para tomar a iniciativa na diferenciação do citoplasma do ôvo. Aliás, se essa divisão em áreas diferentes quanto ao seu valor prospectivo pudesse ser creada por uma influência específica partida dos gens (isto é, dos cromossômios), é claro que êles poderiam continuar com a iniciativa durante todo o desenvolvimento, forçando o citoplasma a reagir com êles e não esperando que o citoplasma lhes ofereça o substrato indispensável a sua atuação. Gens cuja atividade determina situações e situações que determinam atividades gênicas, eis a contradição.

Entretanto, procurando bem compreender o pensamento de GOLDSCHMIDT, verifico que não existe essa contradição que muitos procuram introduzir na sua teoria da ativação. Realmente, aquele autor apenas afirma que a estratificação do ôvo é controlada pelos gens. Mas, visto como os gens, de conformidade com a teoria, só se tornam ativos quando encontram o meio próprio para o desenvolvimento de sua atividade, torna-se claro, que se a diferenciação do ôvo for devida à atuação de gens, êstes só poderão iniciar o seu trabalho no momento em que o citoplasma lhes possa oferecer as condições requeridas. E', pois, ainda desta vez, o citoplasma que provoca a entrada em ação dos gens nessa sua primeira intervenção visando decompor o ôvo em áreas diferentes.

Como ponto de partida poderemos tomar um ôvo capaz de se dividir em áreas de valor formativo diferente, não em consequência de um trabalho específico dos cromossômios e sim em virtude de uma atividade global de todo o sistema. Essas áreas

órgano-formativas de existência real, visíveis em muitos casos, constituem um ponto de partida que se pode aceitar muito mais facilmente do que o ponto de partida oferecido pela genética clássica e representado por cromossômios constituídos por gens-partículas alinhados numa ordem definida.

O mecanismo exato da diferenciação do óvo ainda não conhecemos, talvez por culpa da própria genética, que durante tanto tempo tem desviado do citoplasma tôdas as atenções. Mas a genética, ela mesma, para impor a teoria do gen procurou algum dia explicar como poderiam essas partículas ter se diferenciado numa ordem rigorosamente certa em cada cromossômio?

E' bem verdade que se o citoplasma do óvo e os cromossômios fôsem homogêneos, isto é, indiferenciados, não poderia haver desenvolvimento. Um dêles precisava desde o início ser constituído por áreas diferentemente ativas, que provocassem uma reação específica da parte do outro. Tudo levava a crer fôsem os cromossômios os elementos pre-diferenciados do sistema. Mas no princípio, quase nada se conhecia a respeito da diferenciação do citoplasma do óvo, tão real e palpável como ela hoje se apresenta. A mecânica do desenvolvimento, nestes últimos anos, tem acumulado uma multidão de fatos novos que comprovam a existência de zonas prospectivas diferentes no óvo de quase todos os animais. A genética, pelo contrário, não conseguiu até agora exhibir uma única prova de valor, para demonstrar que o cromossômio seja diferenciado em gens. E visto bastar a diferenciação de uma das partes apenas do sistema para podermos compreender o desenvolvimento, qual delas escolher para ponto de partida, a do citoplasma ou a dos cromossômios?

A do citoplasma, evidentemente.

C) *Conclusões* — O gen-partícula não existe. O cromossômio funciona como um todo, reagindo de modo diferente conforme a solicitação do citoplasma. Não há necessidade de uma configuração para explicar as alterações no funcionamento dos cromossômios. Os cromossômios funcionam como os glóbulos brancos do sangue, respondendo de modo específico às influ-

ências do citoplasma. As configurações meramente químicas não satisfazem. Os efeitos atribuíveis às inversões se devem à quebra da polaridade dos cromossômios. Os fragmentos de cromossômio têm a mesma constituição do todo e a mesma polaridade do braço de que se destacaram. Uma deficiência de um certo limite para cima torna-se cada vez mais sensível, até atingir um ponto equivalente à perda do cromossômio inteiro. O cromossômio deficiente funciona como um todo debilitado. Uma translocação tem a significação de um enxêrto. Se o fragmento enxertado conserva uma certa independência funcional êle atua como um cromossômio deficiente. Se, pelo contrário, adere intimamente ao porta-enxêrto, cada qual exerce sôbre o outro uma influência modificadora que pode traduzir-se por uma propriedade nova, que nenhum dêles possuía separadamente. O papel dos cromossômios na hereditariedade é secundário porque êles só atuam por solicitação do citoplasma e só agem de maneira específica na determinação de caracteres de menor importância, como são em geral os chamados caracteres mendelianos. O papel do citoplasma é o principal porque dêle depende tudo que o organismo possui de essencial e por ser êle que toma a iniciativa mesmo na determinação dos caracteres mendelianos. As mutações de qualquer grau tanto podem originar-se no citoplasma como nos cromossômios. As que alteram a organização nas suas partes fundamentais devem produzir-se no citoplasma. O citoplasma modificado arranca aos cromossômios respostas diferentes para a produção de caracteres que dependem de uma ação específica dêles. Os cromossômios modificados passam a responder diferentemente aos mesmos estímulos anteriores. As perdas de cromossômios, quando não letais, podem traduzir-se por efeitos mutantes de grande envergadura.

GENERAL CONCLUSIONS

The genes as material particles do not exist (PIZA, 1930)

The chromosome performs its function as a whole, reacting as unit at all situations (PIZA, 1930).

The chromosomes enter into action only when called by the cytoplasm.

There is no necessity of the pattern concept for the comprehension of the changes in the chromosome functional behavior. The merely chemical patterns do not suffice at all.

The comportment of the chromosomes reacting specifically in every new situation created in the cytoplasm during development, may be compared with that of the white blood corpuscles preparing new anti-toxins to every toxin introduced in the organism.

The effects due to inversions must be considered as being induced by a break in the normal polarity of the chromosomes caused by the interposition of segments polarized in inverted direction.

The chromosome fragments have the same constitution and polarity of the whole.

The very small deficiencies are genetically senseless. But, up from a certain limit they become more and more effective until they reach a point at which they produce the same effect as if the whole chromosomes have been lost. The deficient chromosome acts as a weak but complete one.

A translocation has the signification of a grafting. If the grafted fragment maintains a certain functional independence it does act as a deficient chromosome. If, on the contrary, it adheres intimately to the host-chromosome, each one exercises against the other a modifying influence which may be expressed by a new property not yet showed by none of them separately.

The part played by the chromosomes in heredity is a secondary one, firstly because they do react only when solicited by the cytoplasm and secondly because they participate specifically only in the determination of the characters of less morphological importance as those ordinarily called mendelian characters.

On the contrary, the part taken by the cytoplasm must be considered of the greatest importance, since, on the one hand, all what is structurally fundamental to the organism is determined by its physiological activity and, on the other hand, the contribution of the chromosomes in determining the mendelian characters appears as a specific reply to cytoplasmic activities.

The mutation of any degree may originate in the cytoplasm as well as in the chromosomes. Those which interest the essential parts of the organism must take origin in the cytoplasm. The cytoplasm changed by a mutation draws out from the chromosomes a reply different from that they gave before. The chromosomes, by their turn, when modified by mutation, respond in another wise to the same anterior cytoplasmic actuation.

The losses of chromosomes when not lethal to the organism may produce great mutant effects.

BIBLIOGRAFIA

GOLDSCHMIDT, R. 1927 — Physiologische Theorie der Vererbung, Julius Springer, Berlin.

GOLDSCHMIDT, R. 1938 — Physiological Genetics. Mc Graw-Hill Book Comp. Inc. New York and London.

GOLDSCHMIDT, R. 1940 — The material basis of evolution. Yale Univ. Press.

PIZA, S. de Toledo, Jor. 1930 — Localização dos factores na linina nuclear como base de uma nova theoria sobre a hereditariedade. Piracicaba, E. de S. Paulo.

PIZA, S. de Toledo, Jor. 1938 — Moderna concepção do cromossômio como base de uma nova teoria da hereditariedade. *Rev. de Agric.* Piracicaba, S. Paulo, XIII, 453-462.