

REVISTA DE AGRICULTURA

Diretor responsável: Prof. Salvador de Toledo Piza Junior

DIRETORES:

Prof. Octavio Domingues † Prof. N. Athanassof (1926-1955)
Prof. Philippe Westin C. de † Prof. Carlos Teixeira Mendes (1931-
Vasconcellos 1950)

Secretário: Dr. Luiz Gonzaga E. Lordello

VOL. XXXI

MARÇO - 1956

N. 1

CROMOSSÔMIO, UNIDADE GENÉTICA

S. DE TOLEDO PIZA JOR.

Escola Superior de Agricultura "Luiz de Queiroz"
Universidade de São Paulo

Há mais de 25 anos, em um trabalho intitulado "Localização dos factores da linina nuclear como base de uma nova teoria sobre a hereditariedade", PIZA (1930), rejeita, em termos categóricos, a idéia universal de gens corpusculares, localizados nos cromossômios como as contas de um rosário, substituindo-a pela idéia a seu ver muito mais de acôrdo com a mecânica dos processos biológicos, de cromossômio-unidade, funcionando como um todo.

São daquele autor as seguintes palavras:

"O gen não é uma entidade morfológica, não é uma partícula material. Ele é a função do plastinema, é a manifestação da sua atividade, é a sua vida.

Tal como o Protista conserva a sua unidade específica, o plastinema mantém a sua integridade genética.

O plastinema é uma unidade biológica, é um todo. As partículas que o constituem nada mais significam do que simples moléculas ou agregados moleculares. O gen-partícula já não tem significação.

A experiência pode determinar algumas das funções do plastinema. Assim, um plastinema qualquer pode, em dadas condições, determinar um comprimento normal de asas num inseto, uma certa coloração do corpo, uma conforma-

ção particular das patas, o aparecimento de espinhos sobre o tórax, etc. São funções diversas desse platinema." (78-79).

Anos depois, GOLDSCHMIDT (1938, 1940), abandona de uma vez a idéia do gen corpuscular e formula a sua teoria do cromossômio-unidade, funcionando como um todo.

Para GOLDSCHMIDT, o cromossômio selvagem possui uma configuração seriada numa determinada ordem. Qualquer alteração daquela ordem daria uma ordem diferente, cujo resultado seria a mutação. Embora a alteração seja localizada (e nem pode deixar de ser), nada existe no ponto em que ela se verifica, que corresponda a um gen-partícula. O efeito produzido se deve ao trabalho de um todo novo resultante da alteração da ordem dos elementos que constituíam o todo primitivo.

Na falta de melhor modelo para representar o seu cromossômio configurado, apelou GOLDSCHMIDT para modelos químicos, comparando o cromossômio a uma complexa e extensa cadeia molecular. A fibroína da seda, em cuja molécula glicina: alanina e tirosina se repetem com certo e determinado ritmo (2,4 e 16, respetivamente), poderia representar o que se passa no cromossômio :

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

PIZA (1938, 1941, 1944) submeteu a teoria de GOLDSCHMIDT a um estudo crítico aprofundado e concluiu que uma configuração química, tal como imagina aquêl autor, não funciona, sendo necessário substituí-la por uma configuração morfológica. Eis como PIZA (1941) se exprime :

"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 organóides de caráter exclusivamente morfológico e dotados de atividades puramente biológicas. Essa maneira de considerar o cromossômio morfológico atuando fisiologicamente, integra-o de modo perfeito no sistema celular." (129). Discutindo o cromossômio químico, continua PIZA (1941):

"Para explicar a macro-evolução GOLDSCHMIDT tem necessidade de um cromossômio configurado capaz de alte-

rar 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 cromossômicos, caracterizam-se pela repetição rítmica dos seus diferentes resíduos." (130).

.....

"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 números outros agrupamentos de vários tamanhos." (130-131).

.....

"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." (132).

A página 128 do mesmo trabalho, lê-se :

"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 sôbre 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."

GOLDSCHMIDT (1946) reconhece que apenas poucos acham, como êle, que o clássico conceito do gen corpuscular precisa ser substituído por uma nova concepção, referindo-se a PIZA e SERRA. (Pgs. 1 e 2). Nesse trabalho procura salientar a importância da reestruturação dos cromossômios, isto é, das alterações de arquitetura, deixando de dar maior significação às modificações meramente químicas. E' assim, que escreve :

"The general tenor of my ideas is that point-mutants are the result of rearrangements, just as are position effects, and that therefore the mutant action of a segment of a chromosome is in all cases the result of a structural change along the chromosome, an architectural change as opposed to a chemical change in a side-chain or a change of stereoisomeric type within a gene molecule." (31).

Mas, procurando-se penetrar o pensamento de GOLDSCHMIDT, logo se percebe, que a despeito dos esforços despendidos, não consegue aquêle autor libertar-se da idéia de cromossômio quimicamente configurado. De fato, ao imaginar um modelo cromossômico que possa corresponder ao seu ponto de vista, passa a considerar o menor segmento visível de um cromossômio, correspondendo a uma única banda de um cromossômio salivar, como sendo uma cadeia constituída por diferentes moléculas de proteína, arrumadas em ordem definida, como por exemplo, α , β , γ , δ , e... etc. Essas seriam os menores de todos os cromomérios e as mutações de ponto não passariam de alterações da ordem em que se encontram arrumados, incluindo-se aí a perda de alguns componentes da série. Designando por r a série α , β , γ , δ , etc., o cromossômio seria formado por segmentos de ordem superior, que se sucederiam como a , b , c , d , e... Uns tantos desses segmentos poderiam ser separados de outros por blocos de heterocromatina e constituiriam segmentos de ordem ainda mais elevada, que poderiam ser designados por A , B , C , D , etc.

Ora, examinando-se criticamente o modelo supra, e bem poderemos chamar de "cromossômio de Goldschmidt", verifica-se não haver razão alguma para que os menores cromomérios concebíveis sejam as proteínas ordenadas em supermoléculas. Os "perultimate chromomeres", embora invisíveis, seriam antes os aminoácidos, que, como sabemos, entram em ordem e ritmo certos na formação das proteínas. Cada uma daquelas proteínas estaria, por conseguinte, sujeita aos mesmos rearranjos e às mesmas perdas de partes admitidas para as unidades de segunda ordem por elas formadas (*a, b, c, d*, etc.). Além disso, qualquer alteração do "cromossômio de Goldschmidt" capaz de produzir um efeito genético, não passaria de uma alteração de constituição química. E sendo assim, não há motivo para excluir as modificações químicas localizadas não devidas a alterações de ordem, do rol daquelas que produzem efeitos genéticos.

Se, no "cromossômio de Goldschmidt", cada série *a, β, γ, δ*, etc. constitui de fato uma unidade genética (*a, b, c*, etc.), essa unidade corresponde perfeitamente ao gen-partícula da genética clássica, sujeita, como aquêla, a alterações químicas de caráter mutacional. E assim, o "cromossômio de Goldschmidt" se apresenta também como um rosário de corpúsculos arranjados em série linear... De mais a mais, a hierarquia reconhecida no cromossômio é meramente verbal, uma vez que as reconfigurações de efeitos genéticos são apenas aquelas que alteram a composição química. Alterações de ordem que não acarretem modificações químicas, não produzem efeitos mesmo quando verificadas em unidades mais elevadas.

Há, entretanto, importante diferença entre a interpretação dada por GOLDSCHMIDT aos fenômenos genéticos e a interpretação clássica. De conformidade com esta última, os efeitos genéticos se devem aos *loci* modificados, atuando independentemente, ao passo que de acôrdo com a primeira, a modificação introduzida num determinado *locus* transforma o cromossômio inteiro em um novo todo do qual depende o novo efeito. N' particular a teoria de GOLDSCHMIDT dá evidentemente um largo passo no sentido do progresso, libertando a genética d' ingênuos conceitos que para ela criaram uma biologia *sui generis*: da autonomia de funções das partes de um sistema.

Eis como procura aquêla autor fazer-se compreender:

"A better simile can be derived by comparing the chromosome or its parts to a molecule. The molecule reacts in a definite way. If at one point of the molecule a diffe-

rent radical is substituted, say by methylation or amination, the resulting molecule may have completely different reactions. Can we conclude that the point in the molecule at which the substitution was made is in control of the standard reaction of the molecule? I should say that in either case, before and after substitution, the whole molecule reacts, not its loci." (7).

Aliás, foi exatamente dessa maneira que PIZA (1941) procurou esclarecer o assunto, como se constata do trecho abaixo:

"Da leitura de GULICK (1938) e GOLDSCHMIDT (1938) se depreende claramente que inúmeras tentativas têm sido feitas para explicar as mutações e por conseguinte as atividades gênicas como sendo devidas a alterações da composição química dos cromossômios. Admitindo, pois, que o cromossômio seja constituído por uma grande série de proteínas ligadas entre si de maneira permanente, não poderemos deixar de considerar êsse complexo orgânico como sendo um todo. Qualquer modificação numa das partes do complexo transforma o todo primitivo num todo novo. As novas propriedades introduzidas pela modificação não são propriedades das partes alteradas e sim propriedades gerais do novo corpo que se constituiu.

Portanto, a impossibilidade de uma molécula ou agrupamento molecular conservar-se independentemente no seio do complexo a que pertence, contraria as concepções da genética e apoia a nossa maneira de entender o cromossômio como um todo funcional." (103).

O mesmo pensamento externou HUXLEY (1943), um pouco mais tarde:

"Genes are in many ways as unitary as atoms, although we cannot isolate single genes. They do not grade into each other: but they vary in their action in accordance with their mutual relations. In this they are again like atoms: the chemical behaviour of a compound will be altered when we transfer an atom from one position to another in the molecule, even though the substantive constitution of the molecule remains unchanged. Thus the whole is not merely the sum of its parts: it is also their relation." (48).

Comentando essas palavras, escreveu PIZA (1944):

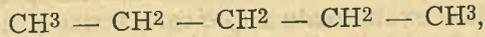
"O exame do trecho acima mostra bem claramente que mesmo sob o ponto de vista químico a única idéia que verdadeiramente satisfaz é a idéia constitucional e funcional

de um todo. De fato, como muito bem salientou HUXLEY, as propriedades químicas de um composto se alteram quando se transfere um átomo de uma posição para outra, muito embora a fórmula bruta da molécula permaneça a mesma. É isso exatamente o que caracteriza a isomeria de posição. A simples mudança de lugar de um átomo ou de um agrupamento atômico na molécula transforma um composto orgânico num outro que não obstante possuir a mesma fórmula empírica e o mesmo pêso molecular, adquire propriedades inteiramente novas. Isso significa que o átomo ou o agrupamento atômico não tem na molécula uma função independente que se possa manter em qualquer situação. Ele simplesmente concorre para formar com os outros elementos da molécula um todo funcional. E sob êsse ponto de vista o efeito de qualquer alteração num ponto definido da molécula não se faz sentir naquele ponto e sim em tôda a molécula, que se vê desde logo transformada num novo todo inteiramente diferente do precedente. Isso nos fornece de ante-mão um bellissimo modelo do cromossômio químico. Um cromossômio molecular que se tornasse deficiente pela perda de um agrupamento atômico, transformar-se-ia em consequência e imediatamente num cromossômio novo, de propriedades inteiramente distintas. Se o agrupamento destacado conseguisse substituir um dos agrupamentos de um outro cromossômio, êste, por seu turno, transformar-se-ia num todo por sua vez diferente. Nenhum elemento desempenha na molécula o papel que lhe cabe como elemento isolado. A água não tem nenhuma das propriedades do oxigênio ou do hidrogênio que entram na sua constituição, mas sim propriedades novas de um corpo novo.

Vemos daí, que o conceito químico do gen vai ser difícil de manter-se, porque os átomos ou agrupamentos atômicos não têm função própria na molécula que constituem. Não possuem, em outras palavras, a individualidade e a independência que se exige do gen.

Para se fazer uma idéia objetiva e clara do cromossômio químico, poderemos buscar exemplos em alguns compostos orgânicos relativamente simples. Suponhamos que um dado composto tenha a constituição $\text{CH}^3 - \text{CH}^2 - \text{CH}^3$. Êsse corpo tem as propriedades do propano. Se êle perdesse um agrupamento mediano (CH^2) transformar-se-ia num outro composto, $\text{CH}^3 - \text{CH}^3$, com as propriedades do etano. E se o agrupamento destacado se intercalasse em qual-

quer ponto de um outro composto que tivesse a constituição $\text{CH}^3 - \text{CH}^2 - \text{CH}^2 - \text{CH}^3$ e as propriedades do butano, este corpo que passaria a ser



adquiriria as propriedades do pentano.

O mesmo aconteceria com o cromossômio químico.” (37-39).

De tudo o que acima se disse e se comentou, ressalta com bastante evidência, que o modelo químico do cromossômio, a despeito dos seus inconvenientes, melhor do que qualquer outro, corresponde à moderna idéia de um todo funcional.

Todavia, como procurei demonstrar em várias ocasiões, um cromossômio é algo mais que um mero complexo químico. É, acima de tudo, um órgão integrante de um sistema vivo e como tal se comporta. É visto que atualmente quase nada sabemos acêrca da composição química dos cromossômios e muito conhecemos já de seu funcionamento como organóide do núcleo, penso ser mais acertado procurar compreendê-los sem levar em conta a sua composição. Encaremo-los, pois, como estruturas e não como simples complexos orgânicos e sob êsse ponto de vista busquemos entendê-los.

Para o genetista, o cromossômio é uma estrutura filamentosa, constituída pelo *cromonema* e pela *matriz*. O cromonema, que é a parte responsável pela transmissão dos caracteres mendelianos, consta de uma organela cinética localizada em situação definida e constante — o *centromério* ou *cinetocore*, e de um rosário de partículas ocupando por seu turno posição definida e constante, que são os *gens*. Estes seriam corpúsculos diferentes uns dos outros tanto na constituição como nas propriedades genéticas e capazes de se perpetuar pela elaboração da sua própria substância. *

Essa estrutura corresponde ao que poderíamos chamar “cromossômio da genética”. Um tal cromossômio apresenta partes reais e partes hipotéticas. Reais são o cromonema, a matriz e o cinetocore e hipotéticas, os gens.

A Genética teve fundas razões para introduzir na estrutura do cromossômio elementos hipotéticos, sem os quais ela não

* Deixamos de nos referir a constrictões secundárias, cromomérios, telomério, etc., para só ficarmos com as partes que consideramos fundamentais e sôbre as quais não há mais discussão.

poderia compreender a participação daquele organóide do núcleo nos fenômenos hereditários. Resta-nos, porém, saber, se a Citologia, que forneceu à Genética um cromossômio constituído tão somente pelas partes reais, poderá, à luz dos argumentos oferecidos por aquela ciência, aceitar a sua contribuição.

Pareceu, a princípio, à Citologia, que os argumentos da Genética eram bons e que os gens, embora hipotéticos, esclareciam alguns fenômenos para os quais não havia nenhuma outra explicação. Assim, a Genética estabeleceu que o pareamento dos cromossômios na meiose se devia a uma atração específica dos gens e provou magnificamente a sua tese com as alças formadas quando um dos parceiros apresentava um segmento invertido.

Tais provas, aparentemente incontestáveis, poderiam ser aceitas sem reserva, não tivesse o estudo do comportamento dos fragmentos cromossômicos se levantado contra a sua validade.

Sabe-se, de fato, de longa data e das mais variadas fontes, que apenas os fragmentos cêntricos continuam existindo. Os acêntricos, qualquer que seja a sua dimensão, não se orientam, não se movem ativamente e mais cedo ou mais tarde deixam de existir, a menos que se incorporem a cromossômios inteiros ou a fragmentos providos de cinetocore. Qual a conclusão a tirar desses fatos? Simplesmente que o cinetocore é uma organela do cromossômio, sem a qual êle não pode existir. Como os gens, por definição, são corpúsculos dotados de vida própria e porisso mesmo capazes de se perpetuar por um processo de auto-elaboração, segue-se que tais corpústulos não existem no corpo dos cromossômios. Se existissem, embora desgovernados, os fragmentos acêntricos deveriam dividir-se e passar ao acaso para uma das células resultantes das repetidas divisões, perpetuando-se como se fôsem elementos completos. Mas não, fragmentos nessas condições não se perpetuam, o que prova que nêles não existem aquelas partículas independentes dotadas da faculdade de crescer e de multiplicar-se.

Esta segunda parte da conclusão é tão legítima quanto a primeira. Causa, porisso, estranheza, que o genetista, que conclui do comportamento dos fragmentos, que o cromossômio que os produziu era provido de um ou mais cinetocores localizados ou de um cinetocore difuso, não queira aceitar que fragmentos inviáveis sejam igualmente destituídos de gens. E' que, segundo parece, sendo os gens a pedra fundamental da Genética, precisam ser mantidos a qualquer preço. Isso, aliás, seria

até certo ponto razoável, se nenhum outro conceito existisse, capaz de substituir o gen-partícula.

Poder-se-ia argumentar, que embora individuais e independentes no desempenho de sua função, necessitam os gens, para poder sintetizar a sua substância e se dividir, de uma sorte de estímulo de origem cêntrica. A despeito de gozarem os plasmagens da faculdade de crescer e multiplicar-se sem qualquer estimulação da parte dos cinetocores, o argumento não seria de todo desprezível, não houvesse a Citologia encontrado explicação satisfatória para o comportamento dos cromossômios na meiose, sem que fosse preciso apelar para a intervenção de hipotéticos elementos.

Os cromossômios goniais, dois de cada sorte, multiplicam-se por divisão direta, tal como se fossem micro-organismos, dando origem a verdadeiros clones. Porém, em consequência de elaborado mecanismo, repartem-se os descendentes de cada indivíduo pelas células que se vão formando, de maneira que cada uma só receba um único representante de cada clone. Por ocasião da meiose, os homólogos provenientes de clones diferentes pareiam-se, tal como se dá com os Ciliados. Tive já ocasião de mostrar que os cromossômios se pareiam segundo um processo semelhante ao que promove a junção dos elementos que se copulam ou se conjugam, sem que entre em jôgo qualquer atração específica de pontos. (PIZA 1944, 1947). Se a minha maneira de ver for correta, deveremos encontrar uma explicação para a formação das alças quando um dos cromossômios do par exhibe um segmento invertido, diferente da explicação da Genética.

Essa explicação existe, realmente. PIZA (1942) descobriu que os cromossômios do *Tityus* só se pareiam por uma das faces, revelando com isso possuírem uma diferenciação dorso-ventral. Sete anos depois, OSTERGREN (1949), estudando os cromossômios da *Luzula*, chegou a idênticas conclusões, denominando "front side" e "back side" ao que PIZA designara por face ventral e face dorsal respetivamente.

KOSSICOV e MULLER (1935) afirmavam já ha mais de vinte anos, haver razões para se acreditar, em virtude da reunião dois a dois dos cromatídios em sinapse, na existência de uma face específica de pareamento. O que criaria nos cromatídios essa face de pareamento seria, na opinião dos autores, a diferenciação dos gens, os quais, além de polaridade, possuíam uma face diferente da outra.

Segundo PIZA (1942) os cromossômios do *Tityus* se juntam pela face ventral. Se emprestarmos à dorso-ventralidade

um caráter geral, poderemos interpretar da seguinte maneira a formação das alças cromossômicas: o segmento invertido soldando-se aos outros dois fragmentos de sorte que a sua face ventral fique em continuidade com a face dorsal daqueles, o único meio dos dois parceiros justaporem a face de pareamento será pela formação das características alças, tão conhecidas dos cromossômios salivares da *Drosophila*. (Detalhes e figuras em PIZA 1942).

Pode-se querer achar prematura a generalização do conceito de dorso-ventralidade, por se basear êsse conceito apenas no comportamento de cromossômios considerados como providos de um cinetocore difuso ou de dois ou mais cinetocores localizados. Entretanto, um fato existe, de ocorrência absolutamente geral, que permite compreender a formação das alças cromossômicas na meiose, sem que seja necessário recorrer à atração específica de gens homólogos. Quero me referir à polaridade longitudinal dos cromossômios.

Realmente, os cromossômios são estruturas polarizadas e se pareiam segundo a sua polaridade, de tal sorte que as extremidades correspondentes fiquem voltadas para o mesmo lado. Eis a razão pela qual tôdas as particularidades de conformação dos membros de cada par, tais como cinetocores, cromomérios, constrictões secundárias, nós, etc., coincidem da mais perfeita maneira. Não se conhecendo, nos casos normais, nenhuma exceção, pode-se considerar o "pareamento segundo a polaridade", como uma vedadeira lei. Assim, pois, em obediência a uma lei biológica, os cromossômios homólogos se pareiam, mediante a formação de uma alça, sempre que num dêles houver inversão da polaridade num segmento mediano mais ou menos longo.

Por diversas vezes tenho-me referido à polaridade dos cromossômios e ao seu papel no pareamento. (PIZA 1941, 1941a, 1942, 1947, 1951). Recentemente, LIMA-DE-FARIÁ (1954) dedica minucioso estudo à questão de gradientes e campos nos cromossômios de *Agapanthus*, obtendo resultados que confirmam o que fôra por mim estabelecido no referente à polaridade. Assim é que aquêle autor, analisando cuidadosamente os 15 cromossômios de *Agapanthus umbellatus* ($2n = 30$), pôde verificar, do cinetocore para as extremidades, uma diminuição gradual do tamanho dos cromomérios, bem como da espessura e colorabilidade das fibrilas. Afirma que semelhantes gradientes se observam também em plantas de cinco diferentes famílias, tais como *Secale cereale*, *Zea mays*, *Kniphofia aloides*, diversas espécies de *Fritillaria*, *Solanum lycopersicum*, *Gazania regens*,

Passiflora sp., etc. O mais importante, na minha opinião, não é a existência de gradientes e sim o fato de dependerem êles da atividade do cinetocore, conforme ficou demonstrado. E isso, porque, do conceito que fiz de polaridade, quer para explicar a formação de fibras fusórias ao longo dos cromossômios do *Tityus* ou a atração dos homólogos na meiose, ressalta nitidamente a idéia de gradiente. Veja-se, por exemplo, PIZA (1943), quando escreve :

“Secondary spindle fibers, that is, fibers without direct connection with the kinetochore, may be formed between the poles and a more or less extensive area of the ventral side of the chromosome, in accordance with the activity conferred to this side by the kinetochore”. (459). Mais claramente ainda, exprimiu-se PIZA (1946) :

“A atividade cinética dos cromossômios não é limitada ao cinetocore. Aqui, mais uma vez, o cromossômio funciona como um todo, pareando-se, orientando-se, separando-se, enfim, movendo-se ativamente. O que parece bem estabelecido é que toda essa atividade dos cromossômios lhes é conferida pelo cinetocore, a única parte por assim dizer sensível às influências que se operam no meio celular durante a mitose e a meiose e que dão como resultado os movimentos característicos desses processos biológicos. Nada se sabe ainda a respeito do modo de ação do cinetocore. Entretanto, parece claro, do exame de todos os fatos, que a influência de um cinetocore sobre outro ou dos pólos sobre os cinetocores seja, de maneira mais ou menos intensa, comunicada ao cromossômio todo.” (47).

.....

“O comportamento do enorme heterocromossômio de *Stilpnochloa marginella* nas divisões espermatogoniais só poderá ser compreendido se aceitarmos que o agente que promove a separação se propague da área de inserção para as extremidades dos cromossômios. Aliás, que uma espécie de onda ativa percorre o corpo dos cromossômios partindo dos cinetocores, parece evidente na fase diplotene da meiose.” (48).

.....

“Nos cromossômios ortodoxos o impulso que vem do cinetocore escapa-se pelas extremidades livres, de sorte que a atividade do corpo, no que respeita à produção de fi-

bras, fica restringida quase que exclusivamente à região cêntrica. Nos cromossômios providos de dois cinetocores terminais, a atividade do corpo, se bem que menor que a atividade das extremidades, pode ser suficientemente grande para permitir a formação de fibras.” (49).

Fica assim evidenciado, dos trechos acima transcritos, que a idéia de gradiente, significando uma *ordem* segundo a qual certos processos fisiológicos se desenvolvem ao longo dos cromossômios, aumentando ou diminuindo de intensidade a partir do cinetocore, acha-se inteiramente contida no pensamento de PIZA.

O conceito de gradiente é antes um conceito fisiológico, mormente por depender de uma organela localizada cuja atividade alcança partes mais ou menos remotas do cromossômio. Assume, por conseguinte, enorme importância, o fato de haver LIMA-DE-FARIA conseguido encontrar pelo menos dois gradientes com expressão morfológica muito pronunciada: um relacionado com o tamanho dos cromomérios e outro com a espessura das fibrilas.

A existência de gradientes nos cromossômios lhes confere uma ordem e ao mesmo tempo uma diferenciação regional capazes de influir nos fenômenos hereditários, sem afetar a unidade do todo.

—000—

É interessante assinalar a mudança que se vai operando nos biólogos que se dedicam à Genética. O conceito de cromossômio-unidade vai-se firmando e o papel do citoplasma na hereditariedade cada vez mais se impondo. E tudo isso, de maneira tão suave, que dentro de alguns anos teremos uma genética sem gens, dando perfeitamente conta de todos os fenômenos, sem que tenha havido discussões acaloradas, **entrechoques** idéias ou qualquer sorte de conflitos.

Relativamente ao citoplasma, a muitos já não repugna atribuir-lhe papel idêntico ao dos cromossômios no que respeita às variações hereditárias. Parece até a alguns, que a mutação cromossômica se opera por influência do citoplasma. Foi a conclusão que tirou DEMEREC (1954) de seus estudos sobre as mutações induzidas por diferentes agentes:

“We assume that the action of mutagens in inducing mutation we are able to detect is indirect — in other words, that mutagenic treatment brings about some change in either cytoplasm or nucleus which in turn affects certain

physiological processes of the cell, and thereby influences genes. We do not wish to imply that genes cannot be directly affected by a mutagen. They probably can. But, since it is very likely that the number of reactive molecular groups in the nongenic constituents of cells is a great deal larger than the number in a single gene, the chances are enormously greater that a reaction will occur outside a gene than within it." (321-322).

Essas palavras do Diretor do Departamento de Genética da Carnegie Institution of Washington, Cold Spring Harbor, New York, estão de acôrdo com a opinião de PIZA (1941), externa-da treze anos antes, segundo a qual, o citoplasma é mais acessível à influência modificadora dos agentes exteriores, do que os cromossômios, que só indiretamente poderão ser alcançados :

"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." (132).

PIZA (1941) admite modificações de caráter mutacional tanto no cromossômio como no citoplasma. Assim é, que escreveu :

"Considerando o organismo como o produto do desenvolvimento de um protoplasma, não vemos motivo para atribuir ao núcleo um papel à parte na hereditariedade. Núcleo e citoplasma constituem êsse protoplasma. A célula-ôvo, como aliás qualquer outra célula, apresenta-se, nas condições atuais da vida, como um sistema já complexo em que essas duas partes essenciais não se deixam dissociar. Não se pode conceber núcleo vivendo sem citoplasma e nem citoplasma vivendo sem núcleo. Entretanto, se quisermos aceitar que a vida pode ter por substrato um sistema menos complexo, êsse sistema representaria um citoplasma e não um núcleo. Como, pois, querer atribuir só a êste último a faculdade de determinar no indivíduo as características que o aproximam ou afastam dos seus ancestrais ?

O genótipo do indivíduo, isto é, o indivíduo em potencialidade, encontra-se em todo o protoplasma do ôvo e não somente no núcleo ou mais propriamente nos cromossômios, como pretende a genética. Assim sendo, devemos admitir que as variações hereditárias tanto podem provir de

alterações do núcleo, como do citoplasma das células germinais. E a parte afetada (citoplasma ou núcleo) será em cada caso a determinante do novo caráter. Qualquer modificação de uma determinada região do citoplasma ou do núcleo origina um novo complexo material, que reagindo como um todo, cria uma nova situação genética. Se a parte afetada gozar de uma certa autonomia dentro do sistema, essa autonomia continuará existindo depois da modificação." (87-88).

DEMEREK (1954), havendo concluído de sua larga experiência com microorganismos, que os agentes mutagênicos modificam os gens por intermédio de alterações introduzidas no citoplasma ou em qualquer outro constituinte não gênico da célula, encontra-se, evidentemente, preparado para aceitar que o mesmo se verifique também espontaneamente, como pretende PIZA (1944a) :

"Entretanto, de acordo com a opinião defendida em outro trabalho (PIZA 1941), o citoplasma toma a iniciativa em todos os processos de desenvolvimento, arrancando, no momento oportuno, da parte dos cromossômios, uma resposta específica e proporcional. Assim, as modificações operadas nas substâncias órgono-formativas do blastema ou a transposição dessas substâncias podem originar-se diretamente do citoplasma como verdadeiras mutações citoplasmáticas, acompanhadas de mutações cromossômicas que alteram mais ou menos profundamente a reatividade desses elementos do núcleo." (133).

Entretanto, SONNEBORN (1954), depois de uma longa série de importantes trabalhos sobre genética de Ciliados, exprime-se, de maneira precisa, acerca da participação do citoplasma nos fenômenos hereditários :

"In cyclic systems of this sort, both components are in a sense mutable. A change in either the nuclear or the cytoplasmic component is perpetuated by the other. It may be supposed that this sort of self-multiplication and mutation has nothing to do with the processes designated by these terms and held to take place with genes. This impression is, however, merely the reflection of the strength of our preconceptions in thinking about the gene and mutations and is not due to any difference in standards of judgement or to any *known* difference in the two sets of phenomena. The criterion of self-duplication is perpetuation of changes in the original. This is the definition of mutability.

By the same definition and the same criterion, both the nuclear and the cytoplasmic conditions involved in mating-type determination either would have to be considered self-duplicating and mutable or definitions of mutability and self-duplication would have to be formulated which distinguish model-copying from indirect perpetuation. The demonstration that mutability can occur in a system of indirect perpetuation thus greatly weakens, if it does not completely destroy, the validity of the criterion of mutability for direct self-duplication.

These considerations, like others set forth in recent years by other investigators, render less sharp and simple our concepts of mutation, self-duplication, genetic materials, and the genetic system. The undisputed two-way interaction between nucleus and cytoplasm does no violence to the simple, monistic concept that genetic control resides ultimately in the nucleus alone, so long as the nucleus is the only genetic material in the system. However, if by genetic material we mean any material which controls the formation of more of its own kind, then some of the results presented in this paper speak for the inclusion of the cytoplasm as genetic material and as part of the genetic system. The fact that, in the system of mating type inheritance, the cytoplasm controls the formation of more of its own kind *indirectly*, by determining that the macronuclei formed anew in each sexual generation will make more cytoplasm of the same kind, illustrates how the incorporation of the cytoplasm into the genetic system of the organism can be indirect. The concept of genetic system needs to be broad enough or, if you will, complex enough to include indirect as well as direct self-reproduction and mutability. If the original genetic material was the gene and it later created the cytoplasm, then not only has the created become able — Pygmalion-like — to control its creator, but together the two have evolved, at least in cellular heredity, into a genetic complex on a higher level of integration." (323-324).

Achei conveniente transcrever o trecho final, bastante longo, de um dos últimos trabalhos de SONNEBORN, por reconhecer nêle a primeira manifestação em termos gerais, acêrca do papel a se atribuir ao citoplasma como integrante do sistema genético. As conclusões daquele autor foram baseadas em acurados e repetidos estudos experimentais e assim oferecem

aos espíritos menos filosóficos as provas objetivas por êles reclamadas da interação de órgãos de um sistema, que aliás domina tôda a biologia.

Presentemente, ninguém mais duvida do papel específico desempenhado pelo citoplasma, não sômente no desenvolvimento do organismo, como também na hereditariedade. Corpúsculos visíveis ou invisíveis dotados de continuidade genética e responsáveis por fenômenos de herança biológica, têm aparecido na literatura em número cada vez maior. (Bibliografia em CASPARI 1948).

Com muita razão, pois, escreveu LWOFF (1950) :

“The importance of specific cytoplasmic units in the life of the organism and specially in developmental functions seems thus to be well recognized. Cytoplasm is not just a collection of enzymes or a plastic and complaisant receptor passively submitted to the dictatorship of genes, but certainly contains self-reproducing bodies endowed with specificity. And the geneticists have indeed concluded that some specific determinants do exist in the cytoplasm and play their role in heredity.” (2).

Não errava, por conseguinte, PIZA (1930), quando, há um quarto de século, no apogeu da teoria clássica do gen, escrevia:

“Assim, eu considero o protoplasma como sendo constituído por um grande número de unidades biológicas de tamanhos variáveis, umas visíveis e outras invisíveis ao microscópio, cujas dimensões podem descer até o limite molecular, porém, tôdas da mesma natureza que o plastinema e como êle, dotadas de assimilação, crescimento e da faculdade de multiplicação. Essas partículas seriam os plasmomas. Dentre os plasmomas visíveis encontram-se diversos corpúsculos de formas definidas, tais como os *plastídios*, os *condriossômios*, os *plasmossômios*, etc.

Pouco sabemos hoje a respeito da estrutura e do comportamento desses organóides celulares. Êles podem, entretanto, ser considerados como espécies distintas de plasmomas.

Os plasmomas citoplásmicos e sobretudo os invisíveis, que são muito mais numerosos, tomam também parte nos fenômenos hereditários. Êles também são veículos de gens cuja manifestação fenotípica nos escapa completamente devido a termos a nossa atenção exclusivamente voltada para os cromossômios. Êsses plasmomas se repartem desigualmente pelas células filhas de maneira que a hereditariedade cito-

plasmática, de que os extraordinários estudos sôbre as localizações germinais (73 — 204-229, 74 — 1-92) não deixam a menor dúvida, não pode se submeter às leis mendelianas e não pode ser tratada pelos métodos postos atualmente em prática no domínio da genética.” (79).

PIZA (1946a), não obstante, pensa, que pelo menos em certos casos, uma dissociação de caracteres veiculados pelo citoplasma, pode verificar-se. A substância responsável, diluída no citoplasma, reúne-se, por ocasião da meiose, num dos pólos da célula, passando, dêsse modo, só para um dos lados.

Que uma substância difusa pode-se congregiar em determinado ponto da célula, o conceito de “ecologia molecular”, desenvolvido por WEISS (1947), esclarece perfeitamente.

Na opinião de PIZA (1941), o citoplasma é responsável pelos caracteres fundamentais do organismo e os gens (funções cromossômicas) só atuam sôbre estruturas que se formaram sem nenhuma intervenção específica da parte dêles. Também EPHRUSSI (1953) parece inclinado a aceitar que as mutações citoplasmáticas se relacionem de modo particular com as funções fundamentais da célula. Eis como se manifes

“Sonneborn’s second suggestion implies that differences between non-interbreeding groups may be due to cytoplasmic differences more frequently than those occurring between individuals which can be crossed. This is a plausible view, and I am prepared to accept it as well as what, in my opinion, are its two logical consequences: that, on the one hand, “macro-evolution” has had recourse to cytoplasmic as well as genic mutations, and that, on the other hand, cytoplasmic heredity is particularly concerned with fundamental cellular functions.” (118).

Podemos, por conseguinte, afirmar com segurança, que uma nova fase da genética acaba de iniciar-se. Liberta das peias que a prendiam ao clássico mendelismo, começa ela agora a penetrar outros domínios das ciências biológicas à procura de fatos que nos façam melhor entender os dois mais importantes aspectos da Evolução: o desenvolvimento do indivíduo e a transformação das espécies.

Com muita propriedade, escreveu recentemente EPHRUSSI (1953):

“I have tried to show that the method of Mendelian analysis applied to the classical materials of genetics, while it achieved the amazing progress contained in the theory of the gene, and thus supplied a basis for the understand-

ding of at least one aspect of evolution, has at the same time confined our attention to the nuclear genes and thus driven us into an impasse with respect to the understanding of development." (V).

PIZA (1930) havia já formulado um juízo semelhante quando afirmou, referindo-se à teoria cromossômica da hereditariiedade :

"Tendo sido a princípio um extraordinário fator de progresso, havendo incrementado as mais variadas pesquisas em todos os ramos da Biologia e particularmente da Citologia, começa ela agora a se opor à livre marcha do pensamento." (Introdução 2).

—ooo—

A idéia de cromossômio-unidade, que cada vez mais se impõe, exige que os cromossômios trabalhem diferentemente nas diferentes partes do organismo. A não ser que se admita que uns gens repousam enquanto outros exercem a sua função específica — o que, do ponto de vista fisiológico, não passa de um absurdo — nem mesmo o gen-partícula escaparia ao imperativo de funcionar diferentemente em diferentes tecidos. As provas diretas podem faltar. Mas, mesmo assim, as conclusões se impõem da análise dos fenômenos biológicos em geral. Aceitando-se, pois, que os gens participem da determinação, do metabolismo e da caracterização das células do organismo, é lógico que êles precisem modificar a sua atividade quando uma célula do embrião em desenvolvimento se torne, por exemplo, definitivamente, um elemento glandular, muscular ou nervoso.

Êsse modo de entender o cromossômio encontra-se claramente expresso em PIZA (1947) :

"Muitos genetistas, seguindo a teoria de GOLDSCHMIDT do modo de ação dos gens, pensam, como já disse, que cada gen espera o momento oportuno de entrar em atividade, o que só consegue quando os outros gens lhe tenham preparado o meio para isso. Portanto, se o gen tem um momento de entrada em ação, quer dizer que antes dêsse momento ser alcançado êle se acha em expectativa, isto é, em inatividade, o que só consegue quando os outros gens lhe tenham preparado o meio para isso. Portanto, se o gen tem um momento de entrada em ação, quer dizer que antes dêsse momento ser alcançado êle se acha em expectativa, isto é, em inatividade. (Cf. PIZA 1941).

Para substituir êsse ponto de vista, a meu ver inaceitável, poderemos adotar um outro, muito mais lógico e em plena harmonia com os fatos não só da genética, mas de tôda a biologia e bem assim de acôrdo com os princípios básicos em que essas ciências se fundamentam. Êsse novo ponto de vista consistiria em reconhecer, conforme mostrei em páginas anteriores, que todos os gens trabalham ao mesmo tempo em colaboração com os outros elementos da célula e que êsse trabalho de conjunto modifica-se com o desenvolvimento nas diferentes partes do organismo.”

.....

“Um raciocínio muito simples vai mostrar-nos que os gens devem de fato trabalhar diferentemente nas diversas partes do organismo em formação. Tomemos primeiramente como premissas necessárias à compreensão do assunto, alguns fatos, que por constituírem verdadeiros axiomas da biologia, não exigem demonstração. Por exemplo: Uma célula nervosa é diferente de uma célula muscular e isso devido ao fato de cada uma delas ter seguido um rumo diverso na diferenciação. Ao se diferenciarem numa ou noutra direção as células se modificaram como sistemas, isto é, tôdas as suas partes se alteraram. O núcleo da célula nervosa é por conseguinte diferente do núcleo da célula muscular. Essa diferença não é uma simples diferença de forma; é também uma diferença de função e esta existiria mesmo que se não pudesse descobrir as divergências estruturais...

... Uma célula nervosa e uma muscular do mesmo indivíduo são como duas espécies evoluidas de um ancestral comum: inteiramente distintas. O citoplasma de uma é diferente do citoplasma da outra, assim como o núcleo de uma difere do núcleo da outra. O núcleo de uma célula nervosa difere do núcleo de uma célula muscular por todos os seus constituintes e assim teremos que os cromossômios da célula muscular são diferentes dos cromossômios da célula nervosa. E nem poderia ser de outra maneira. A diferenciação é da célula tôda e não apenas de uma de suas partes. Não cabe nos conceitos da biologia a idéia de que só o citoplasma se diferencia, ficando o núcleo sempre o mesmo em tôdas as células. Se fôsse assim, poderíamos dizer que uma célula nervosa tem núcleo muscular ou uma célula muscular núcleo nervoso, o que seria absurdo. O núcleo,

na diferenciação celular, modifica-se tanto quanto o citoplasma. Os cromossômios, embora geralmente do mesmo aspecto, diferem de um tipo de célula para outro. Numa célula muscular eles são cromossômios musculares, numa célula glandular são glandulares. Em cada tipo de células os cromossômios desempenham uma função específica. Aliás, não seria cabível aceitar que a função dos cromossômios nas glândulas seja a mesma função que têm os cromossômios nas células nervosas. Os gens, por conseguintes, trabalham diferentemente nas diversas partes do organismo." (136-139).

Muitos autores vêm assinalando, de algum tempo a esta parte, que os cromossômios politênicos dos Dípteros alteram a sua estrutura em diferentes tecidos do organismo, bem como em diferentes estádios do desenvolvimento dos mesmos tecidos. Concluíram alguns desse fato, aliás com inteira razão, que a atividade dos gens deve igualmente mudar. Assim, BREUER e PAVAN (1955), para só citar os mais recentes, estudando os cromossômios das glândulas salivares, dos tubos de Malpighi e de certas regiões do intestino de *Rhynchosciara angelae*, material considerado muito bom para esse gênero de pesquisa, puderam verificar com bastante precisão a formação de bulbos em determinados loci. Constataram, durante o desenvolvimento da larva, a formação e o desaparecimento de bulbos e bem assim, que as bandas que produzem bulbos nos cromossômios salivares são diferentes das que exibem a mesma modificação nos cromossômios das células dos tubos de Malpighi. Daí a conclusão :

"Formation of a bulb at a certain locus of the polytene chromosome of the salivary gland cells, and absence of bulb in the corresponding locus of polytene chromosomes of the Malpighian tubules cells, is evidence of different gene activities in different tissues, as pointed out by BEERMANN (1952) and MECHELKE (1953) in midge flies." (383).

De fato, BEERMANN (1952), trabalhando com *Chironomus tentans*, havia já chegado àqueles resultados. Relacionando as modificações estruturais localizadas dos cromossômios, com a função das células em diferentes tecidos ou em estádios sucessivos do desenvolvimento da larva, concluiu, na parte final do item 9. do resumo do seu trabalho, que as alterações de estrutura constituem a primeira indicação citológica imediata

de que os elementos do genoma reagem diferentemente à influência de condições por seu turno diferentes. (196). Na mesma ocasião BEERMANN (1952a) conclui, relativamente a *Trichocladius vitripennis*, que a cada estado funcional das diferentes células de um indivíduo corresponde uma característica configuração morfológica dos cromossômios, que exibem definidas modificações regionais. E mais, que diferenças estruturais de bandas homólogas exprimem diferenças permanentes ou temporárias da função dos loci dos gens homólogos. (242).

MECHELKE (1953), em *Acricotopus lucidus*, faz por seu turno, as mesmas constatações.

Por conseguinte, se diferença de estrutura corresponde a diferença de função, como pretende PIZA (1947), os resultados acima referidos não são mais concludentes do que a simples comparação dos cromossômios salivares com os cromossômios dos gânglios nervosos das larvas dos Dípteros. A qualquer biólogo impõe-se a conclusão que os gigantescos politênicos dos órgãos secretores desenvolvem peculiares atividades, diferentes das desenvolvidas pelos minúsculos ortodoxos dos tecidos ganglionares. O maior interesse do trabalho dos autores está no meu entender, no fato de haverem eles constatado divergências estruturais correlacionadas com funções, até mesmo cromossômios do mesmo tecido.

De que o núcleo também se diferencia no decurso do desenvolvimento embriológico, temos a prova crucial no recente trabalho de KING e BRIGGS (1955).

Sabe-se, perfeitamente, da Embriologia Experimental, que as células do embrião são a princípio totipotentes, no sentido de poderem tomar parte na formação de qualquer tecido ou órgão, o que depende da posição que ocuparem mais tarde. No decurso do desenvolvimento, as células, inicialmente indiferentes quanto ao seu destino, determinam-se, isto é, perdem a faculdade de se diferenciar em qualquer sentido, para, do momento da determinação em diante, só produzirem os elementos histológicos que a determinação lhes impõe.

Ora, KING e BRIGGS desenvolveram uma técnica que lhes permitia substituir o núcleo totipotente do óvulo por núcleo proveniente de células ainda não determinadas e por conseguinte indiferentes, e bem assim por núcleo oriundo de elementos com o seu destino já marcado pela determinação. No primeiro caso o embrião se desenvolvia normalmente até atingir o estado larvário. No segundo, o desenvolvimento não ia além do estado de gástrula.

Verificaram igualmente os autores, que ovos com núcleo proveniente da endoderme da gástrula (tecido destinado a formar o aparelho digestivo), produziam embriões nos quais a pele e o sistema nervoso (de origem ectodermal) não conseguiam organizar-se.

A conclusão é que o núcleo se modifica com o desenvolvimento, como pretende PIZA (1947).

Ao procurar relatar o estado atual da questão do cromossômio-unidade, fui obrigado a me referir a trabalhos que venho publicando desde 1930 e isso, com a finalidade de mostrar que uma concepção tão fora de época, foi aos poucos se firmando e vai lenta, porém seguramente, ganhando terreno no campo da Biologia.

Vai custar ainda muito, sobretudo para os genetistas-drosophilistas, o abandono do conceito, aparentemente inabalável, de gen corpuscular.

Para mim, o gen-partícula, individual e independente, capaz de se fabricar a si mesmo, só tem valor histórico. Havendo contribuído, como nenhum dos seus congêneres, para os progressos da ciência da hereditariedade, a que emprestou o seu nome, entrará muito em breve para o Panteon glorioso onde repousam as "moléculas orgânicas" de BUFFON, as "unidades fisiológicas" de SPENCER, as "gêmulas" de DARWIN, os "pângenes" de DE VRIES, os "determinantes" de WEISMANN e tantos outros corpúsculos que já tiveram os seus dias de triunfo.

SUMMARY

A short critical report of the development of the new concept of the chromosome as unit of heredity from 1930 up to the present day is given as follows :

1930 — PIZA rejects the universal idea of the corpuscular, independent gene, substituting it by the new concept of the chromosome-unit functioning as a whole in heredity.

1938, 1940 — GOLDSCHMIDT supported by a great deal of genetical facts and a solid argumentation destroys the corpuscular gene and develops his theory of the chromosome working as unit in hereditary phenomena.

1938, 1941, 1944 — PIZA submits GOLDSCHMIDT's theory to a deep criticism showing that a chemical pattern of the

chromosome does not function and therefore replaces it by a strictly morphological one expressed by the polarity of the chromosome.

1946 — GOLDSCHMIDT recognizes that PIZA and SER-RA have ideas similar to his own and lays great stress on the structural, or architectural changes of the chromosome as opposed to chemical changes in a side-chain or changes of stereoisomeric type within a gene molecule. In discussing this topic in the present paper the writer shows that GOLDSCHMIDT did not obtain to scape the idea of chemical pattern, presenting a chromosome model constituted by nothing but a chain of protein molecules. In his attempt to compare a chromosome with a molecule GOLDSCHMIDT develops the same reasoning as PIZA in 1941 and 1944.

1942 — PIZA discovers that *Tityus* chromosomes are dorso-ventrally differentiated and that they pair at meiosis by what he calls the ventral side.

1949 — OSTERGREN discovers the same thing in *Luzula* chromosomes.

1942 — PIZA shows that we can explain loop-formation in cases of inversion of an intercalary segment by means of his theory of dorso-ventrality, without making any appeal to the attractive power of the corpuscular genes.

1941, 1942, 1947, 1951 — PIZA refers to the longitudinal polarity of the chromosomes and its influence on chromosomes pairing. Claims that homologous chromosomes, like gametes, attract and conjugate as wholes, being subjected to physiological principles similar to those which regulate conjugation of Ciliata belonging to different pairing-clones. Explains loop-formation also by an inversion of polarity in the inverted chromosomal segment.

1943, 1946 — PIZA gives a clear idea of physiological gradient in the chromosomes.

1955 — LIMA-DE-FARIA reports physiological gradients with morphological expression in the chromosomes of plants.

1930, 1941 — PIZA points out that mutation does occur also in different kinds of cytoplasmic bodies, and that the cytoplasm is more easily subjected to modifying influences than the nucleus. Claims that cytoplasmic mutations refer to the fundamental traits of the organism.

1950 — LWOFF recognizes the existence in the cytoplasm of self-reproducing bodies endowed with genetical continuity.

1953 — EPHRUSSI is prepared to accept that cytoplasm heredity is particularly concerned with fundamental cellular functions.

1954 — DEMEREC assumes that mutagenic treatment brings about changes in either cytoplasm or nucleus which in turn affect certain physiological processes of the cell, and thereby influences genes. SONNEBORN concludes that mutation occur also in the cytoplasm of the cell.

1947 — PIZA says that the chromosomes are not only structurally different in the different parts of the organism, but change also their function.

1952, 1953, 1955 — BEERMANN, MECHELKE, BREUER & PAVAN, and KING & BRIGGS confirm experimentally PIZA's assertion.

LITERATURA CITADA

- BEERMANN, W., 1952 — Chromomerenkonstanz und spezifische Modifikationen der Chromosomenstruktur in der Entwicklung und Organdifferenzierung von *Chironomus*. *Chromosoma* 5 : 139-198.
- BEERMANN, W., 1952a — Chromosomenstruktur und Zelldifferenzierung in der Speicheldrüse von *Trichocladius vitripennis*. *Z. Naturforsch.* 7b : 237-242.
- BREUER, M. E. e C. PAVAN, 1955 — Behavior of polytene chromosomes of *Rynchosciara angelae* at different stages of larval development. *Chromosoma* 7 : 371-386.
- CASPARI, E., 1948 — Cytoplasmic inheritance. *Adv. in Gen.* 2 : 1-66.

- DEMEREK, M., 1954 — What makes genes mutate? *Proc. Am. Phil. Soc.* 98 : 318-322.
- EPHRUSSI, B., 1953 — Nucleo-cytoplasmic relations in microorganisms. At the Clarendon Press, Oxford.
- GOLDSCHMIDT, R., 1938 — *Physiological Genetics*. McGraw Hill Book Comp. Inc. New York and London.
- GOLDSCHMIDT, R., 1940 — *The material basis of Evolution*. Yale Un. Press.
- GOLDSCHMIDT, R., 1946 — Position effect and the theory of the corpuscular gene. *Experientia* Vol. II/6 (Separatum), 40 p.
- GOLDSCHMIDT, R., 1951 — The theory of the gene. *Cold Sp. Halb. Simp. Quant. Biol.* Vol. 16, reprint, 11 p.
- HUXLEY, J., 1943 — *Evolution. The modern synthesis*. Harper & Brothers Publishers, New York and London.
- KING, T. J. and R. BRIGGS, 1955 — Changes in the nuclei of differentiating gastrula cells, as demonstrated by nuclear transplantation. *Proc. Nat. Ac. Sc. U. S.* 41 : 321-325.
- KOSSIKOV, R. V. and H. J. MULLER, 1935 — Invalidation of the genetic evidence for branched chromonemas in the case of the pale translocation in *Drosophila*. *J. Heredity*, 26 : 305-317.
- LIMA-DE-FARIA, A., 1954 — Chromosome gradient and chromosome field in *Agapanthus*. *Chromosoma* 6: 330-360.
- LWOFF, A., 1950 — *Problems of morphogenesis in Ciliates*. John Wiley & Sons, Inc. New York and Chapman & Hall, Limited, London.
- MECHELKE, F., 1953 — Reversible Strukturmodifikationen der Speicheldrüesenchromosomen von *Acricotopus lucidus*. *Chromosoma* 5 : 511-543.
- OSTERGREN, G., 1949 — *Luzula and the mechanism of chromosome movements*. *Hereditas* 35 : 445-458.

- PIZA, S. de TOLEDO, JR., 1930 — Localização dos factores na linina nuclear como base de uma nova theoria sôbre a hereditariedade. Irmãos Perches & Cia. Piracicaba
- PIZA, S. de TOLEDO JR., 1938 — Moderna concepção do cromossômio como base de uma nova teoria da hereditariedade. *Rev. de Agr.* (Piracicaba) 13 : 453-462.
- PIZA, S. de TOLEDO, JR., 1941 — O citoplasma e o núcleo no desenvolvimento e na hereditariedade. T. *Jornal de Piracicaba*.
- PIZA, S. de TOLEDO, JR., 1941a — Bases para uma futura compreensão dos cromossômios. *Rev. de Agr.* (Piracicaba) 16 : 104-117.
- PIZA, S. de TOLEDO, JR., 1942 — Dorso-ventralidade dos cromossômios. *Rev. de Agr.* (Piracicaba) 17 : 154-168.
- PIZA, S. de TOLEDO, JR., 1943 — The uselessness of the spindle fibers for moving the chromosomes. *Am. Nat.* 77 : 442-462.
- PIZA, S. de TOLEDO, JR., 1944 — Em tôrno do gen corpuscular. *Rev. de Agr.* (Piracicaba) 19 : 26-50.
- PIZA, S. de TOLEDO, JR., 1944a — Hereditariedade da homeose. *An. Esc. Sup. Agr. "Luiz de Queiroz"* 1 : 107-137.
- PIZA, S. de TOLEDO, JR., 1946 — Comportamento dos cromossômios na meiose de *Euryophthalmus rufipennis* Laporte (Hemiptera-Pyrrhocoridae). *An. Esc. Sup. Agr. "Luiz de Queiroz"* 3 : 27-54.
- PIZA, S. de TOLEDO, JR., 1946a — Hereditariedade não cromossômica e dissociação "mendeliana" de caracteres veiculados pelo citoplasma. *Rev. de Agr.* (Piracicaba) 21 : 32-39.
- PIZA, S. de TOLEDO, JR., 1947 — Dissecando o gen. *An. Esc. Sup. Agr. "Luiz de Queiroz"* 4 : 101-167.
- PIZA, S. de TOLEDO, JR., 1951 — A agonia do gen. *An. Esc. Sup. Agr. "Luiz de Queiroz"* 8 : 433-636
- SONNEBORN, T. M., 1954 — Patterns of nucleocytoplasmic integration in *Paramecium*. *Atti del IX Congr. Intern. di Genetica. Caryologia* 6, Suppl. : 307-325.