

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 Vasconcellos † Prof. Carlos Teixeira Mendes (1931-1950)

Secretário: Dr. Luiz Gonzaga E. Lordello

VOL. XXXV

DEZEMBRO - 1960

N. 4

OS MAPAS CROMOSSÔMICOS NÃO PROVAM A REALIDADE DOS GENS

S. DE TOLEDO PIZA JR.

Escola Superior de Agricultura "Luiz de Queiroz"
Universidade de S. Paulo — Piracicaba

Talvez não haja em Genética nenhuma questão que esteja tão sólidamente estabelecida quanto a que se refere à participação específica dos cromossômicos nos fenômenos hereditários. Como os caracteres atribuídos a um mesmo cromossômio se comportam de maneira independente, as variações de uns não afetando o comportamento de outros, foram os geneticistas levados a formular a hipótese de que cada caráter unitário se achasse representado no cromossômio respectivo por meio de uma entidade corpuscular capaz de variar e desempenhar o seu papel independentemente das demais. Essas entidades são, como se sabe, os gens, da chamada Genética clássica.

Os gens que se transmitem em bloco são considerados como pertencentes a um mesmo cromossômio e a cromossômios distintos, aqueles que segregam independentemente. Estudos experimentais elevados com a *Drosophila melanogaster*, permitiram estabelecer quatro grupos de gens, correspondendo aos quatro pares de cromossômios que se encontram nos gônios e nas células somáticas daquela mosca. Todos os tratados, compêndios ou manuais de Genética, referem-se aos quatro grupos de gens da *Drosophila*, ou seja, à carga transportada pelos seus diferentes cromossômicos. Assim, para só dar um

exemplo, correspondem ao cromossômio II, além de outros, os seguintes gens: *S* (*Star*, isto é, ôlho em forma de estrêla), *al* (*aristalless* = sem arista), *ex* (*expanded* = asas alargadas), *T* (*truncate* = asas truncadas), *ds* (*dachsous* = patas e asas curtas), *Sk* (*Streak* = torax raiado), *d* (*dachs* = patas "basset"), *M*. (*minute* = pelos diminutos), *pr* (*purple* = olhos purpúreos) e mais *G*, *cn*, *J*, *j*, *b*, *bs*, *bw*, *to*, *L*, *gp*, *a*, etc.

Todos êsses gens são associados, ligados ou *linked*, transmitindo-se em conjunto, sendo que qualquer dêles pode segregar independentemente daqueles que, por pertencerem a outro grupo, foram localizados em outro cromossômio.

Antes de prosseguir, é conveniente considerar que no tratamento dêsse assunto duas coisas se costumam confundir, quais sejam, os fatos observados nos cruzamentos e a hipótese de que êsses fatos se relacionem de maneira causal com corpúsculos independentes localizados nos cromossômios, isto é, com os gens. O que colhemos da experiência são dados concretos que tanto podem ter como não ter relação com as hipotéticas unidades transportadas pelos cromossômios. Dando aos gens o nome dos caracteres que lhes são atribuídos conferiram-lhes os geneticistas uma realidade que jamais logrou demonstração. De fato, quando estudamos o resultado do cruzamento de uma mosca de asas normais com uma de asas vestigiais, estamos levando em conta caracteres objetivos que são, de um lado, asas longas, que ultrapassam muito a extremidade do abdome e de outro, meros vestígios de asas. O mesmo se verifica com relação a quaisquer outros caracteres, pois já que se trata de caracteres, estamos lidando com realidades. Mas, da análise dos caracteres (entidades reais), não se pode concluir que os gens (entidades hipotéticas) existam nos cromossômios. A hipótese, embora de conformidade com os fatos, não é por êles provada, porque outras hipóteses existem que também com êles se conformam. Porisso, quando afirmamos que os caracteres "sem arista", "asas truncadas", "olhos purpúreos" e "pêlos diminutos" são *linked*, estamos nos referindo ao fato dêsses caracteres serem herdados em bloco, ao passo que quando dizemos que os gens respectivos *al*, *T*, *pr* e *M* são *linked*, estamos nos referindo à hipótese (não demonstrada) segundo a qual aquêles caracteres são o produto da atividade de partículas materiais distintas e independentes localizadas no mesmo cromossômio. Eis aí o que se deve procurar não confundir.

MATHER (1951), em seu excelente livrinho *The measure-*

ment of linkage in heredity, escreve com muita propriedade, que a descoberta da *linkage* não envolve hipótese alguma a-cêrca da natureza da *linkage* em si, nada mais sendo senão a demonstração de que a hipótese da livre segregação não é verdadeira (pag. 45). Nota-se aqui, que segregação se refere a caracteres.

Aliás, um cuidado que sempre devemos ter, é o de não confundir os fatos com as hipóteses aventadas para explicá-los. Corpo negro e asas vestigiais existem como fatos, ao passo que os gens *n* e *v*, tão sòmente como hipóteses.

Então os mapas cromossômicos, tão cuidadosamente construídos sòbre base experimental, não são mais do que suficientes para provar a realidade dos gens?

Não; pròpriamente falando-se, uma coisa nada tem que ver com a outra. Sendo os caracteres objetividades e os gens subjetividades, nenhuma relação de causalidade pode prender os primeiros aos últimos. Sendo assim, os gens podem desaparecer sem que os mapas cromossômicos se alterem, pois êstes nada mais são que meros gráficos de dados concretos colhidos da experimentação. Os mapas podem ser construídos, quer existam ou não existam gens e até mesmo no caso de não existirem cromossômios.

Embora a presença de cromatina (substância nuclear) nas bactérias seja de universal ocorrência, o mesmo não se pode dizer relativamente a cromossômios. Segundo se depreende da discussão da matéria por autores que investigaram o assunto, nada mais existe na morfologia das bactérias, além de remotas possibilidades da presença em algumas, de autênticos cromossômios (KNAYSI 1951). E' com razão que afirma BRACHET (1957): "More progress in techniques for the study of dividing bacteria with the electron microscope is required before the exact mechanism of cell division in the lower organisms can be worked out."

Se, pois, em ausência de uma organela fibrilar que possa corresponder aos cromossômios de animais e plantas superiores, o geneticista, mesmo assim, organiza mapas genéticos, torna-se evidente que os cromossômios não são indispensáveis para que os mapas sejam construídos. Aliás, isso só é possível porque o que o geneticista elabora não passa de um gráfico linear de ocorrências estatísticas, que tem o mesmo significado, quer as bactérias possuam ou não cromossômios.

Se os dados obtidos da experimentação com bactérias permitem a confecção de mapas comparáveis aos que se obtêm

dos cruzamentos da *Drosophila*, o melhor seria, ao invés de concluir que as bactérias possuem gens alinhados como as contas de um rosário sobre cromossômios, o melhor seria, repitamos, pôr em dúvida que isso se passe mesmo com aquela mosca, a despeito da indubitável existência de cromossômios.

O raciocínio do geneticista é o seguinte: se na *Drosophila* o "crossing-over" genético tem por causa o "crossing-over" citológico, onde quer que se encontre "crossing-over" genético, aí deve existir cromossômios, sem os quais não pode haver "crossing-over" citológico. Eis uma perigosa generalização. Manda o mais comedido preceito de prudência, que se não estejam conclusões baseadas em determinadas estruturas sôbre seres que não exibem aquelas estruturas.

Não basta possuir cromossômios para que o "crossing-over" citológico se processe. É necessário que o organismo se reproduza sexualmente e que na meiose os cromossômios trazidos pelos gametas que se juntaram unam-se aos pares e troquem pedaços. Nas bactérias, que me conste, não há diferenciação sexual, não há gametas, não há meiose, não há nada daquilo que se exige para que o "crossing-over" citológico tenha lugar. (HUTCHINSON & STEMPEN, 1954). Porisso, é bem provável que o "crossing-over" genético seja devido a outra causa qualquer independente da existência de cromossômios. Mas o geneticista pensa que sem cromossômios não pode haver permuta de caracteres, porque, por definição, caracteres são produzidos por gens e gens são entidades alinhadas em cromossômios.

Essa idéia de que sem cromossômios não há permuta de caracteres está tão arraigada na mente do geneticista, que o levou a construir mapa genético até de virus, entidades inteiramente destituídas de núcleo e por conseguinte, de cromossômios. Antes mesmo de procurar saber se os virus são seres vivos, já o geneticista criou para eles uma genética com gens, com cromossômios, com série linear, com "crossing-over", enfim, com tudo aquilo que uma boa genética deve ter.

E agora, que com a maior facilidade se pode provar que os virus são complexos orgânicos destituídos de vida, que irá o geneticista fazer da já célebre genética dos virus?

Vejamos como se constroem os mapas genéticos.

Os caracteres "côr negra do corpo" e "asas vestigiais", correspondentes a "côr cinzenta do corpo" e a "asas longas" da *Drosophila* selvagem, são "linked" no sentido de serem transmitidos em conjunto. Designemos êsses caracteres por

n, *v*, *C* e *L*, respectivamente, e façamos o cruzamento de uma mosca que exiba os dois primeiros (*nv*) com uma que exiba os outros dois (*CL*). Em virtude da dominância de *C* sobre *n* e de *L* sobre *v*, a prole é todinha constituída por indivíduos semelhantes ao pai selvagem, isto é, cinzentos de asas longas. As fêmeas dessa geração híbrida (F1) quando cruzadas com o pai recessivo (*nv*), dão quatro tipos de descendentes: cinzentos de asas longas como um dos pais, negros de asas vestigiais como o outro pai, cinzentos de asas vestigiais e negros de asas longas. Esses dois últimos tipos, exibindo caracteres de ambos os ancestrais, são os chamados "crossovers".

Repetindo tais cruzamentos nas mesmas condições, constata-se que a percentagem de "crossovers" é a mesma e é igual a 17%. As experiências demonstram que entre dois caracteres, quaisquer que sejam, do mesmo bloco, há sempre uma percentagem definida e constante de "crossovers". Assim, os caracteres "corpo amarelo" e "olhos brancos", em confronto com os caracteres "corpo cinzento" e "olhos vermelhos" da mosca selvagem, dão apenas 1% de "crossovers", ao passo que entre os caracteres conhecidos por "scute" e "forked" da nomenclatura americana, há 48,2% de recombinações.

Vejamos então como operar com base em dados dessa natureza para organizar um mapa genético.

MORGAN & BRIDGES (1916) e BRIDGES & MORGAN (1919, 1923) destacam-se como os principais estudantes do "crossing-over" genético na *Drosophila melanogaster*. Cruzando moscas de olhos brancos (W) com moscas portadoras de outros caracteres do mesmo grupo (I), obtiveram os seguintes resultados em % de recombinações: com *L1* (*letal 1*) 0,4, com *fa* (*facet*) 1,1, com *A* (*Abnormal abdomen*) 1,7, com *bi* (*bifid*) 5,3, com *L2* (*letal 2*) 9,6, com *lsb* (*letal sb*) 15,6, com *cl* (*club*) 14,3, com *lm* (*lemon*) 14,5, com *dpr* (*depressed*) 20,3, com *lsa* (*letal sa*) 22,2, com *v* (*vermilion*) 30,5, com *rdp* (*reduplicated*) 28,9, com *m* (*miniature*) 33,2, com *fw* (*furrowed*) 30,3, com *s* (*sable*) 41,2, com *r* (*rudimentary*) 42,4, com *f* (*forked*) 45,7, com *B* (*Bar*) 43,6, com *fu* (*fused*) 43,3 e com *lsc* (*letal sc*) 46,0.

Do segundo grupo cruzaram *pr* (*purple*) com *b* (*black*) e obtiveram 6,2, com *vg* (*vestigial*) 11,8, com *ds* (*dachs*) 19,7, com *c* (*curved*) 19,9, com *Sk* (*Streak*) 33,1, com *a* (*arc*) 40,6, com *S* (*Star*) 43,7, com *sp* (*speck*) 45,7, com *ba* (*balloon*) 47,2 e com *px* (*plexus*) 47,7.

Procedendo da mesma maneira com caracteres do terceiro grupo, lançaram os fundamentos para a confecção dos mapas cromossômicos.

Notemos uma vez mais, que nesses cruzamentos estuda-se o comportamento de particularidades morfológicas relacionadas com a côr do corpo, a forma e o tamanho das asas, a forma e a côr dos olhos, peculiares a diferentes raças obtidas em laboratório. São realidades objetivas recolhidas pela observação.

E' claro que o comportamento dos caracteres dos diferentes grupos nas experiências de cruzamento pode ser representado por diagramas lineares, se figurarmos sôbre uma reta, por meio de distâncias, as percentagens de crossing-over assinaladas. Êsses diagramas representativos de dados reais recolhidos da observação, nada têm que ver com as hipóteses formuladas para explicar as razões pelas quais nas condições do experimento os dados obtidos foram êstes e não outros. Os dados serão sempre os mesmos e por conseguinte também os diagramas, qualquer que seja a teoria formulada para explicar os fenômenos medidos e representados. E' assim, que WINKLER (1930) explica, com os mesmos dados, o "crossing-over" genético, pela sua teoria da "conversão dos gens", sem apelar para uma permuta de partes entre cromossômios.

Os geneticistas são de opinião que admitindo-se relações de efeito e causa entre os caracteres analisados e entidades materiais existentes nos cromossômios, tudo se esclarece se aceitarmos que essas entidades se dispõem em linha e se acham separadas umas das outras por distâncias correspondentes aos valores percentuais do crossing-over. Nesse caso, o mapa genético deixaria de ser um diagrama representativo de fenômenos quantitativos, para se converter numa representação esquemática de uma realidade morfológica qual seja o cromossômio-rosário.

Para o geneticista a permutação de caracteres não se deve pròpriamente à troca de pedaços entre os cromossômios (cromatídios) homólogos, mas à passagem de gens de um membro do par para outro. A troca de segmentos cromossômicos foi simplesmente a ocorrência física ou mecânica que possibilitou a permuta de gens. Mas o fato dos cromossômios se responsabilizarem por caracteres diferentes (asas normais x asas vestigiais, corpo preto x corpo cinzento, etc.) não significa necessariamente serem êles portadores de gens diferentes. O significado verdadeiro é que, oriundos de organismos diferentes do ponto de vista genético, em cada um dos quais desempenham

um papel específico relacionado com a produção de asas normais em um e de asas vestigiais em outro, ou de corpo cinzento em um e corpo preto em outro, os cromossômios homólogos reunidos no híbrido têm que ser fisiologicamente distintos. Dêsse modo, a troca de partes deve, forçosamente, alterar o funcionamento dos *composita* resultantes, caso em que se poderia explicar o "crossing-over" genético pela troca de partes entre os parceiros, sem que seja necessário admitir a existência de partículas materiais independentes (gens) alinhadas ao longo dos cromossômios e individualmente responsáveis pela recombinação de caracteres.

O "crossing-over" genético pode ser explicado pelo "crossing-over" citológico no sentido morganiano, ou pela conversão dos gens segundo a teoria de WINKLER (1930). Mas também pode ser explicado pela troca de partes entre cromossômios destituídos de gens. Resta, portanto, adotar a alternativa mais conforme com os fatos.

Geneticistas têm comparado os gens aos virus. Entretanto, o microscópio eletrônico que permitiu tirar dos virus as mais belas fotografias, nada conseguiu descobrir no cromossômio que possa corresponder à idéia que se faz de gen. De outro lado, sabe-se da embriologia experimental, que os cromossômios, solicitados de maneira específica pelas diferentes áreas prospectivas do organismo em desenvolvimento, respondem diferentemente, acompanhando o citoplasma na diferenciação que a célula, como um todo funcional, experimenta. (Cf. PIZA 1941, 1947, 1951, 1956).

Que os cromossômios se modificam, podemos constatar comparando essas estruturas nos gânglios nervosos e nas glândulas salivares da larva da *Drosophila*. Hoje em dia não se encontra um só geneticista capaz de afirmar que os cromossômios funcionam da mesma maneira em órgãos estruturalmente tão distintos como uma célula glandular e uma célula nervosa ou outra célula qualquer. Não fôsse assim e poderíamos sem inconvenientes promover a troca de núcleos entre células nervosas e musculares, no que, segundo penso, ninguém acredita. Aliás, BRIGGS & KING (1952-1955) e KING & BRIGGS (1953-1955) mostraram, numa série de importantes trabalhos de substituição do núcleo do ovo por núcleo proveniente de células somáticas de embriões de diferentes idades, que, de fato, também o núcleo recebe a determinação e que por conseguinte a diferenciação é da célula toda e não apenas do citoplasma como supunham os geneticistas. Realmente, o núcleo

das células da parede da blástula ou da gástrula jovem, que ainda não sofreram a determinação, pode substituir o núcleo do óvo sem prejuízo para o desenvolvimento do embrião. O mesmo não acontece com o núcleo de células de estádios mais avançados, o qual, com o citoplasma das células respectivas, modifica-se no sentido de só produzir determinada estrutura.

BRACHET (1957), referindo-se a êsses resultados, escreve: "The very important conclusion of the investigation is that nuclei certainly undergo some changes during differentiation: nuclear function undergoes progressive specialization during cell differentiation. The nuclei lose their equipotentialities and they become differentiated during gastrulation, i.e., at the same time when determination of the various presumptive areas of the embryo takes place".

Os cromossômios do tipo salivar que indubitavelmente desempenham atividades diferentes em células formadoras de órgãos diferentes, às vezes exibem correspondentes modificações estruturais, conforme mostraram BEERMANN (1952, 1959), MECHELKE (1953), BREUER & PAVAN (1955), PAVAN (1959) e outros, em diferentes tecidos de Dípteros.

Imbuídos da idéia de cromossômio-rosário e em virtude de serem localizadas as alterações observadas ao longo dos chamados cromossômios politênicos, concluem os autores que os gens trabalham diferentemente em diferentes partes do corpo, conforme se constata destas palavras de BREUER & PAVAN (1955): "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 Malpighian tubules cells, is evidence of different gene activities in different tissues, as pointed out by BEERMANN (1952) and MECHELKE (1953) in midge flies".

Falar em gens, em situações que tais, é o resultado da aceitação tácita da existência ao longo dos cromossômios de entidades individualmente distintas e independentes entre si. Mas, desde que baldados têm sido os esforços de geneticistas, citologistas e químicos para encontrar diferenças qualitativas entre os *loci* assinalados nos politênicos das glândulas salivares, do intestino ou dos tubos de Malpighi, parece-me mais acertado afirmar que os cromossômios e não os gens é que modificam a sua morfologia e a sua função no decurso da diferenciação das células nas distintas partes do corpo.

Embora determinados discos se convertam em empoulas (*puffs*) e outros não, as empoulas assinaladas, desenhadas e

fotografadas por diferentes autores não podem ser consideradas como alterações estruturais de gens, porque os discos salivares não são gens. Quando muito podem ser considerados como *loci* nos quais os gens estariam localizados. Mas que os discos sejam, êles próprios, os gens, e os "puffs" sejam gens estufados, é coisa que ninguém pode aceitar. Que fatores genéticos possam influir para que os cromossômios, como organelas que são, venham a ter esta ou aquela forma, é coisa muito diversa e se compreende facilmente.

A genética morganiana, baseada na divisão equacional dos cromossômios em tôdas as mitoses que se efetuam no organismo desde que o ôvo inicia a segmentação, sempre admitiu a presença de todos os gens em tôdas as células do corpo. Isso implica na aceitação de uma destas duas coisas: ou uns tantos gens trabalham de maneira específica em distintas áreas presuntivas do embrião para aí determinar distintas estruturas, enquanto outros nenhuma atividade específica desenvolvem, ou todos trabalham especificamente em tôdas as áreas, caso em que são forçados a mudar de função de área para área. (Crítica em PIZA 1947, 1951).

Dada a estabilidade do gen contida em sua própria definição, a primeira alternativa parecia a mais correta. Logo, porém, mudou. Foi assim que MORGAN (1934), premido pela evidência, oferecida pela embriologia experimental, de que era profundo conhecedor, passou a admitir a mudança de função dos gens no decorrer do desenvolvimento: "The visible differentiation of the embryonic cells takes place in the protoplasm. The most common genetic assumption is that genes remain the same throughout this time. It is however, conceivable that the genes also are building up more and more, or are changing in some way, as development proceeds in response to that part of the protoplasm in which they come to lie, and that these changes have a reciprocal influence on the protoplasm".

Nota-se no trecho acima transcrito, que MORGAN se refere a protoplasma, quando pretende referir-se a citoplasma. O pensamento do grande autor, segundo o qual os gens são solidários com o citoplasma nas modificações devidas à diferenciação, aparece, porém, com meridiana clareza. Vê-se daí, que a idéia de que os gens trabalham diferentemente nas diferentes partes do corpo é bem mais antiga que as conclusões a que chegaram BEERMANN (1952), MECHELKE (1953) e BREUER & PAVAN (1955). Os trabalhos dêsses autôres, poderiam,

quando muito, ser considerados como as provas experimentais reclamadas por MORGAN (1934) nas últimas linhas de seu importante livro.

No que evidentemente se enganaram tanto MORGAN como os seus seguidores foi em admitir que os gens se modificam nas diferentes partes do corpo, quando, na realidade, o que se modifica são os cromossômios. É isso que a embriologia ensina e os trabalhos de BEERMANN (1952), MECHELKE (1953), BREUER & PAVAN (1955) e outros demonstraram claramente. Aliás, é melhor não falar em gens, do que admitir que essas entidades mudem de função, pois uma das suas principais características é e sempre foi a estabilidade.

Se, pois, os cromossômios mudam de funções, o que parece fora de dúvida, a necessidade de corpúsculos materiais distintos para o desempenho das distintas atividades gênicas, deixa de existir. Então, o cromossômio, funcionando como unidade e trabalhando como um todo, exerce, nas diferentes situações em que se encontra, as diferentes funções genéticas antes atribuídas a distintos gens.

O fato dos "puffs" ora se localizarem nesta, ora naquela parte dos cromossômios, conforme o órgão, não deve tirar a unidade funcional da estrutura afetada. São modificações diferentes sofridas por cromossômios pertencentes a clones distintos que seguem rumos diferentes no organismo. Para o desempenho de suas funções nos tubos de Malpighi um dado cromossômio se modifica num determinado segmento, ao passo que para trabalhar nas glândulas salivares, um outro cromossômio do mesmo clone, que jamais irá para outro órgão, será modificado noutra segmento. Porém, tanto nas glândulas salivares, como nos tubos de Malpighi ou na parede dos intestinos, os cromossômios diferentemente modificados trabalham como um todo unitário no desempenho de sua função.

LITERATURA CITADA.

- BEERMANN, W., 1952 — *Chromosoma* 5: 139.
- BEERMANN, W., 1959 — In *Biological organization*, ed. by C. H. Waddington, Pergamon Press, London, New York, Paris, Los Angeles, p. 61.
- BRACHET, J., 1957 — *Biochemical Cytology*, Acad. Press Inc. Publishers, New York, 516 p.
- BREUER, M. E. & C. PAVAN, 1955 — *Chromosoma* 7: 371.

- BRIDGES, C. B. & T. H. MORGAN, 1919 — *Carn. Inst. Washington* n. 278: 123-304.
- BRIDGES, C. B., 1923 — *Carn. Inst. Wash.* n. 327: 251 p.
- BRIGGS, R. & T. J. KING, 1952 — *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.* 38: 455.
- BRIGGS, R., 1953 — *J. Exper. Zool.* 122: 485.
- BRIGGS, R., 1955 — In *Biological specificity and growth*, ed. by E. Butler, Princ. Univ. Press, p. 207.
- HUTCHINSON, W. G. & H. STEMPEN, 1954 — *Sex in bacteria. Evidence from morphology*. In D. H. Wenrich et alia: *Sex in microorganisms*, Am. Ass. Adv. Sc. 29-41.
- KING, T. J. & R. BRIGGS, 1953 — *J. Exper. Zool.* 123: 61
- KING, T. J., 1954 — *J. Embryol. Exper. Morphol.* 2: 73.
- KING, T. J., 1955 — *Proc. Nat. Acad. Sci. U. S.* 41: 321.
- KNAYSI, G., 1951 — *Elements of Bacterial Cytology*, Comstock Publ. Comp., Inc., Ithaca, New York, XVII, 375 p.
- MATHER, K., 1951 — *The measurement of linkage in heredity*, Methuen & Co. Ltd., London; John Wiley & Sons, Inc., New York, VIII, 149.
- MECHELKE, K., 1953 — *Chromosoma* 5: 511.
- MORGAN, T. H. & C. B. BRIDGES, 1916 — *Carn. Inst. Wash.* n. 237, 87 p.
- MORGAN, T. H., 1934 — *Embryology and Genetics*, Columbia Univ. Press, New York, VII, 258.
- PAVAN, C., 1959 — In *Biological organization*, ed by C. H. Waddington, Pergamon Press, London, New York, Paris, Los Angeles, p. 72.
- PIZA, S. DE TOLEDO, 1941 — *O citoplasma e o núcleo no desenvolvimento e na hereditariedade*, Piracicaba, 146 p.
- PIZA, S. DE TOLEDO, 1947 — *An. Esc. Sup. Agr. "Luiz de Queiroz"* 4: 101-167.
- PIZA, S. DE TOLEDO, 1951 — *An. Esc. Sup. Agric. "Luiz de Queiroz"* 8: 433-636.
- PIZA, S. DE TOLEDO, 1956 — *Rev. Agr. Piracicaba.* 31 (1): 1-27.
- WINKLER, H., 1930 — *Die Konversion der Gene*, Verl. Gustav Fischer, Jena, 186 p.