

A AGONIA DO GEN

**TEORIAS CORPUSCULARES DE HEREDITARIEDADE
E PAPEL DOS CROMOSSOMIOS**

S. DE TOLEDO PIZA JR.

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

330

À memória do saudoso

Professor CARLOS TEIXEIRA MENDES

em quem sempre tive um exemplo e um estímulo

ÍNDICE

Introdução	435
TEORIAS CORPUSCULARES DE HEREDITARIEDADE	
Sistema das moléculas orgânicas — Buffon (1749)	437
Teoria das micrózimas — Béchamps (1883)	449
Teoria das unidades fisiológicas — Spencer (1864)	461
Teoria das gêmulas ou da pangênese das gêmulas — Darwin (1868)	470
Teoria do idioplasma e das micelas — Naegeli (1884)	481
Teoria da pangênese intracelular — De Vries (1889)	497
Teoria dos determinantes — Weismann (1892)	507
A teoria do gen	534
Crítica comparativa da teoria do gen com as teorias corpusculares de que mais se aproxima	613
PAPEL DOS CROMOSSÔMIOS	620
SUMMARY — The agony of the gene	622
LITERATURA	628

INTRODUÇÃO

Este trabalho pretende demonstrar o estado precário em que se encontra a teoria do gen corpuscular, por meio da qual se procura explicar o mecanismo da hereditariedade.

Do estudo crítico das teorias corpusculares que precederam à atual teoria do gen, ressalta, que nenhum dos grandes sistemas idealizados para esclarecer os fenômenos hereditários com base em unidades independentes dotadas da faculdade de auto-elaboração, pôde funcionar. E isso, a despeito do valor incontestado dos respectivos autores, dentre os quais se encontram alguns dos maiores pensadores que têm militado no campo das ciências biológicas.

Quase que se poderia afirmar, *a priori*, que se as partículas de matéria especificadamente relacionadas com determinadas estruturas ou funções do organismo não puderam manter-se nas mãos de BUFFON, de SPENCER, de DARWIN, de NAEGLI, de DE VRIES, de WEISMANN e de outros dentre os grandes luminares da filosofia das ciências naturais de todos os tempos, é porque o conceito de corpúsculos ativos padece de alguma enfermidade constitucional que os progressos da biologia não conseguem curar. Se as teorias corpusculares se sucederam, foi exatamente porque elas não satisfaziam. Cada novo autor procurava corrigir os defeitos reconhecidos nas teorias precedentes, introduzindo as modificações que julgava necessárias. E assim, de etapa em etapa, de alteração em alteração, de progresso em progresso, as teorias foram evoluindo, até darem a teoria do gen, tão em voga em nossos dias. O estudo comparativo desta teoria com as que a antecederam, mostra claramente que ela também padece dos mesmos males que vitimaram as outras e por isso está fadada a ter a mesma sorte.

O gen-partícula agoniza. A enfermidade que lhe está minando as entranhas e arrastando-o para a morte, é a mesma que vitimou as “moléculas orgânicas”, as “unidades fisiológicas”, as “gêmulas”, as “micelas”, os “pângenes”, os “determinantes” e tantos e tantos outros corpúsculos materiais a que a biologia, num incompreensível contra-senso, tem atribuído a

faculdade anti-biológica de responder individual e independentemente por aquilo que só se produz como o resultado do trabalho de todo um sistema: — o organismo. E' incurável essa moléstia. As síndromes que a caracterizam serão descobertas nas páginas do presente trabalho.

Procurarei estudar criticamente, em primeiro lugar, as principais teorias corpusculares de hereditariedade, até chegar à do gen. Em seguida, estudarei esta teoria, procurando mostrar a insustentabilidade dos conceitos em que se baseia. Depois, farei um exame crítico comparativo da teoria do gen com as teorias corpusculares de que mais se aproxima, para indicar os vícios fundamentais que foram passando de uma para outra e acabaram por arruiná-las de modo inevitável. E, finalmente, procurei salienar o papel dos cromossômios funcionando como organóides que integram o sistema celular.

Em se tratando de assunto tão vasto quão complexo, fui obrigado a reduzir a literatura a um limitado número de títulos, só citando aquilo que julguei indispensável para a discussão de pontos de vista pessoais.

Em um trabalho a ser publicado noutra ocasião tratarei das teorias não corpusculares e do papel do citoplasma.

TEORIAS CORPUSCULARES DA HEREDITARIEDADE

SISTEMA DAS MOLÉCULAS ORGÂNICAS

BUFFON (1749)

Parece-me que se deve considerar BUFFON como o primeiro a ter formulado uma teoria corpuscular da hereditariedade. Nenhum autor, antes dêle, soube elaborar com mais entusiasmo e desenvolver com mais carinho, idéias relativas à nutrição e ao desenvolvimento dos seres organizados, e bem assim, à reprodução. Dotado de grande talento e de invulgar cultura, pôde o célebre naturalista, autor de obras que granjearam fama, construir um sistema geral da vida, que procurou apoiar no maior número possível de fatos e de dados experimentais, muitos dos quais por êle próprio obtidos.

No tempo de BUFFON, a hereditariedade não constituia ainda um problema à parte. O espermatozóiide acabara de ser descoberto por LEEUWENHOEK e ainda nada se sabia quer da estrutura, quer da função, daqueles insignificantes animais cuja presença no esperma humano tanto impressionara o estudante de medicina JOHAN HAN VAN ARNHEM, de Leydem; VON BAER ainda não tinha visto o óvulo dos Mamíferos e se estava muito longe de MENDEL para que se pudesse falar em hereditariedade. Naturalmente, os traços de semelhança entre os descendentes e os seus genitores já haviam sido notados desde épocas mui remotas, não faltando quem tentasse interpretá-los com os recursos das ciências naturais e da filosofia do século passado. Mas como se poderia pensar seriamente num mecanismo hereditário, quando apenas um dos gâmetas mal se conhecia? Os antigos queriam porisso desvendar, não propriamente as razões pelas quais os filhos se parecem com os pais, e sim os profundos mistérios da geração. Entretanto, parece claro, que apesar de tudo, uma teoria da geração não escapa de ser ao mesmo tempo uma teoria de hereditariedade.

Repudiando as idéias de PLATÃO, de ARISTÓTELES, de DESCARTES, de HIPÓCRATES e de outros sábios da antiguidade, geralmente aceitas pelos seus contemporâneos, buscou BUFFON constituir um sistema novo, inteiramente baseado na hipótese das *moléculas vivas*, elementos fundamentais de toda organização. E' por êsse motivo que considero BUFFON como tendo sido o primeiro autor de uma teoria corpuscular de hereditariedade.

Iremos ver, no decurso dêste trabalho, como se modificou com o progresso das ciências o conceito de BUFFON, como se transformou na imaginação de outros autores a idéia de um corpúsculo ativo e como essa idéia acabou se convertendo na idéia do gen-partícula dos nossos dias.

Elaborada por um dos mais vigorosos pensadores do século XVIII, estava por certo fadada a teoria de BUFFON a ter grande aceitação. Ninguém melhor do que êle achava-se em condições de produzir uma teoria geral sôbre o desenvolvimento dos animais e das plantas. Os seus conhecimentos das causas naturais colocavam-no na primeira plana dentre os contemporâneos e davam-lhe as credenciais exigidas de quem se dispuzesse a oferecer uma explicação acêrca do desenvolvimento dos seres organizados. Entretanto, a sua teoria, de modo algum correspondeu à expectativa e fracassou aos primeiros contatos da crítica. Quem estuda a obra do grande naturalista logo descobre que as minúcias a que desceu, a prolixidade com que narrou as suas concepções, repetindo inútilmente em várias passagens idéias mais do que suficientemente esplanadas em passagens anteriores e sobretudo o incontido desejo de se tornar original, muito contribuíram para o insucesso da teoria. Para um biologista dos nossos dias fácil seria reduzir a zero todo o elaborado sistema de BUFFON, pois que do seu tempo para cá, o enorme desenvolvimento das ciências outra coisa não tem feito senão derribar, pedra por pedra, o monumento que pretendeu erigir. Conforme procurarei mostrar, as bases em que se assentava a teoria eram extremamente frágeis e inaceitáveis mesmo em face dos conhecimentos que então se possuíam. O empenho em se conservar original fez com que BUFFON procurasse por todos os meios afastar do seu caminho a possibilidade da existência do óvulo no "testículo" das fêmeas vivíparas, considerando como errôneas as observações daqueles que como FABRÍCIO D'AQUAPENDENTE, HARVEY, MALPIGHI, GRAAF e outros, achavam que o animal bem poderia ser o resultado do desenvolvimento de um óvo que para tanto necessitava apenas ser estimulado. Não aceitando, nem como

hipótese, aquilo que já era quase uma realidade, teve que arcar sozinho com toda a responsabilidade dos erros que cometeu.

A TEORIA DE BUFFON

Sigamos BUFFON (1853) através dos últimos capítulos do primeiro Tomo de suas monumentais Obras Completas.

Existe na natureza — diz êle — uma infinidade de partículas orgânicas vivas, em proporção constante, que se juntam para formar o corpo dos animais e das plantas e que, pela morte dêstes, se desagregam, sem se destruírem e sem alterarem a sua constituição. O organismo cresce pela incorporação dessas partículas, que nêle se dispõem numa ordem certa, seguindo os moldes preexistentes de suas diferentes partes. Nada mais simples, pois, do que crescer. O organismo encontrando-se já conformado, os órgãos que crescem são, êles próprios, os modelos a que as partículas orgânicas da substância fundamental vêm incorporar-se. E assim umas tantas dessas “moléculas vivas” penetram o fígado, outras tantas os músculos, outras os ossos e dêsse modo o organismo todo vai crescendo pelo aumento proporcional do volume de suas diferentes partes.

Segundo BUFFON, pois, o organismo que inicia o seu crescimento é uma diminuta miniatura daquilo que futuramente será, contendo, numa forma rudimentar, porém já modelada, todas as suas partes. Todos os órgãos já constituídos segundo um plano característico do organismo, funcionam como modelos, de sorte que o novo material incorporado se arranja de conformidade com os respectivos modelos, ou seja, segundo o plano pré-estabelecido.

Êsse material que se destina ao crescimento do organismo, vivo e da mesma natureza que êle, o animal o encontra por toda a parte, nos alimentos de que habitualmente se serve. O primeiro trabalho do organismo que se desenvolve — e isso se processa pela função digestiva — é retirar dos alimentos as tais “partículas vivas”, a única cousa aproveitável, e eliminar tudo o que resta. Para BUFFON, cousa alguma no alimento, além das partículas orgânicas vivas, tem qualquer significação para o organismo. Uma vez separadas do material inerte que as acompanha, circulam pelo corpo todo, que se depura eliminando através dos órgãos de excreção tudo aquilo que se não destina ao crescimento. Circulando, o material formativo passa pelos distintos órgãos, nos quais penetra de conformidade com a sua maior ou menor afinidade. As moléculas vivas circulantes gozam, pois, de uma faculdade eletiva, passando indiferentemente

por determinados órgãos, para só se fixarem naqueles que lhes sejam mais ou menos afins. Isso significa, em outras palavras, que as partículas são diferentes, preferindo umas o fígado, outras o coração, os rins, os pulmões ou qualquer outro órgão. A origem dessa sorte de especificidade torna-se compreensível, uma vez que BUFFON considera, que ao morrer o animal, o seu corpo se desintegra e as partículas que o constituíam se espalham pela natureza, conservando, indelévelmente, as propriedades que lhes imprimiram os órgãos de que provieram. Nos alimentos que o animal ingere existem, portanto, moléculas vivas de fígado, de coração, de pulmões, de baço, ou seja lá do que fôr. Daí, a afinidade dessas partículas para com os órgãos respetivos.

Enquanto o animal cresce ativamente na sua primeira idade, o material formativo é inteiramente consumido. Quando, mais tarde, o crescimento diminui, todo o excesso de material se vai acumular em órgãos especiais, tais como os testículos e as vesículas seminais, aí permanecendo até a época da reprodução. E como o material que sobra provém de tôdas as partes do corpo, é claro que nos órgãos da reprodução se acumulam moléculas orgânicas das mais diversas origens (coração, fígado, pulmões, nervos), capazes portanto de servir para a formação de um ser idêntico àquele a que pertencem.

Para BUFFON, nos animais de sexos separados, como no homem, por exemplo, macho e fêmea elaboram em seus "testículos" um licor seminal que precisa ser misturado com o do sexo oposto para iniciar a formação de um ser da mesma espécie. Essa mistura se dá na matriz da fêmea. E uma vez que os líquidos que se misturam são completos do ponto de vista das moléculas vivas que contêm, representando um extrato de tôdas as partes do corpo, as moléculas se atraem segundo a sua afinidade, juntando-se as que mais se convêm, e assim se esboça um organismo idêntico ao organismo dos pais. Entende-se daí, que para a formação do esbôço que se vai desenvolver, moléculas de fígado se unem a moléculas de fígado, moléculas de coração a moléculas de coração e assim sucessivamente. O sexo resultante dependerá da maior ou menor quantidade de líquido espermático com que cada pai contribui para a mistura. Se na mistura predomina líquido paterno o produto será macho, sendo fêmea no caso contrário.

Seria lícito indagar por que motivos a mistura dos dois líquidos se faz necessária para a produção de um novo ser, uma vez que no reservatório seminal de ambos os genitores vai-se depositar uma guarnição completa de moléculas ativas de tôdas as partes do corpo.

A essa pergunta responde BUFFON, que a razão reside no fato dessas moléculas se encontrarem em permanente movimento, circulando continuamente pelo corpo do animal. Para se reunirem segundo a sua afinidade — diz êle — é preciso, primeiro, que elas se estacionem e isso só se verifica quando os líquidos seminais dos dois genitores se misturam. Vejamos o que se passa, segundo as suas próprias palavras :

“Se dizemos que o estabelecimento local das moléculas orgânicas e de tôdas as partes que devem formar um feto não se pode fazer por si mesmo no indivíduo que forneceu essas moléculas; que, por exemplo, nos testículos e visículas seminais do homem, que contêm tôdas as moléculas necessárias para formar um macho, o estabelecimento local, o arrançamento dessas moléculas não se pode fazer porque essas moléculas que para aí são reenviadas são também continuamente bombeadas de novo, e que há uma espécie de circulação da semente, ou antes, um rebombamento contínuo dêsse licor no corpo do animal, e que como essas moléculas possuem uma analogia muito grande com o corpo do animal que as produziu, é muito natural de se conceber, que enquanto elas se acham no corpo dêsse mesmo indivíduo a fôrça que poderia reuni-las e formar um feto deve ceder a essa fôrça mais potente pela qual elas são rebombeadas no corpo do animal, ou pelo menos, que a realização dessa reunião é impedida pela ação contínua das novas moléculas orgânicas que chegam a êsse reservatório e daquelas que são rebombeadas e que voltam para os vasos do corpo do animal; se dizemos igualmente que as mulheres, cujo corpo glanduloso dos testículos contêm o licor seminal que distila continuamente sôbre a matriz, não produzem per se fêmeas porque aquêle licor, que possui, como o do macho, uma analogia muito grande com o corpo do indivíduo que o produziu, é rebombeado pelas partes do corpo da fêmea, e que, como êsse licor se encontra em movimento e por assim dizer em circulação contínua, êle não pode promover nenhuma reunião, nenhum estabelecimento local das partes que devem formar uma fêmea, porque a fôrça que deve operar essa reunião não é tão grande como a que exerce o corpo do animal para rebombear e assimilar essas moléculas que lhe foram extraídas, mas, que pelo contrário, desde que os licores seminais se misturam, elas possuem entre si

mais analogia do que a que têm com as partes do corpo da fêmea onde se processa a mistura, e que é por essa razão que a reunião não se opera senão por meio dessa mistura, nós podemos por essa resposta ter satisfeito a uma parte da questão." (608-609)

.....

"Pode-se ainda supor, que no licor de cada indivíduo, a atividade das moléculas orgânicas que provêm desse indivíduo tem necessidade de ser contrabalançada pela atividade ou pela força das moléculas de um outro indivíduo, para que elas possam se fixar; que elas não podem perder essa atividade senão pela resistência ou pelo movimento contrário de outras moléculas semelhantes e que provenham de um outro indivíduo e que sem esta espécie de equilíbrio entre a ação dessas moléculas de dois indivíduos diferentes não pode resultar o estado de repouso, ou melhor, o estabelecimento local das partes orgânicas que é necessário para a formação do animal; que quando moléculas orgânicas semelhantes a tôdas as partes do indivíduo de que provieram chegam ao reservatório seminal desse indivíduo, essas moléculas não podem se fixar porque o seu movimento não é contrabalançado e não o pode ser senão pela ação e pelos movimentos contrários de outras tantas moléculas que devem provir de um outro indivíduo ou de partes diferentes no mesmo indivíduo." (609-610)

Prosseguindo, acha BUFFON que as moléculas provenientes dos órgãos sexuais fixam-se primeiro, servindo de centro para a fixação das outras. Assim, para a formação de um macho primeiramente se fixam as partículas dos órgãos masculinos e depois, indiferentemente as dos outros órgãos do macho ou da fêmea. Sobram, por conseguinte, as moléculas provenientes dos órgãos sexuais femininos e aquelas dos outros órgãos, quer de origem masculina, quer de origem feminina, que não foram utilizadas. Com êsse material se constroem os anexos embrionários, os quais não são representados na mistura dos licores seminais por qualquer partícula especial, pois nem o organismo do macho, nem o da fêmea, possui êsses órgãos, e por conseguinte, nenhum deles pode enviar para o depósito dos elementos destinados à reprodução as moléculas próprias para a

sua formação, ao contrário do que acontece com tôdas as outras partes.

Acompanhemos o texto de BUFFON :

“Assim, as moléculas orgânicas e vivas sendo comuns a todos os seres vivos, elas podem igualmente formar tal ou tal animal, tal ou tal vegetal, segundo elas se arranjam desta ou daquela maneira; ora, esta disposição de partes orgânicas, êste arranjo, depende absolutamente da forma dos indivíduos que forneceram essas moléculas; se é um animal que fornece essas moléculas orgânicas como de fato êle as fornece no seu licor seminal, elas poderão se arranjar sob a forma de um indivíduo semelhante a êste animal; elas se arranjarão em pequeno como elas se haviam arranjado em grande quando elas serviram para o desenvolvimento do corpo do animal; mas, não se poderá supor que êsse arranjo não se possa fazer em certas espécies de animais e mesmo de vegetais, a não ser por meio de um ponto de apôio ou de espécie de base ao redor da qual as moléculas possam se reunir, e que sem isso elas não se podem fixar, nem se reunir, porque nada existe que possa suspender a sua atividade? Ora, é essa base que o indivíduo do outro sexo fornece : Eu me explico.”

“Enquanto essas moléculas orgânicas são de sua própria espécie, como o são no líquido seminal de cada indivíduo, a sua ação não produz qualquer efeito porque ela é sem reação; essas moléculas estão em movimento contínuo umas com relação às outras e nada existe aí que possa fixar a sua atividade, pois que tôdas elas se encontram igualmente animadas, igualmente ativas; assim, não se pode fazer nenhuma reunião dessas moléculas que seja semelhante ao animal, nem em um licor seminal nem no outro, pois que não existe em qualquer dêles nenhuma parte dissemelhante, nenhuma parte que possa servir de apôio ou de base à ação dessas moléculas em movimento; mas, desde que êsses licores se misturam, então há aí partes dissemelhantes e essas partes são as moléculas que provêm das partes sexuais : são estas que servem de base ou de ponto de apôio às outras moléculas e que lhes suspendem a atividade; essas partes sendo as únicas que são diferentes das outras, não há senão elas que possam

ter um efeito diferente, reagir contra as outras e parar o seu movimento." (612)

.....

"Estou certo da existência dessas moléculas orgânicas e ativas na semente dos animais machos e fêmeas e na dos vegetais e não posso duvidar que tôdas as gerações, de qualquer maneira que elas se façam, se operem por meio da reunião dessas moléculas orgânicas reenviadas de tôdas as partes do corpo dos indivíduos; não posso igualmente duvidar que na geração dos animais e particularmente na do homem, essas moléculas orgânicas fornecidas por cada indivíduo macho ou fêmea se misturem por ocasião da formação do feto, pois que vemos crianças que se assemelham ao mesmo tempo a seu pai e a sua mãe; e o que poderá confirmar aquilo que eu disse acima, é que tôdas as partes comuns aos dois sexos se misturam, enquanto que as moléculas que representam as partes sexuais não se misturam jamais, pois se veem todos os dias crianças possuindo, por exemplo, os olhos do pai e a frente ou a bôca da mãe, porém nunca se vê que haja semelhante mistura das partes sexuais e não acontece que elas possuam, por exemplo, os testículos do pai e a vagina da mãe: eu digo que isso não acontece porque não se possui nenhum fato averiguado com respeito aos hermafroditas e que a maior parte dos indivíduos que se acreditava estarem nêsse caso não eram senão mulheres nas quais certas partes haviam crescido muito." (614-616)

.....

"Eu concebo, pois, que na mistura dos dois licores, as moléculas orgânicas que provêm das partes sexuais do macho se fixam por si em primeiro lugar e sem poder se misturar com as moléculas que provêm das partes sexuais da fêmea, porque na realidade elas são diferentes e que essas partes se assemelham muito menos do que o olho, o braço ou qualquer outra parte de um homem se assemelha ao olho, ao braço ou a qualquer outra parte de uma mulher. Ao redor dessa espécie de ponto de apôio ou de centro de reunião as outras moléculas orgânicas se arranjam sucessivamente e na mesma ordem em que se achavam no corpo do indivíduo; e segundo as moléculas or-

gânicas de um ou de outro indivíduo forem mais abundantes ou se acharem mais próximas dêsse ponto de apoio, elas entram em maior ou menor quantidade na composição do novo ser que se forma dessa maneira no seio de um licor homogêneo e cristalino, no qual se formam ao mesmo tempo vasos ou membranas que crescem e se desenvolvem a seguir como o feto e que servem para lhe fornecer alimento: êsses vasos que têm uma espécie de organização que lhes é própria e que é ao mesmo tempo relativa à do feto ao qual estão presos, são provavelmente formados do excedente das moléculas orgânicas que não foram admitidas na composição mesma do feto; porque, como essas moléculas têm atividade própria e possuem também um centro de reunião formado pelas moléculas orgânicas das partes sexuais do outro indivíduo, elas devem se arranjar sob a forma de um corpo organizado que não será um outro feto porque a posição relativa das moléculas foi desarranjada pelos diferentes movimentos das outras moléculas que formaram o primeiro embrião e por conseguinte deve resultar da reunião dessas moléculas excedentes um corpo irregular, diferente do feto, e que não possuirá nada de comum além da faculdade de poder crescer e se desenvolver como êle, porque êle é com efeito provido de moléculas ativas, tanto quanto o feto, as quais somente tomam uma posição diferente porque elas foram, por assim dizer, atiradas fora da esfera na qual se reuniram as moléculas que formaram o feto." (615-616)

Crítica.

Dei à teoria de BUFFON um desenvolvimento maior do que era necessário, não só por considerá-la como a primeira teoria corpuscular da hereditariedade, merecedora, porisso, de maior atenção, como também, para tornar bem clara a fragilidade dos conceitos que encerra. Traduzi longos trechos para que o leitor possa apreciar um pouco do estilo do autor e bem assim da maneira incisiva com que o grande naturalista expõe as suas idéias.

Lendo-se a teoria das *partículas orgânicas* sobre as quais constituiu BUFFON todo um sistema da vida, pode-se facilmente avaliar da insustentabilidade das proposições, as mais das

vezes ingênuas, com que tão grande cabeça, a despeito de sábia, procura fundamentar processos biológicos dos mais importantes, como a nutrição, o crescimento, o desenvolvimento do feto e a hereditariedade.

O primeiro ponto fraco da teoria está no fato de haver BUFFON considerado como indestrutíveis as moléculas orgânicas vivas que colocou na base do sistema. Após a morte do ser, as moléculas vivas que constituíam tôdas as suas partes se desagregariam e ficariam na natureza à disposição de outros seres, conservando indefinidamente as suas propriedades fundamentais de elementos vivos. Cria com isso BUFFON, dois conceitos inteiramente distintos de vida: a vida organizada, constituída pela agregação das moléculas vivas em corpos que crescem, reproduzem-se e morrem e a vida desorganizada, representada pelas moléculas livres, tais como elas se encontram na natureza, moléculas, que não obstante vivas, não crescem, não se multiplicam e não morrem. Se o ser vivo é aquêlê que uma vez constituído passa a gozar das propriedades universais de nutrição, crescimento, reprodução e morte, as moléculas de BUFFON, já por definição, não podem ser consideradas como vivas, faltando-lhes todos os atributos pelos quais procura-se distinguir o vivo do bruto. Cai, portanto, o sistema, pelo absurdo da hipótese fundamental.

Um outro ponto que por si só bastaria para invalidar todo o sistema é aquêlê que diz respeito à especificidade das moléculas orgânicas que fazem parte dos alimentos e que se fixam no organismo de acôrdo com a sua maior ou menor afinidade para com os diversos órgãos do corpo. Se as partículas vivas que circulam no corpo depois de desembaraçadas do material inerte que as acompanhava, gozam de faculdade eletiva, escolhendo o órgão que lhes convém e passando indiferentes por aquêles para os quais não tenham afinidade, é preciso admitir que elas sejam já especificamente distintas antes de penetrarem o organismo, o que aliás se compreende, visto que elas resultam da desintegração, pela morte, dos órgãos que constituíam noutros seres. Sendo assim, não se pode deixar de concluir que as partículas orgânicas vivas que infestam a terra sejam realmente diferentes e possam ser classificadas de conformidade com a sua proveniência, se elas já foram alguma vez utilizadas por qualquer ser vivo em crescimento, ou de conformidade com a sua destinação, isto é, com a espécie de órgão em que forem fixadas no momento do de seu aproveitamen-

to. Haveria dêsse modo na natureza moléculas vivas de fígado, de pâncreas, de intestinos, de coração, de pulmões, de músculos, de nervos, enfim de todos os órgãos, e isso de tôdas as espécies de seres viventes. Para que um boi possa crescer é necessário que encontre nos alimentos moléculas formadoras dos órgãos de boi. Para o crescimento do fígado de um cavalo, de nada valerão as moléculas de fígado de galinha que a natureza lhe possa oferecer. A especificidade das moléculas orgânicas põe em dificuldade a nutrição de certos Carnívoros. Comendo êstes a carne ainda quente de suas vítimas, antes que o corpo daquelas iniciasse a decomposição e conseqüentemente a desintegração dos seus órgãos, duas cousas poderão acontecer: em primeiro lugar, nada havendo a eliminar, pois que o alimento é quase que exclusivamente constituído por partículas orgânicas, o aparelho excretor dos animais em questão não deverá funcionar; em segundo lugar, os Carnívoros não poderão formar os seus órgãos à custa de moléculas oriundas dos órgãos correspondentes de animais pertencentes a espécies, gêneros, famílias, ordens e até mesmo classes distintas da sua. Como poderia um mamífero piscívoro constituir o seu fígado pela incorporação das moléculas oriundas do fígado dos peixes ou o insetívoro formar o seu, se nada existe no corpo dos insetos que se possa comparar a êsse órgão? E como cresceriam os herbívoros, se na relva de que se nutrem só devem existir partículas formadoras de órgãos de plantas? Para se contornar êsse obstáculo intranponível do sistema Buffoniano, é preciso admitir que em tôdas as partes da terra e no corpo de todos os animais e vegetais encontram-se moléculas vivas de todos os seres que povoam o planeta, à espera de serem utilizadas! E mais ainda, que o Ente Supremo, autor de tôdas as cousas, antes de criar as espécies, espargiu por todos os recantos do orbe moléculas vivas dos diferentes órgãos, que as criaturas não tinham senão incorporar...

Segundo BUFFON, o animal que cresce se acha internamente modelado, isto é, possui moldes, que as moléculas vivas só têm que preencher. Os moldes só podem ser os próprios órgãos em crescimento. Porém, quando se trata do desenvolvimento do feto, as cousas mudam de figura. Não possuindo moldes o germe que vem de iniciar-se pela fusão dos licores seminais de ambos os genitores, nada existe nêle que possa orientar as moléculas no sentido de se gruparem na mesma ordem em que se encontravam no organismo dos pais. Não obstante, as moléculas se atraem segundo a sua afinidade, juntam-se se-

gundo um plano pré-estabelecido para cada órgão e constituem um organismo idêntico ao organismo dos demais membros da espécie. Para essa correta e precisa disposição das moléculas vivas na ausência de moldes, a teoria não dá explicação alguma. A formação dos anexos embrionários, então, se processa de maneira singular por partículas orgânicas das mais diversas proveniências, as quais, sem obedecer às afinidades originárias, se juntam e se dispõem sempre da mesma maneira para constituir órgãos inteiramente novos, que não se encontravam no corpo de nenhum dos pais. É estranho que partículas vindas de tôdas as partes, misturadas em proporções variáveis, dêem sempre os mesmos órgãos, e somente êsses, sem que para tal influa qualquer dos elementos básicos da teoria: afinidade ou moldes.

Vê-se, pois, que o sistema de BUFFON contém em si os germes da sua própria destruição. Que não é preciso recorrer aos conhecimentos modernos para derribar os conceitos que êle encerra, torna-se evidente por si mesmo. O único mérito que o sistema tem é o de atribuir a causas naturais os principais fenômenos da vida, como o crescimento do organismo, a reprodução e o desenvolvimento do feto. Pena é, que nem como hipótese se podem aceitar as partículas orgânicas colocadas na base da teoria, pois que os atributos que o grande autor graciosamente lhes concede são fundamentalmente contrários à vida.

TEORIA DAS MICRÓZIMAS

BÉCHAMP (1883)

A teoria de BÉCHAMP bem poderia ter sido deixada de lado. Vou entretanto dar um resumo das idéias daquele autor, por duas razões: para mostrar o quanto as suas concepções se assemelham às de BUFFON e para estranhar que numa época de tantos progressos científicos em que quase tudo que hoje se sabe a respeito da morfologia e da fisiologia celulares já era bem conhecido, pudesse alguém sair-se com tão esdrúxulos conceitos acêrca dos fenômenos capitais da vida.

O que mais impressiona na obra de BÉCHAMP (1883), é a sinceridade de suas convicções. Baseado numa experimentação de longos anos, quando afirma, apoiado em fatos, que as micrózimas se reúnem para formar microorganismos extremamente simples, que por sua vez se congregam em estruturas mais complicadas, parece-lhe que todos devem curvar-se à evidência de suas demonstrações.

Sigamo-lo pelas páginas de seu memorável livro:

“Encontram-se — diz êle — micrózimas isoladas, outras associadas em cadeias; vêem-se micrózimas apresentando um grande e um pequeno diâmetro, que avançam à maneira das bactérias; enfim, vêem-se também verdadeiras bactérias. Não é evidente que aí se encontram as diversas formas das diversas fases da evolução das micrózimas?” (Pag. 150-151)

“Nas condições que acabo de especificar, podem-se apanhar micrózimas reunidas a dois grânulos ou a um maior número de grânulos, formando cadeias. Mais tarde as granulações se alongam de maneira a apresentar um grande e um pequeno diâmetro; logo êsses caracteres se acentuam ainda mais e têm-se verdadeiras bactérias, algumas vezes mesmo verdadeiros *leptothrix*, isto é, filamentos muito longos.” (Pag. 152-153)

“Enfim, em certos meios vêem-se aparecer bactérias móveis, possuindo um ponto brilhante em uma das extremidades, a bactéria de ponto brilhante ou de cabeça. Em resumo, os diversos vibriões, o *Bacterium catênula*, o *Bacterium termo*, a bacterídia, não são senão as diversas fases do desenvolvimento das micrózimas, ou de certas mi-

crózimas, mais ou menos dependentes da natureza do meio." (Pag. 153)

"As micrózimas, a despeito de certas denegações interessadas, existem, pois, e uma das boas demonstrações de sua organização e vitalidade, é que elas evoluem para dar bactérias, seres que todo o mundo hoje considera como organizados e vivos." (Pag. 161)

"Pode-se, pois, constatar, mesmo no vivo, em certos estados patológicos, a existência no corpo, nas partes profundas, de diversos estados da evolução das micrózimas, até o estado de bactérias." (Pag. 182)

"Na terceira conferência eu vos disse, que pouco tempo depois da morte de um animal, as células dos órgãos desaparecem. Em que se tornam elas? Em seus lugares descobre-se uma multidão de granulações moleculares! A destruição de uma célula é evidentemente a morte, mais que a morte dessa célula. A êsse respeito tenho-me perguntado o que podia ser a morte de uma célula e também a de uma bactéria ou de um vibrião. E, vê-lo-emos mais tarde, essa aproximação nada possui de aventurada, pois demonstraremos que as micrózimas produzem por evolução as bactérias e vibriões e por construção as células. Pois bem, o fim fisiológico de uma célula é a sua dissolução, a sua regressão, a sua volta às micrózimas: quando a célula se destrói, restam as micrózimas. O mesmo se dá com os bacterianos: quando a bactéria desaparece, as micrózimas reaparecem." (Pag. 189-190)

"Tenho frequentemente perguntado a mim mesmo, que idéia se poderia fazer da micrózima comparativamente à bactéria, que é o termo final de sua evolução, e tenho sido levado a compará-la ao girino, cujo estado perfeito é a rã. Há seres que podem permanecer em estado de girino, como por exemplo o axolote. Assim também há micrózimas que podem permanecer e viver sem evoluir; certas e determinadas circunstâncias são necessárias para que uma dada micrózima consiga evoluir em bactéria, do mesmo modo que, digamos, o axolote tem sido visto evoluindo ao estado de ser acabado." (Pag. 190)

Quanto ao papel das micrózimas na formação das células :

"Elas possuem uma quarta: uma função fisiológica de ordem bem mais elevada, elas são fazedoras de células e, pouco a pouco, são elas que são encarregadas de construir o ser organizado a que chamamos um animal ou um vegetal." (Pag. 429)

“A conclusão que naturalmente dimanar d'êste estudo, assim como das experiências com a Mãe do vinagre, é que existem micrôzimas que, sendo dadas certas condições favoráveis, são realizadoras de células ou evoluem para formar bactérias. Eu procurei qual o mecanismo da formação das células pelas micrôzimas: o fato é constatado, e isso basta por enquanto.” (Pag. 445)

“A recíproca é, pois, verdadeira: as micrôzimas, em determinadas condições, podem evoluir em bactérias ou produzir células; uma célula, bactérias, em outros meios apropriados, podem regressar e reproduzir micrôzimas.” (Pag. 453)

“Assim, a levedura de cerveja, por regressão nutritiva e fisiológica, produz micrôzimas capazes de evolução bacteriana; e as micrôzimas provenientes da levedura triturada podem também produzir bactérias e, além disso, reproduzir, em outras condições, as células que as contêm.” (Pag. 459)

“As micrôzimas haviam se transformado em belas células análogas às da levedura.” (Pag. 461)

“Portanto, as micrôzimas da Mãe do vinagre, bem como as dos tecidos animais nas experiências de M. Onimus, de conformidade com os meios, ou não se alteram, ou produzem bactérias ou células.” (Pag. 470)

“Vejam, então, em primeiro lugar, como, na Mãe do vinagre, a bactéria procede da micrôzima; veremos em seguida como nasce a célula. Nas circunstâncias em que se constata o nascimento das bactérias, eis o que se observa: êste pequeno organismo não aparece de uma vez, como o *deus ex machinâ*; não, mas as micrôzimas que estavam isoladas, proliferam realmente; em seguida, vê-se que algumas são aglutinadas a dois, em forma de 8, depois em catêmulas direitas de três, de quatro ou de mais grânulos, sem dúvida em consequência de um brotamento semelhante àquele que preside à multiplicação da levedura de cerveja; em seguida os grânulos das cadeias de micrôzimas parecem se alongar e a bactéria propriamente aparece como de uma sorte de fusão de tôdas estas granações em um todo contínuo e linear que foi comparado a um bastonete.” (Pag. 471)

“Vejam agora o que se passa quando as condições são tais, que células se formam. Não nos esqueçamos de que a Mãe do vinagre é membranosa e que as micrôzimas nela se encontram reunidas por uma matéria unitiva hia-

lina. À medida que as células aparecem, as cousas se passam como se as micrözimas consumissem ao mesmo tempo os alimentos que lhes são fornecidos pelo caldo açucarado e a matéria hialina que as une e, aglomerando-se, secretam a matéria que forma o envoltório, a parede da célula. De fato, durante a formação das células começa o movimento de fermentação que produz o álcool. O fato é que as células não nascem ao mesmo tempo em tôda a massa da Mãe do vinagre; mas, à superfície, primeiramente, e, pouco a pouco, na profundeza; desta sorte, tem-se, no fim, uma membrana formada de uma aglomeração de células frouxamente reunidas, que se destacam facilmente ao mais leve atrito. E se se observa atentamente vêem-se micrözimas nos bordos dos fragmentos, micrözimas separadas, destacadas da membrana, que se reúnem, e células nascerem no líquido ambiente pelo mesmo mecanismo." (Pag. 472)

"Elas se reúnem, se apertam sob a forma de uma esfera e, assim reunidas, secretam um envoltório, e a célula está constituída! Eu o repito, é o resultado imediato da observação e não o fruto de um sistema preconcebido. As micrözimas sim, as micrözimas são construtoras de células; e elas são também capazes de produzir os vibrionianos!" (Pag. 512)

"Todos os fatos que vos fiz conhecer nesta Conferência demonstram que uma célula anterior não é necessária para explicar a formação de outras células. No embrião, todos os tecidos se formam mais ou menos rapidamente, de uma maneira mais ou menos análoga, sem que primeiro se perceba uma célula presidir o seu desenvolvimento. Sobre placas ou massas uniformemente granuladas, onde não se observa outro elemento figurado que não a micrözima, reconhecem-se, em um dado momento, as formas celulares em via de formação e se completando pouco a pouco. Jamais em líquido se vê formar uma célula ou um vibrioniano sem que se notem, precedentemente, as micrözimas que lhes são o ponto de partida. As observações que se podem fazer durante o desenvolvimento embrionário são certamente concludentes e o próprio M. Virchow não as contesta; mas veremos que num organismo já adulto, células são formadas pelas micrözimas segundo o mesmo mecanismo. Uma vez mais, para que uma célula nasça, não há necessidade de uma célula anterior: a micrözima e o meio criado pela sua atividade

química, para si, no seio da massa que a contém, são suficientes.” (Pag. 519)

“Ainda uma vez, a conclusão a mais geral que decorre dos fatos variados que acabámos de estudar, é que a célula não nasce necessariamente de outra célula; ela não é o último elemento morfológico da organização e de todo fenómeno vital; ela não é o elemento orgânico ou organizado essencial. O elemento que é o suporte da vida é a micrózima.” (Pag. 520-521)

“Tem-se dito que a ação vital não deve, em última análise, ser rejeitada para lá da célula: é pronunciar-se prematuramente. A célula não é o elemento histogênico permanente: a sua existência sendo transitória, ela não pode ser reputada a unidade vital. Para lá da célula há a micrózima; esta forma a célula e resta quando aquela é destruída. A micrózima é imanente quando a comparamos à célula; é ela que é o suporte da ação vital, da vida; é ela que é o elemento organizado primordial.” (Pag. 521)

“Sim, o óvo é uma célula, mas por este quadro resumido, vereis que não se pode dizer que esta célula provenha de uma outra célula, por continuidade.” (Pag. 538)

“Nessas vesículas (refere-se aos ovissacos), num pequeno número de uma grande multidão, no seio de um líquido granuloso, desenvolve-se o óvulo. Vós bem o vedes, tudo isso é o contrário do que anuncia o sistema celular, jamais se vê que o óvulo provenha diretamente de uma outra célula.” (Pag. 542)

“As células nas quais se originam os espermatozoides, não mais do que o óvulo, não provêm de uma célula preexistente. Nos indivíduos jovens essas células não contém mais do que a matéria finamente granulosa, misturada, no adulto, com granulações graxas. E' necessário um longo período da vida para que os espermatozoides aí apareçam, pois que não é senão a partir de uma certa época, variável com a espécie animal, que as células espermáticas os produzem. Os autores têm procurado por que mecanismo. Todos concordam num ponto: é que o espermatozoide nasce numa célula na qual não existia previamente senão um conteúdo, blastema, protoplásma finamente granuloso e que uma célula, pelo menos em certos animais, pode produzir muitos déles.” (Pag. 557)

“Dou agora de novo a palavra a M. J. Grasset: “E, diz êle, a origem é exatamente a mesma, se, em lugar de considerar o óvulo, toma-se o espermatozoide para ponto de partida.”

"Existe, à página 195 do *Tratado de fisiologia* de Liégeois, uma figura que representa, segundo Godard, o desenvolvimento dos espermatozóides. Dir-se-ia verdadeiramente que o autor quis representar o tipo ideal de desenvolvimento dos tecidos pelas micrózimas. E certamente não se pode supor que Godard ou Liégéios, quando se trata da teoria da micrózima, não tenham visto senão aquilo que quiseram ver."

"Eles mostraram admiravelmente a princípio granulações isoladas; depois essas granulações aglomeradas sem envoltório; depois, com envoltório; depois, se comprimindo no interior, elas formam a cabeça do espermatozóide, etc. Liégeois viu admiravelmente na rã e desenhou a cauda se formando pouco a pouco em cadeia, depois em bastonete, sempre pela adjunção de granulações. "Vêm-se, diz êle, filamentos moniliformes devidos à justaposição dessas granulações."

"E êle conclui, dizendo: "Nossas observações levaram-nos a admitir, como Godard, que os espermatozóides, em tôda a série animal, se formam pela agregação de um certo número de granulações".

"Melhor não se pode fazer dizer, em outros termos, que o homem e em geral todo o animal, sai da micrózima."

"A micrózima é pois verdadeiramente a unidade vital, pois que é ao mesmo tempo o último elemento anatómico dos nossos tecidos, o primeiro termo da série animal e o princípio embrionário de todo organismo." (Pag. 557-558)

"Não, sem dúvida, essas granulações, essas micrózimas, não são animais, mas elas servem para constituir, passo a passo, todos os tecidos do animal. O espermatozóide é o produto da micrózima, da mesma maneira que uma bactéria, um vibrioniano, uma célula, um núcleo qualquer. As micrózimas nas células espermáticas são virtualmente espermatozóides. Liégeois forneceu-me ainda a demonstração." (Pag. 561)

"Como nos encontramos longe dos enunciados de M. Virchow e de M. Huxley! A teoria celular assim como as teorias rivais são incapazes de dar conta dos fatos observados com exatidão: uma, porque o ôvo não se forma por evolução ou multiplicação celular, mas necessita do concurso de dois fatores; as outras, porque nos obrigam a admitir que as células embrionárias são o fruto de uma geração espontânea." (Pag. 563)

“A teoria da micrózima, pelo contrário, resulta numa grande unidade. As micrózimas são estruturadas e vivas; podem multiplicar-se e comunicar à matéria que serve para a sua multiplicação a propriedade que se encontra nelas, a atividade química e fisiológica que as caracteriza, porque elas transformam essa matéria em sua própria substância, convertendo-a naquilo que elas são. No organismo as células, tôdas as células, são a princípio fruto de sua atividade, e essas células, por sua vez, estando constituídas, eu o repito, são aparelhos nos quais essas micrózimas adquirem novas aptidões, passando nelas por uma sorte de incubação ao se multiplicarem aí: é assim que as micrózimas vitelinas tornam-se micrózimas do fígado, micrózimas do pâncreas, micrózimas das células pépsicas, micrózimas nervosas, micrózimas que num dado momento adquirirão a propriedade fecundante nos espermatozóides, etc.” (Pag. 564)

“Ora, uma micrózima deriva de outra micrózima. As micrózimas são, pois, o começo de todo organismo; são também o fim. Quando, após a morte, tudo desapareceu de um organismo, a forma com a vida, restam as micrózimas: elas não perecem e sim continuam dotadas de atividade química e mesmo fisiológica, pois que são fermentos e são capazes de produzir os vibrionianos, cada um segundo a sua espécie; e êsses vibríões, bactérias, bacterídias, são agentes vivos, que, com elas, servem, em última análise, em novas condições, para reconduzir tôda matéria orgânica ao estado mineral.” (Pag. 584)

“As micrózimas são vegetais nos vegetais, animais nos animais, pois que elas constituem aquilo que há de primitivamente vivo tanto nuns como nos outros; mas elas são diversas nas diversas espécies e nos diversos centros orgânicos de cada espécie, pois que, morfológicamente idênticas, a sua função não é a mesma no ôvo, no sangue, no baço, no fígado, no timo, no pulmão, no estômago, no pâncreas, etc. Com respeito a sua origem e parentesco, dizia eu, elas não possuem, de real, senão o ser que deu origem ao indivíduo que as contém. As micrózimas estão no ôvo, na semente ou no espório; achavam-se antes nos órgãos reprodutores dos pais dêsse ôvo, dessa semente ou dêsse espório. Aquilo que se chama blastema, protoplasma, cada qual segundo a sua espécie e a sua destinação,

só são vivos pelas micrózimas que contêm e que tiram do lugar em que nascem no indivíduo que os produz!" (Pag. 661)

"As micrózimas formam sòzinhas certos tecidos, reunidas por uma substância intercelular; outros tecidos ou órgãos são formados por células que foram constituídas pelas micrózimas. Em cada centro de atividade: tecido não celular, célula, glândula, a micrózima é o elemento morfológico fundamental. Uma glândula, um gânglio, uma célula, um tecido formado de células ou simplesmente de micrózimas, constituem sistemas, aparelhos, no seio dos quais as micrózimas são dotadas de propriedades que estão em relação com a destinação dêsses sistemas ou aparelhos." (Pag. 672)

"Creio dever recordar entretanto, que as micrózimas, exceto quanto às dimensões, são morfológicamente idênticas em todos os centros de atividade; resulta dessa observação, que não sendo possível distinguí-las como espécies por uma descrição, convém designá-las por sua origem no ser que as contém, mas principalmente pela sua função original. Entretanto, a origem da micrózima pode nada ensinar a respeito da sua função química, visto que, segundo J. Béchamp, a função de uma micrózima de uma dada glândula do feto não é a mesma que ela possuirá mais tarde nessa glândula do mesmo animal, etc. E' necessário levar essa observação em grande linha de conta e mais esta, que as micrózimas de uma mesma glândula ou tecidos de dois animais de espécies diferentes não são necessariamente da mesma função química. Enfim, para caracterizar uma micrózima pela função é necessário lembrar que os meios não preenchem senão as condições da manifestação dos fenômenos vitais dos tecidos, dos sistemas orgânicos e, por conseguinte, de suas micrózimas. Com efeito, nós o constatámos em mais de uma ocasião, que as micrózimas isoladas não agem quimicamente ou histogênicamente senão em condições determinadas de meio, as quais são naturalmente realizadas por elas e para elas em cada centro de atividade do organismo de que fazem parte."

“Tenho insistido sôbre o fato que no ôvo as micrózimas são dotadas de certas e determinadas propriedades e que elas adquirem novas mesmo enquanto constroem células que se destinam à edificação dos principais sistemas de organização, durante o desenvolvimento embrionário; e acabo de recordar que nas glândulas essas micrózimas adquirem pouco a pouco a função que possuem no estado adulto, com o conjunto das propriedades que as diferenciam! Assim, as micrózimas morfológicamente idênticas, sofrem, evidentemente, em todos os centros de atividade, uma sorte de maturação que as torna adultas ao mesmo tempo que todo o organismo. Dêsse conjunto de fatos resulta evidentemente a noção da mudança de função das micrózimas, noção sôbre a qual vou agora chamar a vossa atenção de uma maneira tôda particular, porque ela nos fará compreender — o que é de uma importância capital em patologia — que a micrózima pode tornar-se mórbida, capaz de agir mòrbidamente, de comunicar o estado mórbido que está nela e, o que é mais grave, de o conservar por um tempo mais ou menos longo. (Pag. 679)

“Possuimos já a noção experimental do fato da conservação da função; adquirimo-lo ao constatar que as micrózimas do pâncrea, do estômago, etc., agem, no estado livre, exatamente da mesma maneira que na glândula. Enfim, as micrózimas bucais evoluídas em bactérias agem sôbre a goma de amido como antes da evolução! Mas a função pode também consumir-se e perder-se, sem que por isso a bactéria ou a micrózima cesse de viver e de manifestar uma certa atividade numa outra direção.” (Pag. 680)

“As micrózimas, morfológicamente idênticas e individualmente fermentos organizados, têm, em cada grupo natural de seres e para um mesmo organismo, em cada centro de atividade, qualquer cousa de específico que é caracterizado pela função.”

“Visto que no ser organizado, do ponto de vista dos elementos histológicos, tudo provém do ôvo, parece evidente que paralelamente a uma evolução anatômica há uma evolução funcional que termina, para o pâncreas, por exemplo, nas propriedades muito notáveis de suas micrózimas no adulto.” (Pag. 680-681)

"As micrózimas mudam de função durante o desenvolvimento do organismo: elas são funcionalmente diferentes nos diferentes centros de atividade e conservam a função adquirida quando separadas de seu centro." (Pag. 746)

Percorri tôda a obra de BÉCHAMP e transcrevi, sem alterar-lhes a forma e o estilo, os tópicos que me pareceram mais incisivos, procurando dar assim uma idéia muito completa da teoria das micrózimas. Não querendo perder a oportunidade de oferecer um resumo das passagens mais importantes de um livro relativamente raro, estendi-me além do necessário.

Para BÉCHAMP, segundo a exposição feita por DELAGE (1903) e conforme se depreende do que foi acima transcrito, o organismo é constituído pela reunião de partículas de formas e dimensões variáveis, porém extremamente pequenas, a que denominou *micrózimas*. Essas partículas elementares, creadas por Deus, são dotadas de vida eterna e existem por tôda a parte, quer na terra, no ar ou na água, para onde regressam após a morte do ser. A morte significa tão sòmente a desagregação do organismo, cujas micrózimas, uma vez livres, poderão entrar em novas associações para constituir o organismo de outros animais. A morte, por conseguinte, em verdade, não existe. O que existe é a simples passagem da vida de agregado elementar à vida de elementos livres. No estado livre, as micrózimas podem permanecer indefinidamente; no estado de agregado, porém, só permanecem temporariamente.

As micrózimas são dotadas da faculdade de se multiplicar e por conseguinte o seu número cresce de maneira ilimitada. Elas têm a tendência de se associar para a formação de organismos cada vez mais elevados. O agregado mais simples que constituem é a *substância organizada amorfa*, como por exemplo, a mãe do vinagre que se produz na fermentação acética do vinho. Em seguida vêm as bactérias e por último as células. Embora seja êste o processo primário de formação das células, admite BÉCHAMP, que muito frequentemente podem as células provir umas das outras.

No organismo adquirem as micrózimas uma especificidade temporária mais ou menos pronunciada e isso em relação às partes do corpo em que se encontram. Após a morte do indivíduo conservam elas por algum tempo a sua especificidade, podendo mais tarde, ao se juntarem para a formação de um novo organismo, adquirir uma outra especificidade. "As do fígado, do cérebro e dos rins, não são primitivamente específicas:

são micrózimas quaisquer que bem podem ter feito parte da pele de um molusco ou da fôlha de uma planta. Mas, por uma adaptação rápida ao meio elas adquirem uma especificidade temporária muito acentuada que permite às células por elas formadas desempenhar no organismo os mais variados papéis” (DELAGE 1903, p. 449).

O ôvo seria formado de micrózimas e não proviria de células preexistentes. Ao se desenvolver o organismo as micrózimas ovulares seriam capazes de se tornar micrózimas tecidulares por uma sorte de maturação, concepção aliás mal definida por BÉCHAMP.

Crítica

As micrózimas de BÉCHAMP diferem das moléculas vivas de BUFFON pela faculdade de reprodução que lhes foi conferida. Além disso, enquanto estas últimas não passavam de elementos meramente hipotéticos, as primeiras foram consideradas como tendo existência real, podendo ser vistas, medidas e descritas.

Errou BÉCHAMP ao atribuir a faculdade de reprodução a elementos vivos fisiologicamente indestrutíveis. Conforme salienta DELAGE, resistindo a tôdas as causas de destruição, acabariam por encher a terra. E se isso acontecesse — acrescento eu agora — chegaríamos no fim a um incrível paradoxo; os seres organizados não mais poderiam morrer por falta de espaço vital. Quer dizer que a morte do indivíduo significando expansão e não havendo mais lugar para as micrózimas, aquelas que se encontrassem agregadas no corpo dos animais ou das plantas teriam de permanecer aí e a vida eterna passaria a ser também atributo individual. Mas é provável, que nesse dia, nenhum ser fôsse capaz de se mover na terra. . . .

O desenvolvimento do organismo não pode ser entendido. Se as micrózimas especializam-se de conformidade com a parte do corpo para onde vão, aí se tornando micrózimas dêste ou daquele tecido, de um ou de outro órgão, segue-se que o organismo precisa estar dividido em partes diferentes antes da chegada das micrózimas não diferenciadas. Se, pelo contrário, são as micrózimas que estabelecem a repartição do organismo em territórios distintos, conclui-se que elas são específicas, cada uma das sortes se destinando à constituição de determinado órgão. A teoria, pois, não consegue explicar o desenvolvimento.

As micrózimas de BÉCHAMP jamais existiram.

Seria para estranhar que um cientista do fim do século XIX se saísse com uma série de conceitos tão aberrantes, tomando muitas vezes o movimento browniano de partículas que se agitam ao embate das moléculas do meio, por ativos movimentos de microorganismos, não fôsse o menosprêzo do autor por tudo o que de positivo já se adquirira na época com relação à morfologia da célula e à fisiologia da reprodução. PASTEUR havia já demonstrado numa série de experiências que ficaram clássicas, que os micróbios que se desenvolvem nas infusões provêm de germes preexistentes, pondo com isso um fim às intermináveis disputas acêrca da geração espontânea. (V. interessante capítulo em MEYER 1939); DARWIN (1859) havia publicado o seu célebre livro sôbre a origem das espécies e HAECKEL (1866, 1868, 1877) uma série de importantes volumes repletos das mais recentes aquisições no domínio da biologia; a obra de KOELLIKER (1879) sôbre a embriologia do homem e dos vertebrados achava-se já publicada e trazia logo às primeiras páginas a história do pensamento científico no que se refere ao desenvolvimento; o livro de STRASBURGER (1880) sôbre a formação e a divisão celulares estava na terceira edição, havendo a primeira saído no ano de 1875; as obras de FLEMMING (1882) e de HOFMEISTER (1867) eram já conhecidas; as revistas científicas haviam já divulgado os memoráveis trabalhos de BOVERI, de HUXLEY, de DÉ BARY, de VAN BENEDEN, de BUTSCHLI, de FOL, de GIARD, de O. HERTWIG, de LA VALETTE ST. GEORGE, de MARK, de VON MOHL, de NAGELI, de NEWPORT, de PRINGSHEIM, de REMAK e de muitos outros autores, sôbre os mais variados aspectos da organização e do funcionamento da célula animal e vegetal. Quase tudo que hoje sabemos acêrca dos organóides nucleares ou citoplásmaticos era já conhecido no tempo de BÉCHAMP. Não havia mais dúvidas quanto à realidade da mitose e da fecundação. A teoria das micrôzimas encontrava-se inteiramente à margem, como se pertencesse a uma época muito mais recuada da história das ciências biológicas. Nasceram, por conseguinte, mortas, as idéias que pretenderam explicar a origem, o desenvolvimento e a vida dos seres organizados, na mais completa abstração de fatos consumados, considerados ainda hoje como verdadeiros fundamentos da biologia do século XX.

TEORIA DAS UNIDADES FISIOLÓGICAS

SPENCER (1864)

Vem agora o filósofo inglês HERBERT SPENCER com uma teoria que marcou época e que muita influência exerceu nos pensadores que vieram depois.

Começou SPENCER por julgar a célula — base de toda organização — por demais complexa para poder ser diretamente constituída pelos elementos químicos. Entre as moléculas que formam todos os corpos e as células que constituem o organismo, quer das plantas, quer dos animais, deve existir alguma coisa não tão simples como as primeiras, mas também não tão complexa como as segundas. Essa alguma coisa intermediária considerou como sendo as *unidades fisiológicas*.

Diretamente, as moléculas não deveriam constituir o corpo dos seres vivos, porque sendo elas mais ou menos as mesmas em todos os organismos, a grande variedade de formas animais e vegetais existentes não poderia ser compreendida.

Moléculas das diversas substâncias, reunindo-se, das mais variadas maneiras, formariam agrupamentos complexos, comparáveis às proteínas, os quais, por seu turno, grupar-se-iam diferentemente para formar as unidades fisiológicas.

Assim como as proteínas diferem pela simples alteração da ordem dos seus constituintes, também as unidades fisiológicas, de conformidade com o modo de se disporem os seus elementos, poderiam variar indefinidamente. Daí, o número praticamente ilimitado de unidades fisiológicas que devem existir. Estas unidades, apesar da sua grande complexidade — menor, evidentemente que a complexidade de uma célula — representariam a mais ínfima e singela porção de matéria capaz de servir de substrato à vida. Tais unidades vivas, fundamento do organismo, não teriam senão agregar-se e arranjar-se numa ordem definida, para constituir o corpo de todos os seres. A força capaz de grupá-las num agregado de forma específica, seria a *polaridade* de que elas são dotadas, isto é, aquela mesma força que opera nas substâncias cristalóides, criando os cristais. E do mesmo modo que os cristais de uma dada substância sempre se constituem com as mesmas faces, as mesmas arestas, os mesmos ângulos, a mesma forma específica enfim, assim também as unidades fisiológicas de determinada espécie animal ou vegetal, ao

jôgo da polaridade, dispor-se-iam sempre da mesma maneira, para formar, nos mesmos pontos, os mesmos órgãos característicos da espécie respectiva. A questão de maior ou menor complexidade à parte, o rato, o cavalo ou o boi, seriam os cristais das respectivas substâncias, isto é, da substância de rato, de cavalo ou de boi, como o romboedro, a agulha ou o cubo, o seriam das substâncias que se cristalizam naquelas formas.

De conformidade, pois, com as idéias de SPENCER, podemos dizer que há tantas sortes distintas de unidades fisiológicas, quantas são as espécies existentes de animais e de plantas. E assim, as unidades fisiológicas de boi, são diferentes das unidades fisiológicas de cavalo. A polaridade das primeiras faz com que elas se cristalizem em boi e a das segundas, em cavalo. Entretanto, como cada um desses animais apresenta-se constituindo por um certo número de elementos anatómicos que diferem estruturalmente entre si, como nervos, músculos, epitélios, ossos, necessário se tornou reconhecer, dentre as unidades de uma mesma espécie, sub-unidades, por seu turno específicas, sem o que a diferenciação histológica não seria possível. Assim, as unidades fisiológicas de cavalo, tôdas com a mesma polaridade, incapazes de se cristalizar noutra forma que não seja a do cavalo, seriam umas de epitélio, outras de músculos, outras de nervos e assim por diante, de tal sorte que cada uma destas variedades secundárias só poderia formar o tecido respectivo. SPENCER admite que essas variedades sejam tantas quantas forem necessárias para a diferenciação do organismo. Considerando, entretanto, que muitos dos tecidos fundamentais variam quanto à forma e à função dos seus elementos anatómicos, que o epitélio do estômago, por exemplo, tem características e atividades diferentes das do epitélio do intestino delgado, teremos que reconhecer inúmeras e sérias complicações no sistema de SPENCER, aparentemente tão simples. Porém, SPENCER parece não ver maiores dificuldades, afirmando que do ponto de vista anatómico tôdas as unidades se equivalem; sendo da mesma categoria, elas poderão entrar indiferentemente na constituição da cabeça ou dos membros, do coração ou do fígado, sem que a forma geral do corpo se altere com isso.

Para explicar a reprodução começa SPENCER por considerar que tôda a sorte de agregados, inorganizados ou organizados, isto é, formados por moléculas ou por unidades fisiológicas, tende para um estado de equilíbrio. Os seres vivos, quando jovens, encontram-se longe daquele estado, promovendo o excesso de assimilação relativamente às despesas, um rápido

crescimento do organismo. Nessas condições de plena instabilidade dos tecidos, todo grupo de células não diferenciadas poderá reproduzir o organismo por via agâmica. Mas quando a idade avança e a receita tende a igualar as despesas não haverá mais com que formar novos rebentos, cessando a reprodução agâmica. Essa situação, entretanto, favorece, conforme procura mostrar SPENCER com um certo número de exemplos, a formação dos produtos sexuais. Por conseguinte, na ocasião da maturidade sexual, não somente as células reprodutoras, como todos os tecidos, se encontram em estado de equilíbrio, do qual não conseguem sair nem mesmo mediante farta nutrição. A polaridade das unidades fisiológicas está como que satisfeita. Porém, quando, pela fecundação, as unidades fisiológicas do macho se misturam às unidades fisiológicas da fêmea, um meio heterogêneo se constitui, o qual, em desequilíbrio, oferece novamente as condições exigidas para um rápido crescimento.

Para explicar as razões pelas quais, durante o desenvolvimento ontogenético, o organismo vai passando por estádios morfológicamente distintos da forma final, estriba-se SPENCER, tão somente, na quantidade variável de unidades fisiológicas. A morfologia do adulto só será realizada, quando para tal existir um número suficiente de unidades. No início, as unidades presentes, ainda muito longe de alcançarem o mínimo indispensável, só poderão constituir as formas intermediárias. A medida que o número cresce, as formas que se sucedem vão cada vez mais se aproximando da forma definitiva.

Ao tratar da reparação do organismo que se consome em consequência dos processos vitais que nêle continuamente se desenvolvem, fala SPENCER numa substituição de unidades. As unidades consumidas seriam substituídas por unidades de novi-formação produzidas pelas unidades restantes, as quais, atraindo o material assimilável introduzido no corpo pelos alimentos, transformariam as substâncias amorfas em unidades organizadas semelhantes a elas.

A hereditariedade é explicada a partir de produtos sexuais considerados como vesículas contendo pequenos grupos de unidades fisiológicas em situação de poderem desenvolver a tendência que têm de se arranjar na mesma ordem em que se encontravam nos pais. Para todos os caracteres maiores, como os de classe, ordem, família, gênero e espécie, cooperam as unidades de ambos os genitores. Mas, para os caracteres individuais, elas trabalham em oposição, conferindo ao produto uma mistura de atributos paternos e maternos.

Eis aí os tópicos principais da teoria de SPENCER, abstração feita dos princípios da *conservação da energia* e da *instabilidade do homogêneo*, com que êle procura explicar a hereditariedade dos caracteres adquiridos e a variação. Os pontos por nós considerados são mais do que suficientes para a crítica que faremos a seguir do sistema do grande pensador.

Crítica

Muitos consideram a teoria das unidades fisiológicas como uma vigorosa teoria. Isso talvez se deva à influência que certamente a reconhecida genialidade do autor exerceu sobre os críticos que analisaram a sua obra. Homem de gênio, pensador profundo, o foi realmente o grande filósofo inglês. Porém, a sua teoria parece-me extremamente frágil. Aliás, não será esta a primeira vez, que da cabeça de um gênio se origina um sistema filosófico sem o apôio dos fatos e eivado de contradições que logo o invalidam. Não menos genial e profundo, também BUFFON engendrou uma teoria, cuja debilidade contrastava com o vigor reconhecido de sua cerebração. E, conforme veremos em outra parte dêste trabalho, as duas teorias se tocam em muitos pontos fundamentais.

Começo por achar inteiramente desnecessárias aquelas unidades creadas por SPENCER — as unidades fisiológicas — e por êle colocadas numa posição intermediária entre as unidades químicas (as moléculas) e as unidades morfológicas (as células). Desnecessárias, porque só as moléculas e as células dariam conta do mecanismo que imaginou. Aliás, as unidades fisiológicas não se distinguem em nada de essencial, quer das moléculas, quer das células. Verdade é, que entre os agregados moleculares e as unidades fisiológicas há uma profunda diferença: os primeiros são brutos e as segundas vivas. Mas a vida destas últimas é um atributo gratuito que lhes concede SPENCER, mesmo sem nelas reconhecer qualquer estrutura peculiar que as tornasse merecedoras, mais do que qualquer outro agregado molecular, do privilégio de viver. Nem ao menos assinala o grande pensador o grau de complexidade necessário para o estabelecimento da vida. Os agregados moleculares se vão simplesmente juntando de conformidade com afinidades inerentes à natureza química dos seus elementos e se vão espontaneamente convertendo em unidades fisiológicas. E como a ordem dos elementos no conjunto varia de maneira praticamente ili-

mitada, as unidades diferentes seriam tremendamente numerosas. Do que necessita, entretanto, um agregado molecular, para que possa ser considerado uma unidade fisiológica? SPENCER nada diz a respeito. Uma determinada disposição dos elementos no corpo do complexo, parece não ter influência, porquanto a ordem das moléculas pode variar indefinidamente. Da presença de moléculas especiais, diferentes de tôdas as que entram na composição da matéria bruta, não é também que depende a vida. Pela origem que dá às suas unidades fisiológicas, ninguém poderá deixar de considerá-las como meros complexos protéicos, sem nenhuma propriedade fundamental diferente das propriedades gerais de outros complexos da mesma natureza. As unidades fisiológicas de SPENCER, portanto, sôbre serem hipotéticas, seriam artificiais, em nada se distinguindo das unidades químicas e por conseguinte, desnecessárias.

Julga SPENCER que as unidades químicas não devem entrar diretamente na constituição do organismo, porque, sendo mais ou menos as mesmas em todos os seres, a enorme diversidade dêstes ficaria inexplicada. Acha, em outras palavras, que um número relativamente pequeno de substâncias químicas não pode constituir um número ilimitado de organismos distintos. Este pensamento invalida-se inteiramente em face da afirmativa segundo a qual as moléculas (unidades químicas), variando a sua posição no complexo, dariam um número indefinido de unidades fisiológicas. Sendo este o bom princípio, reconhecido em todo o domínio da química orgânica e particularmente em relação às substâncias protéicas, poder-se-ia abandonar o princípio contrário, para aceitar que as unidades químicas participariam diretamente da formação do corpo dos seres vivos.

De outro lado, as unidades fisiológicas, abstração feita da sua menor complexidade, em nada de essencial diferem das células. As diferenças seriam meramente diferenças de grau. Entre uma unidade fisiológica das mais complexas e um microorganismo dos mais simples, as divergências estruturais seriam, incomparavelmente menores do que as que separam esse mesmo microorganismo daqueles *Hypermastigidas* que vivem no intestino dos Térmitas ou do *Diplodinium* da pança dos Ruminantes. Assim, pois, se às unidades químicas (moléculas) é dado formar complicadas unidades fisiológicas, porque negar-lhes a capacidade de constituir diretamente as unidades morfológicas (células) mais simples? Concedendo-lhes

essa faculdade, fica-lhes implicitamente concedida a de entrarem na formação de unidades morfológicas cada vez mais complicadas, ou seja, de formarem todos os seres. E dêsse modo, mais uma vez se patenteia a inutilidade do conceito de unidades intermediárias.

Entretanto, se penetrarmos fundo no pensamento do genial filósofo, não poderemos deixar de concluir que as suas unidades fisiológicas outra cousa não pretendem representar senão isso que hoje designamos por matéria viva. E' a substância que forma o protoplasma (citoplasma, cromossômios, centrossômios, condriossômios, plastídios, etc.), que sabemos viva, mas que não nos revela nenhuma particularidade estrutural que possa ser responsabilizada pela vida. E' a substância viva na sua expressão mais simples, tal como a concebemos no início, sem diferenciações estruturais, sem órgãos, porém dotada da faculdade autocatalítica que caracteriza tudo o que vive. Quanto ao modo de formação da substância viva a partir da matéria bruta, os cientistas modernos, apesar de mais minuciosos, não foram mais felizes que os antigos. São unânimes em admitir que a primeira originou-se natural e espontâneamente da segunda, ao jôgo das leis universais que regem todos os fenômenos, mas continuam ignorando como se tenha processado a extraordinária síntese que criou a vida. (Cf. OPARIN, 1938)

O ponto fraco de SPENCER e que irá aniquilar todo o seu sistema é o fato de haver admitido a formação independente de uma infinidade de unidades fisiológicas, que, à semelhança das proteínas, só divergiam entre si pelo número e pela ordem dos seus elementos. Atribuindo especificidade às unidades fisiológicas e à polaridade de cada tipo, pôs o sistema em condições de não poder funcionar.

As unidades fisiológicas de SPENCER são vivas. Não se multiplicam por divisão como os seres vivos mais simples. Porém, a avaliar pelo que foi dito relativamente à reparação dos gastos do organismo, gozam da propriedade de atrair determinadas moléculas de substâncias assimiláveis dos alimentos e com elas arquitetar unidades de constituição idêntica à sua. Haveria assim novi-formação de entidades idênticas. Isso, porém, no organismo. Nada se sabe a respeito da vida livre das unidades fisiológicas. Mas, como essas unidades, por definição, devem ter precedido os seres vivos que a elas coube dar origem, teremos que imaginar, no princípio, a formação espontânea de

pelo menos uma primeira unidade. Suponhamos, pois, constituída, essa unidade. Para formar o corpo do primeiro habitante vivo do planeta, ela teria, em virtude de uma polaridade específica, que juntar-se, segundo uma ordem definida, com outras unidades da mesma espécie. Não tendo com que se agregar, essa unidade passou a elaborar, por um processo de assimilação, com as moléculas químicas do meio, outras unidades, evidentemente da mesma espécie, que se foram juntando e orientando de acôrdo com a polaridade, que era a mesma para tôdas. Alcançando o estado de equilíbrio com a realização de uma forma, estava constituído o primeiro ser. Era evidentemente um organismo sem organização, inteiramente homogêneo, não passando de um agregado de unidades idênticas, dotado de uma forma específica. Um organismo nessas condições, inteiramente desprovido de órgãos, comparável a uma gotícula submicroscópica de protoplasma sem qualquer diferenciação ou à proteína-virus recentemente descoberta e estudada por STANLEY, poderia multiplicar-se por mera fragmentação. Sendo a constituição de elementos idênticos a si, a propriedade fundamental das unidades fisiológicas e a polaridade, a força organizadora, qualquer partícula que se destacasse do corpo desse organismo seria capaz de dar origem a um organismo da mesma espécie. Porém, com o aparecimento das primeiras diferenciações, isto é, com a constituição de organelas, o processo de multiplicação teria que se modificar. Qualquer fragmento indiferentemente já não seria capaz de engendrar um todo novo. Para tanto seria necessário que o pedaço destacado contivesse no mínimo uma unidade fisiológica de cada elemento diferenciado do complexo. E isso, por duas razões: uma, porque sendo específicas as unidades, cada tipo só poderia dar origem a unidades do seu próprio tipo e outra, porque, havendo da diferenciação resultado um organismo na verdadeira acepção da palavra, êste não poderia propagar-se a não ser que tôdas as suas partes se achassem em potencialidade nos elementos encarregados da multiplicação da espécie. Tal resultado só seria alcançado se um mecanismo se desenvolvesse capaz de repartir pelos descendentes as unidades fisiológicas, de tal sorte que cada um recebesse unidades de todos os tipos presentes no organismo que lhe deu origem. Aliás, foi isso que se verificou realmente no decurso da evolução, quando os primitivos seres que se desenvolviam adquiriram a estrutura celular: o mecanismo exigido havia-se originado e a mitose se instalara como um processo universal de repartição de unidades fisiológicas nas condições exigidas pela teoria.

Com a complexidade crescente das formas, agora não mais constituídas diretamente de unidades fisiológicas e sim de células diferenciadas, chegou um momento em que, para reproduzir-se, ao Metazoário foi preciso pôr de parte alguns elementos, que ao invés de seguirem a diferenciação como os demais, permanecessem como simples reservas de unidades destinadas à propagação da espécie. Foi justamente o que aconteceu e o processo de reprodução por meio de gâmetas aí está para comprová-lo.

Como se vê, possuía SPENCER dentro do sistema que idealizou, todos os elementos para explicar, de acôrdo com os fatos, o crescimento, a reprodução, a hereditariedade e a evolução dos animais e das plantas. Entretanto, não soube tirar todo o proveito de tão genial quão fecunda concepção das unidades fisiológicas. Quando quis pôr em funcionamento a máquina que engenhosamente construira, esta emperrou. Um sistema destinado a explicar o desenvolvimento do organismo, baseado na polaridade de unidades específicas, de fato não funciona. Sendo o organismo formado de células (unidades morfológicas) e não diretamente de unidades fisiológicas, a polaridade das primeiras é que estaria em jôgo. E como as unidades fisiológicas que constituem uma determinada célula, por serem específicas, só dão unidades da mesma categoria, as células resultantes de uma divisão se equivaleriam e seriam dotadas da mesma polaridade. Assim, pois, com células sempre da mesma constituição e da mesma polaridade, não é possível originar-se um organismo heterogêneo formado por tecidos diferentes associados em órgãos por seu turno distintos. A teoria da polaridade, pois, não consegue explicar nem a diferenciação celular, nem a conformação do organismo.

A explicação oferecida por SPENCER das mudanças de forma por que passa o ôvo desde que inicia a segmentação até que adquire a conformação típica do adulto, baseada na quantidade de unidades em jôgo, é, sem dúvida, extremamente fraca. Ele tem, evidentemente, razão, quando afirma, que com apenas duas ou com poucas unidades não seria possível realizar-se a forma do sêr, o que sòmente se daria quando o número de unidades se elevasse a um mínimo indispensável. Porém, não explica por que motivo, possuindo o ôvo lotes de unidades de todos os órgãos e tecidos, o desenvolvimento do organismo não se processa concomitantemente por tôdas as suas partes. Seria de esperar, que ao iniciar-se o desenvolvimento, as diferentes

categorias de unidades, atraindo-se e juntando-se segundo a sua polaridade, fôsse, de comêço, dando origem aos primeiros rudimentos dos órgãos e tudo se esboçasse ao mesmo tempo. Um animálculo, evidentemente ainda não conformado, porém com todos os seus órgãos já em esbôço, deveria marcar o início da atividade do ôvo. Com o progredir do desenvolvimento, os diferentes esbôços não tinham senão crescer e se conformar, para constituir o tipo morfológico característico da espécie. Essa concepção, eminentemente preformista, a que nos conduz a teoria de SPENCER, pouco difere da hipótese do "homúnculo", segundo a qual, no espermatozóide (espermatistas) ou no óvulo (ovistas) o homem deveria encontrar-se preformado.

A teoria de SPENCER, no que ela tem de fundamental, é preformista. Unidades fisiológicas destinadas a constituir tôdas as partes do corpo encontram-se presentes no ôvo, sem que se saiba como aí puderam chegar. Os órgãos não aparecem de início estruturados, porque as unidades destinadas a estruturá-los encontram-se em número insuficiente. Mas com o desenvolvimento, novas unidades de cada um dos tipos existentes vão surgindo e a polaridade as vai arranjan-do numa forma que é exatamente aquela para a qual estavam predestinadas. Eis aí a principal razão do insucesso de SPENCER. Numa época em que a teoria celular já se havia estabelecido de modo definitivo com base numa multidão de fatos incontestáveis e o *omnis cellula e cellula* de VIRCHOW já se havia firmado na opinião dos biólogos e em que a embriologia dera da epigênese as mais eloquentes demonstrações, qualquer concepção do desenvolvimento baseada em conceitos preformistas não poderia vingar.

Nasceu, pois, a teoria do grande filósofo, com o vício que deveria liquidá-la. A idéia genial das unidades fisiológicas, porém, ficou. Aproveitada por outros grandes pensadores, evoluiu e frutificou.

TEORIA DAS GÊMULAS OU DA PANGÊNESE DAS GÊMULAS

DARWIN (1868)

Nas mãos de DARWIN, as unidades fisiológicas de SPENCER converteram-se nas *gêmulas*: partículas materiais extremamente pequenas, dotadas da faculdade de se multiplicarem por divisão e capazes de circular pelo organismo. DARWIN reconhece que as células vivem e dão origem a novas células, independentemente das *gêmulas*. Porém, sem estas, não seriam capazes de estruturar nenhum desses elementos especializados que entram na formação dos tecidos do corpo. As células que vão surgindo no organismo pela divisão de outras preexistentes, são consideradas por DARWIN como células no estado nascente e por conseguinte ainda não diferenciadas. Nesse estado, todas as células seriam idênticas. A diferenciação, isto é, a conversão de uma célula do estado nascente num elemento de estrutura definitiva tal como uma célula nervosa ou uma muscular, dependeria da chegada, no momento oportuno, das *gêmulas* específicas, encarregadas de lhe imprimirem os traços característicos, pelos quais ela se distinguirá de todas as outras células. O que marca, portanto, a individualidade das células, são as *gêmulas* que vêm habitá-las. Porém, não são quaisquer *gêmulas*, indiferentemente, que alcançando, ao acaso, uma célula no estado nascente, possam transformá-la num elemento diferenciado. Não. Somente aquelas que lhe estejam destinadas poderão desempenhar essa função morfogênica. Existem, pois, no organismo em desenvolvimento, tantas sortes distintas de *gêmulas*, quantas forem as células que deverão constituí-lo. Duas fibras musculares do mesmo músculo ou duas células nervosas do mesmo gânglio, não são indiscriminadamente formadas por quaisquer *gêmulas* de músculos ou de gânglios, mas, por *gêmulas* que se destinam de modo especial a cada uma delas. Se designarmos por A e B duas células vizinhas ou remotas de uma mesma glândula, haverá no organismo, para caracterizá-las, dois lotes distintos de *gêmulas* e unicamente dois, que seriam respectivamente formados pelas *gêmulas* A' e B'. Exatamente na ocasião em que uma daquelas células inicia o seu desenvolvimento, ela é alcançada pelas *gêmulas* respectivas. Eis aí qualquer cousa de verdadeiramente extraordinário, que toca às raízes do maravilhoso: no momento exato em que uma célula deve tornar-se a célula n. 306 do corpo, nesse mo-

mento preciso batem-lhe à porta os operários especializados para o n. 306! Trata-se, evidentemente, de um complicadíssimo sistema de chaves e fechaduras. Há no edifício orgânico tantas fechaduras distintas quantas são as células que o constituem, para cada uma das quais corresponde uma única chave. No comêço, só há chaves, pois que o ôvo não passa de um depósito contendo tôdas as sortes de gêmulas que vão operar no organismo. As fechaduras vão aparecendo numa ordem definida, à medida que o edifício se vai progressivamente construindo. E assim que surge uma delas, daqueles milhões de chaves, uma se destaca, exatamente aquela que lhe está destinada e a única que lhe serve.

Ao contrário do que possa parecer, a explicação para êsses acontecimentos tão singulares e até mesmo chocantes, é de uma comovedora simplicidade. Trata-se tão somente da "afinidade" existente entre cada uma das células e as gêmulas que lhe são destinadas. E como a afinidade é uma cousa que não existe no singular, isto é, que só se manifesta entre dois ou mais objetos, as gêmulas, antes do aparecimento da célula que devem invadir, circulam indiferentes pelo corpo todo, indo e vindo sem qualquer ordem. Passam como fantasmas através das células já formadas, sem que nada possa detê-las, umas para lá, outras para cá. Eis que surge uma célula em estado nascente. A afinidade que existe entre esta célula e as gêmulas correspondentes entra imediatamente em ação. Tendo a célula uma situação definida no conjunto já formado, não pode, evidentemente, correr ao encontro das gêmulas afins. Estas, porém, circulando livremente, de onde quer que se encontrem, rumam para a célula que as está atraindo. Nada mais simples...

Chegando a uma determinada célula, as gêmulas se desenvolvem para conferir-lhe as características estruturais que ela deve exibir no organismo, fazendo dela, conforme o caso, um elemento muscular, nervoso ou glandular, diferente de todos os outros elementos da mesma natureza, já constituídos. Cada célula representaria assim uma sorte de minúsculo canteiro de ante-mão preparado para uma determinada espécie de semente. Quaisquer sementes poderão atingí-lo. Porém, só germinarão aí, aquelas para as quais o canteiro se acha especialmente destinado.

Vem agora uma pergunta muito oportuna. Donde provêm tantas categorias distintas de gêmulas acumuladas no ôvo? A resposta, à primeira vista, parece bastante simples: Provêm dos gâmetas que se uniram para formar o ôvo. Essa resposta, evidentemente, não satisfaz. O que queremos saber, é como po-

dem o espermatozóide e o óvulo se carregar de tantas espécies de gêmulas quantas forem as células do futuro organismo?

Temos a impressão de haver chegado a uma questão difícil de ser respondida. Puro engano. O engenho de DARWIN vai oferecer-nos uma resposta extremamente singela: As gêmulas que se acumulam nas células reprodutoras e que estas transportam para o ôvo, vêm de tôdas as partes do corpo. Estas entidades, que por assim dizer germinam e se desenvolvem nas células em estado nascente por elas atingidas, como que frutificam e deitam os seus frutos, os quais, expelidos, circulam pelo organismo e acabam por alcançar as gemas ou as gônadas, em cujas células se aninham, aí permanecendo em estado dormente. Aliás, essas gêmulas expulsas de tôdas as células do corpo, isto é, as gêmulas circulantes, são consideradas como dormentes. Só deixam de o ser aquelas que alcançam as células em que devem desenvolver-se.

DARWIN assume que uma afinidade existente entre as gêmulas dormentes é que promove a sua reunião nos elementos reprodutores. Nesse estado elas permanecem e são transmitidas, só deixando a dormência quando o ôvo inicia o desenvolvimento e as células em estado nascente vão sucessivamente surgindo.

Eis aqui algo de verdadeiramente notável: As gêmulas que uma determinada célula expulsou e que foram se depositar nos gâmetas, estão predestinadas a formar, na parte correspondente do corpo do descendente, uma célula perfeitamente idêntica àquela de que provieram. E assim, cada célula que se forma, recebe para caracterizá-la, aquelas gêmulas que foram expulsas da célula correspondente do organismo paterno. E' o que DARWIN (1884) exprime ao afirmar "que cada unidade (*) elimina gêmulas livres que se dispersam por todo o sistema e são capazes, em determinadas condições, de se desenvolver em unidades semelhantes." (Pag. 371). Ou, um pouco mais adiante: "Assim, um organismo não deve gerar o seu semelhante como um todo, mas cada unidade separadamente gera a sua semelhante." (Pag. 398).

Não será necessário discutir a maneira pela qual DARWIN, com o auxílio da sua teoria, explica a hereditariedade e inúmeros outros fenômenos biológicos, como a transplantação, a regeneração, a partenogênese, etc. Os fatos se compreendem de uma maneira extremamente simples. Tudo depende apenas de

(*) Darwin usa indiferentemente "unidade" e "célula".

uma assunção adequada. Por exemplo, haverá cousa mais fácil para explicar a faculdade que tem um pequeno fragmento da fôlha da begônia ou do corpo de uma hidra, de reproduzir a planta tôda ou todo o animal, do que assumir, como o faz DARWIN, que isso se dá porque o fragmento dotado daquela faculdade contém em suas células gêmulas provenientes de tôdas as partes do corpo?

As primeiras palavras de DARWIN (1884), ao iniciar a segunda parte do capítulo XXVII do seu livro, que trata da teoria da pangênese, resume quase tudo o que a teoria pretende, razão pela qual vou transcrevê-las aqui :

“It is universally admitted that the cells or units of the body increase by self division or proliferation, retaining the same nature, and that they ultimately become converted into the various tissues and substances of the body. But besides this means of increase I assume that the units throw off minute granules which are dispersed throughout the whole system; that these, when supplied with proper nutriment, multiply by self division, and are ultimately developed into units like those from which they were originally derived. These granules may be called gemmules. They are collected from all parts of the system to constitute the sexual elements, and their development in the next generation forms a new being; but they are likewise capable of transmission in a dormant state to future generations and may then be developed. Their development depends on their union with other partially developed or nascent cells which precede them in the regular course of growth.

.....

Gemmules are supposed to be thrown off by every unit, not only during the adult state, but during each stage of development of every organism; but not necessarily during the continued existence of the same unit. Lastly, I assume that the gemmules in their dormant state have a mutual affinity for each other, leading to their aggregation into buds or into the sexual elements. Hence, it is not the reproductive organs or buds which generate new organisms, but the units of which each individual is composed. These assumptions constitute the provisional hypothesis which I have called Pangenesis.”

Crítica.

DARWIN (1910) reconhece que as suas gêmulas em nada de essencial diferem das unidades fisiológicas de SPENCER. (Pag. 425). Acha, porém, com razão, que no modo de exercer as suas atividades, as gêmulas são bem distintas das unidades fisiológicas. E se procurou desenvolver um novo mecanismo para explicar os fenômenos biológicos, foi, certamente, porque, analisando o sistema de SPENCER, viu que êle não funcionava. A idéia das partículas representativas era boa, tanto que DARWIN adotou-a. Mas, da maneira pela qual SPENCER jogou com as unidades fisiológicas, os fatos continuaram sem explicação. Busquemos um nome novo, pensou DARWIN. E lá vieram as *gêmulas*. Façamo-las agora circular livremente pelo organismo e alcançar as células nascentes, onde quer que apareçam, para lhes imprimir as características estruturais que as células correspondentes exibiam no organismo dos genitores. E assim surgiu a *Pangênese*.

E' evidente que DARWIN considerou a sua teoria como melhor que a de SPENCER. Entretanto, apesar da enorme vantagem que lhe davam os seus profundos conhecimentos das ciências naturais, não conseguiu um passo sequer no sentido de uma melhoria. Até pelo contrário, retrogradou, introduzindo no sistema um elemento novo, que veio complicar ainda mais o seu funcionamento: a livre circulação de gêmulas dormentes e a ativação destas em células predestinadas. Uma vez que não é nem pelo sangue, nem pela linfa e nem pelos nervos que as gêmulas circulam, teve DARWIN que admitir uma afinidade especial entre cada célula nascente e as gêmulas correspondentes, capaz de atraí-las de qualquer distância e orientá-las, de tôdas as partes, para um ponto determinado e único, que elas alcançariam através todos os obstáculos. E nessa verdadeira confusão de gêmulas dormentes que circulam loucas e gêmulas orientadas que buscam o seu destino, passando tôdas pelo interior de células em que gêmulas em desenvolvimento iniciam a sua função específica, nenhum choque, nenhum atrito, nenhuma perturbação do trabalho em andamento...

Substituindo a "polaridade" do sistema de SPENCER, por "afinidade", torna DARWIN as cousas ainda mais inverossímeis. A "polaridade", de SPENCER, seria entre elementos que se iriam gerando, sem perda de contato, e elementos já formados, admissível, portanto; a "afinidade", de DARWIN, pelo contrário, não pode existir senão como um vocábulo que já perdeu a significação. Afinidade é qualquer coisa capaz de operar

no organismo, mas não nas condições artificiais que o verbalismo de DARWIN creou: afinidade entre células nascentes e gêmulas dormentes! As células nascentes se equivalem tôdas e por conseguinte não podem exhibir afinidades especiais. Se alguma afinidade existir, será a mesma para tôdas. Como pode, pois, cada célula, atrair sòmente uma determinada sorte de gêmulas, mostrando-se indiferente para com tôdas as outras que por ela vão passando na torrente desgovernada das gêmulas dormentes? Além disso, como compreender que as células nascentes, no esbôço de um dos olhos, sejam inteiramente indiferentes às que se destinam a caracterizar da mesma maneira as células que se originam no esbôço correspondente do ôlho oposto? Estando as gêmulas dormentes em contínuo movimento, circulando desordenadamente e em promiscuidade pelo corpo todo, como poderão aquelas que se destinam à diferenciação dos órgãos homólogos, atingir, exatamente ao mesmo tempo, os esbôços correspondentes daqueles órgãos? A estas e a muitas outras perguntas, a teoria da pangênese não sabe responder. E para melhor avaliar do grau extremo de complexidade do sistema elaborado sob a aparência de grande singeleza pelo célebre autor da "Origem das Espécies", acompanhemos LE DANTEC (1903) no trecho que segue:

"Les spermatistes et les ovistes voulaient trouver un homunculus dans l'élément reproducteur, et il a bien fallu se rendre compte que cet homunculus n'existe pas, mais, à défaut de cette réduction minuscule d'individu, des naturalistes plus récents on cherché à expliquer l'hérédité en imaginant, dans l'ovule et le spermatozoïde, l'*equivalent* non figuré de cette réductuin minuscule."

"Voici, en réalité, à quoi se résume la méthode, éminemment peu scientifique, qui a conduit à la théorie des particules représentatives."

Un homme, par exemple, se compose d'environ soixante trillions de cellules et il est néanmoins reproduit par des éléments sexuels de très petite dimension: voilà le phénomène à expliquer; on s'est dit que la difficulté serait moindre, ou du moins n'apparaîtrait pas aussi nettement, si l'on divisait le problème en soixante trillions de parties, si l'on remplaçait la reproduction de l'homme par soixante trillions de reproductions partielles, et l'on a imaginé en conséquence des particules infiniment petites qui (et cette comparaison a été, consciemment ou non,

le point de départ de tout le système), sont aux cellules ce que les éléments génitaux sont à l'homme."

"Admettons (et ceci revient à considérer comme résolu tout le problème de l'hérédité), que chaque particule infiniment petite, chaque *gemmule* comme les appelle DARWIN, soit capable de reproduire une cellule de l'organisme ou, tout au moins, de donner à une cellule nouvelle tous les caractères de cette première cellule; admettons, en outre, que chaque élément génital comprenne soixante trillions de gemmules, correspondant aux soixante trillions d'hérédités partielles, exactement aussi mystérieuses que la première."

"Encore cela ne sera-t-il pas suffisant, car non seulement ces soixante trillions de gemmules, qui sont miraculeusement rassemblées dans l'oeuf, devront déterminer, chacune pour son compte, une cellule de l'organisme à venir, mais encore il faudra qu'elles soient distribuées dans l'oeuf de manière à *placer*, au cours de l'épigénèse, chaque cellule, avec ses caractères propres, là où cette cellule sera nécessaire pour la constitution de l'homme nouveau."

"Il ne faut pas oublier, en effet, qu'un homme n'est pas une agglomération *quelconque* de soixante trillions de cellules, mais un mécanisme coordonné où chaque cellule doit occuper une certaine place et non une autre."

Ainsi donc, ces soixante trillions de gemmules, rassemblées dans l'oeuf et distribuées d'une manière précise, ne sont en réalité qu'un déguisement de l'homunculus des ovistes. Peut-être n'avons-nous aucune raison de supposer que ces gemmules dessinent, par leur agglomération, cet homunculus invisible, mais du moins est-il certain qu'elles sont disposées d'une manière qui est en rapport avec la forme de l'homme à déterminer, puisque, en fait, chacune d'elles représente, non seulement une cellule de l'homme, mais *une cellule avec la place qu'elle occupe*."

"On voit combien est complexe ce système qui avait pour but de simplifier la question de l'hérédité; il est plus logique de considérer simplement l'oeuf comme ayant le

pouvoir de reproduire l'homme, que d'attribuer un pouvoir aussi mystérieux à soixante trillions de gemmules, auxquelles il faut occorder, en outre, une *vertu déterminative* qui a pour résultat de conduire chaque cellule à la place qu'elle doit occuper." (Pag. 224-226).

LE DANTEC continua afirmando que mesmo que o sistema das partículas representativas fôsse inteiramente aceitável, nem assim explicaria o problema da hereditariedade, pois que supõe êsse problema de ante-mão resolvido para cada um dos elementos constitutivos do homem. Mostra as relações do sistema com a teoria do homúnculo, salientando que enquanto esta última considera o homem representado inteiro no ôvo, aquêle o considera desarticuladamente representado pelas suas diferentes partes e conclui que há na teoria das partículas representativas falta de lógica, ou melhor, que aquela teoria dá explicações *puramente verbais*. (Pag. 226).

A teoria de DARWIN tem um ponto extremamente fraco, que consiste em reconhecer no organismo duas categorias de elementos vivendo e se multiplicando independentemente: as células e as gêmulas. Estas últimas, por conseguinte, deixam de ser a substância fundamental sem a qual a vida não seria possível, para se converterem numa substância acessória, cuja finalidade seria a de imprimir às células as características secundárias pelas quais elas se distinguem, sem contudo exercer qualquer influência nos fenômenos básicos de que a vida depende. Neste particular as gêmulas de DARWIN se afastam desvantajosamente das unidades fisiológicas de SPENCER. Se as células podem viver e multiplicar-se sem gêmulas e as gêmulas sem células, os problemas fundamentais da vida permanecem sem solução. Ademais, nem mesmo para caracterizar as células as gêmulas serviriam de modo universal, como seria de esperar da teoria, porquanto as células em estado nascente, isto é, aquelas que ainda não se diferenciaram, embora perfeitamente distintas e bem caracterizadas, nada devem às gêmulas.

Desde que seja necessário, faz DARWIN o seu sistema funcionar às avessas: as células imprimindo os seus caracteres às gêmulas. E' nisso que êle baseia a explicação da hereditariedade dos caracteres adquiridos, de que é partidário. Assim, uma célula que por influência de agentes estranhos adquire novas características, emite gêmulas modificadas que circularão pelo organismo e atingirão os órgãos reprodutores, de onde, em estado dormente, serão levadas pelos gâmetas ao ôvo, e, no orga-

nismo do descendente, ao alcançarem a célula correspondente àquela que lhes deu origem, nelas imprimirão os novos caracteres.

Segundo a teoria da Pangênese, uma afinidade especial existente entre as gêmulas dormentes promove a reunião delas nos órgãos reprodutores. Mas, se as gêmulas só saem da dormência pelo aparecimento das células nascentes, segue-se que elas não deveriam circular pelo organismo e sim se agregar, desde o início, naquelas partes que se destinam a formar os elementos da reprodução. E como as células nascentes vão surgindo numa ordem definida, apenas as gêmulas solicitadas de cada vez deveriam mover-se, orientadas para o ponto de atração.

Em face dos elementos da teoria, não há razão justificável para aquela circulação de gêmulas desgovernadas pelo corpo. Duas correntes bastariam: uma, dos agregados de gêmulas em estado dormente, para as células em estado nascente, e outra, das gêmulas expulsas das células em curso de formação, para os agregados de gêmulas dormentes. Mesmo assim, a teoria exige assunções inteiramente verbais. Seria preciso admitir que a atração que as células nascentes exercem sobre as gêmulas dormentes fôsse muito maior do que a que congrega estas últimas, o que se afigura pouco provável, dada a massa das gêmulas acumuladas. Mas a teoria de DARWIN é assim. Ou a gente aceita sem discussão tôdas as assunções e as cousas funcionam maravilhosamente, ou a gente reage e tudo desmorona.

Se qualquer fragmento do corpo de uma Planária regenera a Planária inteira, como compreender, à luz das "afinidades", que tôdas as sortes de gêmulas se encontrem ao mesmo tempo em tôdas as partes do organismo? Mas a teoria afirma que é assim, e acabou-se.

A teoria de DARWIN dá claramente a entender que as gêmulas só influem na histogênese, não desempenhando papel algum na morfogênese. A situação das células nascentes no tempo e no espaço e por conseguinte a realização de uma forma específica, independe das gêmulas. Estas sômente se responsabilizam pela diferenciação dos elementos anatômicos. Temos a impressão, que se as gêmulas não operassem, o organismo se constituiria do mesmo modo, só que tôdas as suas células seriam idênticas. Considerando o problema em bloco, teríamos, de conformidade com a teoria da Pangênese, duas hereditarie-

dades distintas: a hereditariedade da forma e a hereditariedade da estrutura, operando juntas, porém independentemente. Só esta última dependeria das gêmulas. Por aí se pode mais uma vez avaliar do artificialismo da teoria.

Quem estiver mais ou menos familiarizado com a obra de DARWIN custará para se convencer que a teoria da Pangênese tenha saído da mesma cabeça que produziu a "Origem das Espécies". É sabido que o grande naturalista inglês — um dos maiores de todos os tempos — sempre fundamentou a sua produção científica na mais rigorosa e profunda análise dos fatos. O cuidado na seleção dos exemplos e o escrúpulo exagerado na acumulação das provas quase fizeram-no perder a prioridade das suas concepções relativas à evolução, o que só não aconteceu em consequência da intervenção oportuna de amigos e da magnânima generosidade de WALLACE. Não fôsse o acaso ter-lhe pôsto nas mãos um manuscrito de WALLACE em que idéias perfeitamente idênticas às suas quanto à influência da seleção natural na formação das espécies vinham expostas numa estupefa síntese, talvez a sua obra capital nem chegasse a vir à luz, tal o volume das provas que pretendia ainda juntar. (Cf. PIZA 1937).

Pois, de um naturalista dessa envergadura foi que saiu a teoria da Pangênese das Gêmulas, tão superficial, tão pouco científica e tão ingênua. Pode-se asseverar que DARWIN prestou com ela um desserviço às ciências: inaugurou o método das assunções não fundamentadas e das explicações exclusivamente verbais, que o seu prestígio firmou e que os seus seguidores desenvolveram numa escala que ultrapassou a tôdas as espetativas.

DARWIN não tinha muita confiança na sua teoria. Depois de haver meditado sôbre diversas modalidades de hereditariedade, sôbre os efeitos do uso e do desuso dos órgãos e sôbre as diferentes formas de reprodução, sentiu a necessidade de uma hipótese que viesse estabelecer uma conexão lógica entre os fenômenos que constituíam o objeto de suas cogitações. Foi então que esboçou a teoria da Pangênese, com a qual pretendeu encerrar o seu livro sôbre os efeitos da domesticação. Pareceu-lhe temerária e grosseira a teoria. Entretanto, como não podia compreender certos fatos a não ser pela difusão das gêmulas pelo organismo, teve que reconhecer nela algum valor e resolveu porisso publicá-la, submetendo-a, antes, ao julgamento de HUXLEY. (F. DARWIN, 1888 — Vie et Correspondence de CH. DARWIN, v. II, pag. 339). Não sei qual tenha sido a resposta. Apenas deduzo, de uma carta de DARWIN a HUXLEY, que

êste lhe apontara as analogias entre as idéias contidas no seu manuscrito e as já publicadas por BUFFON, que aquêle desconhecia, desaconselhando a publicação. (Pag. 340). Havendo, porém, encontrado qualquer diferença entre a teoria de BUFFON e a sua, não pôde DARWIN resistir à tentação de dar publicidade às suas concepções, prometendo, porém, que o faria, com prudência e com uma grande humildade. (Pag. 341).

Em cartas dirigidas a GRAY e a HOOKER, DARWIN mostrava-se céptico. Entretanto, no fundo, êle tinha uma como que esperança no sucesso futuro de suas idéias. E' o que se depreende do seguinte tópico de uma carta a HOOKER :

"You will think me very self-sufficient when I declare that I feel *sure* if Pangenesis is now stillborn it will, thank God, at some future time reappear, begotten by some other father, and christened by some other name."

WARD (1943), ao transcrever as linhas acima citadas, acrescenta: "O vocábulo "genes" atualmente usado pelos estudantes de hereditariedade, é a segunda sílaba do nome da hipótese de Darwin." (Pag. 350).

DARWIN tinha razão. A sua profecia confirmou-se integralmente. Com outros patronos e outros nomes, a teoria da Pangênese evoluiu e, apesar dos seus inúmeros defeitos, chegou aos nossos dias, constituindo hoje a teoria do gen corpuscular.

TEORIA DO IDIOPLASMA E DAS MICELAS NAGELI (1884) (*)

Enquanto DARWIN expôs tôda a sua teoria da Pangênese em um único capítulo de cêrca de 50 páginas de um livro em dois volumes (1868), para se ter uma idéia completa da teoria de NAGELI precisa-se pelo menos os sete primeiros capítulos (425 páginas) de volumosa obra, o que torna muito difícil preparar um resumo suficientemente claro do pensamento do célebre botânico alemão. Entretanto, a parte pròpriamente estrutural da teoria do Idioplasma, isto é, a referente à natureza das partículas representativas e ao funcionamento geral do sistema por elas constituído, aliás a única que nos interessa, poderá ser tratada em limitado número de páginas.

A primeira vista parece que a teoria de NAGELI difere profundamente da de DARWIN. Porém, na realidade, o que se observa, é uma grande semelhança, pelo menos no que se refere às partes essenciais de uma e de outra.

Em substituição às gêmulas, creou NAGELI as *micelas*. Porém, enquanto as gêmulas de DARWIN são livres e circulam incessantemente pelo organismo, cada uma das quais se responsabilizando diretamente pela produção de um dos caracteres do corpo, as micelas de NAGELI são reunidas em agregados estacionários, alguns dos quais se ramificam pelo corpo todo, passando, sem interrupção, de célula em célula, para, associados, imprimir-lhes os caracteres.

Vejamos como NAGELI dispõe as suas micelas de sorte que elas possam alcançar tôdas as partes do organismo. Antes, porém, procuremos compreender a origem daquelas unidades.

Parece evidente, que ao imaginar o modo de formação das partículas representativas do seu sistema, inspirou-se NAGELI em SPENCER. Foi na cristalização que êle buscou os fundamentos teóricos do sistema corpuscular que idealizou. E embora não fale em polaridade, esta fôrça atrativa e orientadora de micelas e de agregados micelares, opera no seu sistema tal como no sistema de SPENCER.

A princípio imaginou NAGELI substâncias albuminóides originando-se no seio de um líquido aquoso, no qual, por serem insolúveis, precipitavam-se na forma de minúsculos agregados, os quais constituíam as micelas. Estas ficavam separadas umas das outras por uma camada envolvente de água de cristalização,

(*) Onde se lê NAGELI, leia-se Nägeli.

cuja espessura seria no mínimo a espessura de uma molécula. A matéria assim estruturada, deu NAGELI o nome de *protoplasma primitivo*. Variando, acima do limite estabelecido, a espessura da camada de água que envolve as micelas, a densidade do protoplasma primitivo poderá aumentar ou diminuir, sendo, naturalmente, máxima, quando a película envolvente corresponder à espessura de uma única ordem de moléculas. Ao se originar uma micela ao lado de outra já formada, pode acontecer que a água de cristalização de ambas se fusione numa só camada, a qual envolverá as duas micelas em contato.

E' dêsse modo que se formam, a par de micelas simples, micelas múltiplas ou agregados micelares contidos num envólucro comum.

Um agregado micelar não pode crescer indefinidamente. A aderência das micelas à camada de água envolvente aumentando com o crescimento do grupo, chega um ponto em que qualquer novo acréscimo de unidades se torna impossível, cessando então o crescimento. Não obstante, êsses agregados se desfazem com relativa facilidade. Um choque ou qualquer outra causa que viesse promover a agitação do meio, poderia fragmentar um agregado de micelas. Os fragmentos resultantes, seja qual fôr o seu número ou o seu volume, poderão crescer o quanto o permitirem as condições do meio, ficando, porém, sujeitos às mesmas causas de desagregação.

O protoplasma primitivo não chega a se constituir em massa de densidade homogênea. Nêle ficam sempre alguns espaços maiores ou menores ocupados pela substância na qual se formaram as micelas. Além disso, água de embebição poderá penetrar-lhe a substância até transformá-la numa sorte de *solução miceliana*, na qual as micelas, simples ou múltiplas, se encontram distanciadas entre si. A perda de água faria a solução miceliana voltar ao estado de maior densidade.

As micelas presentes no protoplasma primitivo não tinham nenhuma orientação definida. Ao jôgo das forças moleculares em ação entre elas, distribuíam-se irregularmente, formando aqui ou ali, grupos mais ou menos concentrados. Assim, nada de ordenado havia na massa constituída por partículas sólidas suspensas num meio líquido, que permitisse reconhecer qualquer diferenciação. Isso durou até que, por acaso, isto é, em consequência de causas imprevisíveis, micelas mais concentradas em certos pontos dispuzeram-se numa certa ordem. Novas micelas que se formassem ao contato daqueles grupos ordenados, nêles se arranjavam segundo a mesma orientação e dêsse modo, dentro em pouco, as forças operantes nos grupos, estrei-

tando cada vez mais a união de seus componentes, criaram no protoplasma primitivo a primeira diferenciação. Este se mostrava agora constituído por duas partes distintas: uma, bem mais densa, formada pelas micelas orientadas e outra, flúida, na qual as micelas permaneciam na mesma desordem de antes. À primeira, deu NAGELI a denominação de *idioplasma*, passando a chamar a segunda de *plasma nutritivo*.

Dispostos sem qualquer ordem, os agregados de micelas orientadas foram-se distendendo e alcançando os outros agregados, com os quais se uniam, dando origem a uma espécie de retículo de malhas irregulares que prendiam a substância mais flúida formada pelas micelas não orientadas, isto é, pelo plasma nutritivo. Este, pela sua maior fluidez, oferece condições físicas mais adequadas à deposição das novas micelas que se forem formando e desse modo cresce mais rapidamente que o idioplasma. Crescendo nas malhas que o contêm, o plasma nutritivo exerce uma distensão no retículo, cuja substância vai tomando a forma de um cordão cada vez mais longo e mais fino. Pequenos grupos de micelas que se destacam, segundo um ângulo qualquer, da periferia dos cordões que se distendem, crescem, encontram-se com outros que se constituíram da mesma maneira e formam, nas malhas primitivas, um retículo mais e mais delicado.

Aí temos, em síntese, a estruturação da matéria viva, tal como a concebe NAGELI. Tôdas as células do organismo contêm as duas substâncias em qualquer de suas partes. Passando de célula a célula através minúsculos poros de suas paredes; o retículo idioplasmático, sempre contínuo, se vai distendendo, à medida que o organismo se desenvolve, de tal sorte, que se pudessemos reduzir um animal ao seu idioplasma, este lhe reproduziria detalhadamente a forma num arcabouço reticulado extremamente complexo.

O idioplasma é a substância hereditária do sistema de NAGELI. À semelhança das gêmulas de DARWIN, é ele que imprime às células do corpo todos os caracteres que elas devem exhibir. Mas, como muitos organismos podem ser propagados por meio de fragmentos de qualquer parte do corpo, torna-se necessário que as células dessas partes, bem como as células das gemas e os gâmetas, possuam um idioplasma completo, representando tôdas as possibilidades estruturais e funcionais da espécie. Em outras palavras, o idioplasma, em qualquer parte do corpo, deve conter tôdas as sortes existentes de micelas, sem o que, um fragmento de hidra não seria capaz de regenerar a

hidra tôda ou um pedaço de fôlha de begônia não poderia reproduzir a planta inteira.

No sistema de DARWIN, circulando as gêmulas livremente pelo corpo, bastaram dois vocábulos adequados para levá-las às partes do organismo que deveriam ocupar: atração e afinidade. Mas, desde que se constatou que nas condições da teoria da Pangênese não pode existir nem afinidade entre as gêmulas dormentes, nem atração específica por parte das células em estado nascente com relação a determinadas sortes de gêmulas, os têrmos, apesar de bem escolhidos, perderam a significação e as cousas continuaram sem explicação.

O engenho de NAGELI, não menor que o de DARWIN, buscou a solução num idioplasma fibrilar profusamente reticulado, distribuído, sem solução de continuidade, pelo organismo inteiro. Já não é mais necessário recorrer à atração ou à afinidade, para pôr nas mais ínfimas e recônditas partes do corpo, a substância ativa que deve diferenciá-las e caracterizá-las. Essa substância vai crescendo com o próprio corpo e, passando de célula em célula, se vai tecendo na teia maravilhosa que tudo deve envolver. Também, a colocação de um potencial hereditário completo nas mais diversas partes do corpo, tal como os fatos exigem — dificuldade que a teoria da Pangênese das Gêmulas não soube vencer — não constituiu problema sério para a arguta inteligência de NAGELI. Dotado de poderosa e fértil imaginação, foi o sábio germânico reunindo os fios do seu retículo idioplasmático em feixes e os feixes em cordões. Estes cordões de feixes de fios é que vieram fazer entender, da maneira a mais simples possível, a completa equivalência de tôdas as células do corpo, no tocante à sua potencialidade hereditária.

Analisemos o idioplasma da maneira concebida por NAGELI. Sabemos que êle forma um retículo, cujas malhas tomam integralmente o organismo. Qualquer célula do corpo possui no citoplasma, no núcleo, na parede, onde quer que seja, a parte que lhe cabe do imenso e complicado retículo. Colhamos, pois, ao acaso, na pele, no cérebro ou no músculo, um segmento qualquer do onipotente retículo e examinemos a sua estrutura. Consta êle de um feixe de micelas. De micelas de todos os tipos necessários para caracterizar o organismo. As micelas de cada tipo estão arrançadas numa série contínua, formando diferentes fios dispostos paralelamente. Nenhum tipo de micelas, considerado isoladamente, seria capaz de determinar qualquer caráter do organismo, por mais simples que fôsse êsse caráter. Para isso seria necessário que vários fios distintos formassem

um conjunto tal, que as suas fôrças moleculares pudessem agir em combinação. Esses grupos sinérgicos ou feixes diferentes de micelas seriam tantos, quantos fôssem os caracteres elementares do organismo.

De nada valeria discutir aqui o verdadeiro significado dado por NAGEL à aquilo que êle chamou de caráter elementar. Do ponto de vista morfológico, os caracteres elementares não têm nenhuma significação precisa, uma vez que as particularidades que servem para distinguir as espécies, os indivíduos, os órgãos, os tecidos ou as células, consideradas separadamente, sempre se deixam decompor em particularidades cada vez menores, sem que jamais se chegue a qualquer cousa que se possa considerar como verdadeiramente elementar. O conceito de caráter é um conceito arbitrário, que varia com as circunstâncias. Qualquer caráter pode ser considerado como elementar, desde que êle represente um elemento, e sòmente um, de distinção do organismo, embora em situação diferente êsse mesmo caráter se decomponha em dois ou mais caracteres distintos, que passarão a ser considerados como elementares. Por exemplo, a simples presença de chifres num animal pode valer como um caráter elementar, que serve para distinguí-lo de outro animal desprovido daquelas armas. Porém, se os dois animais possuírem chifres, o caráter "chifres" poderá ser decomposto em caracteres menores, tais como tamanho, forma e côr, cada um dos quais passará então a representar um caráter elementar.

Como qualquer caráter depende, para manifestar-se, de um número indeterminado de fatores intrínsecos e como cada um dêsses fatores pode, por seu turno, ser considerado como um caráter, temos que nunca conseguiremos chegar ao caráter realmente elementar. Consideremos, por exemplo, a côr de um órgão. Essa côr depende da presença de um determinado pigmento, o qual, por sua vez, está na dependência de um cromógeno e de uma ênzima específica resultante da atuação de uma quínase sôbre uma pró-ênzima, em um meio de reação ácida, condicionada pela presença de iões de hidrogênio resultantes da decomposição de uma determinada substância por uma outra ênzima específica, a qual, por seu turno... E assim, indefinidamente, sem jamais se alcançar a etapa inicial.

Voltemos agora ao sistema NAGELIANO.

O organismo é um complexo. As suas características dependem de um elevado número de estruturas, as quais, por sua vez, estão na dependência de outras. Embora não se possam reconhecer os elementos últimos de cuja associação depende um determinado caráter, pode-se, contudo, conceber a sua existên-

cia. Foi o que fez NAGELI. Concebeu que êsses elementos, a que chamou caracteres elementares, são "aquilo" que cada feixe de micelas determina no organismo. Da ação combinada de um número de feixes de micelas, variável segundo os casos, resultariam os caracteres maiores, tanto mais complexos quanto mais elevado fôsse o número de feixes que entrassem em colaboração.

Um exemplo muito sugestivo, faz compreender o pensamento do autor.

Cada feixe de micelas responsável por um caráter elementar seria como uma das cordas de um piano. Assim como no piano, tôdas as vezes que uma dada corda entra em vibração, produz a mesma nota musical, também no organismo, sempre que um determinado feixe miceliano se põe em atividade, o mesmo caráter elementar se manifesta. Duas ou mais cordas tangidas ao mesmo tempo produzem um som complexo, assim como dois ou mais feixes de micelas funcionando em sinergia determinam caracteres complexos, que diferem entre si de conformidade com os feixes envolvidos no fenômeno.

Vemos daí, que a idéia de NAGELI, de pôr diferentes feixes de micelas em sinergia para produzir caracteres de todos os graus de complexidade, visa diminuir o número dos elementos necessários para caracterizar o organismo. De fato, com uma quantidade relativamente reduzida de feixes, que podem entrar nas mais variadas combinações, pretendeu-se resolver o problema do espaço ocupado pela substância hereditária.

Não nos esqueçamos de que a estrutura do idioplasma que acabamos de descrever — idioplasma constituído por feixes de micelas responsáveis pelos caracteres elementares, capazes de entrar nas mais variadas combinações sinérgicas para determinar os caracteres complexos — é aquela que se encontra num segmento da rede idioplasmática colhido ao acaso no organismo. Por conseguinte, onde quer que façamos um corte transversal no cordão da substância hereditária que passa de célula a célula sem nenhuma solução de continuidade, aí encontraremos os mesmos feixes de micelas.

Resta-nos agora examinar como pôde NAGELI pôr em funcionamento o intrincado sistema que idealizou.

Muito simplesmente. A matéria que constitui o organismo consta de duas partes distintas. Temos, de um lado, o idioplasma ou substância determinadora dos caracteres e, de outro, tudo o que não fôr idioplasma. Por conseguinte, nada mais fácil: a substância idioplasmática, cuja estrutura se mantém através das gerações, exerce a sua função diretamente na subs-

tância restante. Invadindo diferentes partes da célula, o idioplasma assume o comando de tôdas as atividades, controlando as reações químicas, ordenando os elementos figurados, promovendo a diferenciação de estruturas e criando a especialização funcional.

Tôdas as particularidades estruturais e funcionais de um órgão, de um tecido ou de uma célula, lhes são dadas pelo idioplasma. E' o idioplasma que promove, aqui, a formação de células epiteliais, ali, de células musculares, acolá, de células nervosas. Vemos, por conseguinte, que o idioplasma funciona exatamente como as gêmulas de DARWIN, os feixes de micelas trabalhando no organismo da mesma maneira que aquelas.

Parece que chegámos a um beco sem saída. Tendo os cordões idioplasmáticos a mesma estrutura ao longo de tôda a sua extensão, isto é, sendo constituídos em qualquer parte do corpo pelos mesmos feixes de micelas incumbidas da determinação dos caracteres elementares e capazes de se associar diferentemente para a produção dos caracteres maiores, como poderão êles promover aqui a formação de uma fôlha, ali de uma raiz, acolá de uma pétala, de uma antera ou de um carpelo? Através de que maravilhoso mecanismo poderia um cordão de substância hereditária potencialmente idêntico em todos os seus pontos, realizar a diferenciação histológica, criando, numa parte nervos, noutra epitêlio, noutra músculo, ossos ou glândulas?

De maneira muito simples. Embora tendo a mesma constituição em todo o seu comprimento, o cordão idioplasmático funciona diferentemente nas diversas partes do organismo. Aqui, uns tantos feixes trabalham, enquanto uns tantos repousam; ali, feixes que se achavam inativos, entram em função, ao mesmo tempo que outros vão passando para a inatividade. Se, pois, acompanharmos um determinado feixe de micelas no seu longo e complicado percurso, vamos constatar que êle se apresenta formado por uma série contínua de segmentos ativos e inativos, de extensão variável, que se alternam de maneira irregular. Às vezes, um determinado feixe pode mostrar-se ativo, praticamente, em tôdas as partes do corpo. Isso acontece, por exemplo, com todos aquêles que entram em sinergia para produzir a celulose da parede das células de uma planta superior, outras vezes é ativo numa parte relativamente grande do corpo e inativo nas partes restantes. E' o que se passa com os feixes envolvidos na produção da quitina que recobre o tegumento dos insetos ou que dão formação às escamas dos peixes, às penas das aves ou aos pêlos dos mamíferos; noutras, final-

mente, os segmentos ativos são muito limitados, como se verifica na caracterização de áreas muito restritas. Assim, podemos dizer, que segmentos ativos nas raízes, não o são nem nas folhas, nem nas flores; os que determinam músculos se acham em repouso nos nervos e nos ossos; os que trabalham no olho, não trabalham nas asas e assim por diante.

Qual seria, então, a causa, que faz com que um feixe de micelas que percorre o organismo todo, entre em atividade ou em repouso, nesta ou naquela parte do corpo?

A essa pergunta, aparentemente tão difícil, dá NAGELI pronta e singela resposta: Conforme a parte do corpo considerada, os feixes de micelas crescem mais ou menos rapidamente. Aquêles, cujo comprimento vai aumentando pela intercalação de novas micelas, são, evidentemente, os que se encontram em atividade nas partes consideradas. Os inativos, que não estão incorporando micelas e por conseguinte não se encontram em crescimento, são forçados a se distender como se fôsem fios elásticos e dêsse modo vão entrando num estado crescente de tensão, o que lhes vai conferindo uma excitabilidade cada vez maior. Eis que, em determinado momento, aquêle feixe em crescimento vai parando de crescer, a sua atividade vai diminuindo e êle vai, cada vez mais, entrando para o repouso. Enquanto isso, o mais tenso, mais sensível ou mais excitável dos feixes passivamente distendidos por aquêle que se alongava, inicia o crescimento e com isso a atividade.

Mas, quais seriam as razões que promovem o crescimento e portanto a atividade dêste ou daquele feixe, nesta ou naquela situação? Ou, em têrmos simbólicos: por que motivo, na situação X é o feixe b que cresce e se torna ativo e não o feixe a ou c , que permanecem em repouso? Porque, nas circunstâncias Y é o feixe c que trabalha, enquanto a e b repousam?

Nada mais simples. No organismo criam-se situações que se sucedem numa ordem definida, cada uma das quais está relacionada com um ou mais feixes predestinados, de sorte que, no momento exato em que certo feixe deveria deixar o repouso, nesse momento mesmo estabelece-se para êle a situação requerida para o desempenho da sua função.

Essa extraordinária coordenação de acontecimentos, em que um meio adequado, reunindo todos os requisitos exigidos para que um feixe de micelas entre em atividade, se forma numa determinada área do organismo, digamos, numa célula, exatamente no momento requerido pelo estado de tensão ou de sensibilidade daquele feixe, é uma consequência natural da evolução dos seres organizados. Desde que os seres vivos espontâ-

neamente se constituíram, até os nossos dias, as leis que regem os fenômenos da vida outra coisa não têm feito, senão dispor os feixes micelianos na ordem exata de sua entrada em ação. A ontogenia vai oferecendo ao cordão de micelas que vai crescendo, no ritmo requerido, a seriação dos meios necessários, tal como foi estabelecido pela filogenia através dos tempos. Cada célula surge no organismo que se desenvolve, exatamente ao tempo em que os feixes que nela devem operar precisam entrar em ação.

Hereditariedade — Um idioplasma totipotente encontrando-se em tôdas as partes do corpo, compreende-se fãcilmente que os órgãos das plantas ou dos animais, incumbidos da propagação da espécie, possam reproduzir os caracteres dos indivíduos de que provieram. Mas, como os indivíduos que se unem na reprodução sexuada diferem muitas vezes por particularidades hereditárias não raro muito acentuadas, torna-se necessário esclarecer o comportamento do idioplasma dos pais na preparação das características do filho.

Como se sabe da observação, os filhos, ora se parecem mais com um dos pais do que com o outro, ora exibem um aspecto francamente intermediário. O óvo, possuindo em potencial tôdas as possibilidades morfogênicas de ambos os genitores, veiculadas pelos gâmetas respectivos e reunidas pela fecundação, produzirá um indivíduo cujos caracteres dependerão do comportamento dos dois idioplasmas em confronto.

Vejamos o que se passa, na opinião de NAGELI.

Teremos, em primeiro lugar, que considerar a questão sob o ponto de vista físico. Recebendo cada indivíduo dois idioplasmas distintos, um do pai e outro da mãe, um processo deve existir, segundo o qual, êsses dois idioplasmas se organizem naquele cordão único, que vai crescendo e alcançando tôdas as células do corpo.

A primeira coisa que acontece é uma atração entre os dois cordões, em consequência da qual êles se aproximam e se dispõem um ao lado do outro. Isso feito, devem os dois cordões micelianos, um de origem paterna e outro de origem materna, fundirem-se, de algum modo, num cordão único, que seria aquêle, tantas vezes referido, que cresce com o organismo, ramificando-se e invadindo tôdas as células. Uma perfeita fusão dos dois cordões que se encontram lado a lado, seria realizada se êsses cordões se dissociassem até a completa libertação de todos os fios micelares e se os fios homólogos se juntassem em fios mistos, os quais, a seguir, se reorganizariam em feixes correspon-

dentes àqueles que entram na constituição do idioplasma da espécie. Mas, seria muito pouco provável, em virtude da multiplicidade das forças em jôgo, que os fios de micelas, da vez libertos, conseguissem de novo se arranjar naquela mesma ordem de antes. Entretanto, se um dos cordões não se desagregasse, êsse poderia orientar as micelas livres do outro cordão. Por isso, estabeleceu NAGELI, que unicamente o cordão trazido pelo espermatozôide se desmancharia, enquanto o cordão do óvulo, apenas afrouxando a união entre os seus elementos, permitiria a intercalação dos fios desagregados de micelas do outro gâmeta.

Os filamentos micelares do macho, pois, passando entre os filamentos provenientes da fêmea, buscariam, no cordão que se manteve íntegro, o lugar exato que deveriam ocupar. Êsse lugar seria ao lado do filamento correspondente. Isso daria, naturalmente, origem, a um cordão miceliano único, porém duas vezes mais espêsso, no qual as filas homólogas de micelas se encontrariam associadas. Entretanto, dentro em pouco, a fusão dos filamentos homólogos faria com que o cordão idioplasmático readquirisse a sua espessura normal.

Se os fios micelares que se parearem para a fusão tiverem tamanhos diferentes, o mais longo perderá algumas micelas para o plasma nutritivo, até igualar-se ao mais curto.

Da página 220 à página 230 de sua volumosa memória, faz NAGELI tremenda ginástica cerebral, para dar conta da fusão das substâncias hereditárias dos dois pais. Como êstes podem diferir mais ou menos de conformidade com a raça, diversos casos são apresentados como podendo se dar.

Acontece, de conformidade com as circunstâncias, que as micelas pertencentes a fios homólogos se intercalam numa perfeita e regular alternância. Nesse caso, quando o filamento resultante, agora de dupla extensão, iniciar o seu crescimento pela adjunção de novas micelas, estas, sob a influência das vizinhas, adquirem propriedades intermediárias. E como durante o desenvolvimento o número das novas micelas passa a sobrepujar enormemente o das micelas iniciais, dentro de algum tempo o filamento miceliano pode ser considerado como possuindo em todos os seus pontos faculdades intermediárias em relação aos filamentos que lhe deram origem.

Outras vezes, em virtude de uma certa incompatibilidade entre os fios homólogos, tal como aconteceria no cruzamento de raças mais ou menos afastadas, as micelas, não podendo intercalar-se como no caso precedente, os fios por elas formados permanecem lado a lado. Porém, como é necessário que êstes

fios igualemente o comprimento daqueles que se tornaram duplos pela intercalação de suas micelas, cada um dos fios justapostos cresce pela incorporação de micelas do tipo respectivo ou então pela reunião das micelas pertencentes a dois fios vizinhos do mesmo feixe e do mesmo pai. Nessas condições, o feixe de micelas aumenta de espessura.

A associação material dos fios de micelas não é a única possibilidade de unificação do idioplasma. Os filamentos micelares podem agir uns sobre os outros por intermédio das forças moleculares que lhes são inerentes. Por exemplo, uma fila de micelas paternas, colocada ao lado da fila materna correspondente, poderá contribuir para que tôdas as novas micelas acrescentadas a esta última, tenham caracteres intermediários. Depois de um certo tempo, a fila paterna começa a enfraquecer-se e desaparece, convertendo-se em plasma nutritivo. Pode também acontecer que as duas filas homólogas permaneçam lado a lado, modificando-se reciprocamente. Ou então, entre duas filas justapostas constitui-se uma fila de elementos novos, que, recebendo a influência de ambas, adquire caracteres mistos, depois do que as filhas originárias desaparecem.

A imaginação de NAGELI vai além, concebendo outras modalidades de influência de micelas sobre micelas.

De posse de um tal sistema, cuidadosamente elaborado para vencer tôdas as dificuldades e solucionar todos os imprevistos, fenômeno algum ficará sem explicação. A teoria funciona maravilhosamente, quer quando busca esclarecer os múltiplos aspectos da hereditariedade ou da evolução, quer quando procura dar conta de ocorrências biológicas individuais.

Crítica.

Vimos que DARWIN foi obrigado a fazer um certo número de suposições para poder pôr a sua teoria em funcionamento. Esse método de assumir que um fenômeno se passa de uma certa maneira, sem que se tenha a menor indicação a respeito e sem que se conheça qualquer coisa que se possa invocar em abono da suposição, pode ser tudo, menos científico. E' o método das afirmações gratuitas, que tudo pode explicar, mas que na realidade, nada, absolutamente, esclarece. E o que se torna verdadeiramente notável, é que esse modo de construir teorias sem qualquer fundamento, verdadeiros amontoados de hipóteses sem nenhuma probabilidade de êxito, foi usado por verdadeiros expoentes do saber, habituados ao exame detalhado dos fatos e aos rigores do método científico.

NAGELI, como nenhum outro, usou e abusou do método das afirmações não fundamentadas. Da sua teoria, nada se salva, a não ser o engenho e a arte. Concebe e descreve como se estivesse presenciando o desenrolar dos fenômenos, dando um cunho de plausibilidade a tôdas as afirmações. Já ao descrever a formação do idioplasma a partir das micelas que desordenadamente se precipitam e que depois se orientam em grupos que se unem numa espécie de retículo, o qual mais tarde se distende em consequência da pressão exercida pelo aumento da substância contida em suas malhas, está NAGELI fazendo hipóteses sôbre hipóteses. E no entanto êle fala, como se as cousas se passassem realmente.

NAGELI cria uma biologia *sui generis*, que é a biologia da matéria bruta. Em todo o complicado sistema do idioplasma, não se percebe o momento em que a matéria bruta se converte em viva e nem mesmo se fica sabendo se essa conversão se dá.

Moléculas protéicas, sendo insolúveis na água em que se encontram suspensas, precipitam-se em grumos e êsses grumos constituem as micelas. Há, envolvendo cada micela, uma camada de água de cristalização, de espessura maior ou menor. Se novas micelas se constituírem ao lado das já formadas, pode se dar a fusão das camadas de água, ficando elas envolvidas numa camada comum, crescendo dessa maneira. Fatores extrínsecos agindo sôbre o meio em que se encontram os agregados micelares, podem fragmentá-los em agregados menores, que se tornam independentes e que podem ou não, de novo se reunir. A êsse conjunto de micelas simples ou múltiplas, dispostas sem qualquer ordem no seio do líquido em que se formaram, deu NAGELI a denominação extremamente imprópria de "protoplasma primitivo", em franco desacôrdo com o conceito de protoplasma firmado desde os albores da teoria celular. De fato, o líquido micelar de NAGELI, com tôdas as propriedades da matéria bruta e sem nenhuma característica da substância viva, não merece a denominação de protoplasma, mesmo que primitivo. Essa denominação deve ser reservada à substância dotada de propriedades vitais e não deve ser empregada para designar uma matéria qualquer.

Eis senão quando, ao jôgo espontâneo e casual das fôrças inerentes à matéria, algumas micelas se orientam e assim estabelecem a primeira diferenciação: as micelas orientadas passam a constituir o idioplasma e as não orientadas o plasma nutritivo. Dêsse momento em diante, a matéria é considerada viva. Porém, o é, arbitrariamente, injustificadamente. E' viva, simplesmente porque NAGELI assim a considera, muito embo-

ra ela não haja adquirido qualquer propriedade nova que permitisse distinguí-la daquilo que até então não passava de matéria bruta. A simples orientação de algumas micelas sob a atuação de forças meramente físicas, não basta, evidentemente, para criar a vida. De mais a mais, somente as micelas orientadas constituem a substância hereditária, nenhum papel se reservando a tôdas as outras. E no entanto, orientadas ou não, as micelas em nada diferem entre si, quer quanto à composição química, quer quanto ao modo de formação, podendo as orientadas perder a qualquer momento a orientação e passar para o plasma nutritivo e as não orientadas se orientar e entrar para o idioplasma. Se as micelas do idioplasma podem entrar em sinergia, mesmo à distância, para produzir os caracteres do organismo, porque recusar êsse papel às micelas do plasma nutritivo? O certo é, que NAGELI recusa essa co-participação. Recusa simplesmente, sem apontar as razões para fazê-lo.

O comportamento dos fios micelares dos progenitores, que a fertilização reúne no zigote, é inteiramente arbitrário, fruto exclusivo de uma vigorosa imaginação que brinca com as idéias. Só mesmo por meio de um verdadeiro malabarismo intelectual, consegue NAGELI fazer os feixes de micelas maternas se afrouxarem para a penetração dos fios micelares de origem paterna, que, desagregados, buscam os seus homólogos e com êles se fundem, acabando, uns e outros, por imprimir às novas micelas faculdades hereditárias intermediárias, e tudo isso por processos que só funcionam no pensamento do autor.

Para nos convencermos de que o idioplasma não possui as condições necessárias para preencher as funções que lhe atribui NAGELI, basta acompanhar DELAGE (1903) na judiciosa crítica que faz da teoria do célebre botânico.

Sigâmo-lo, pois.

Os cordões idioplasmáticos responsáveis pela produção dos caracteres elementares do organismo, são perfeitamente idênticos ao longo de tôda a sua extensão. No entanto, fazem caracteres diferentes aparecer exatamente no momento e no lugar em que devem manifestar-se, e isso porque precisamente naquele lugar entram em atividade, mantendo-se em repouso em qualquer outra circunstância de tempo e de espaço.

“Ora — escreve DELAGE — eu encontro uma dificuldade muito grande para compreender a causa dêsse estado de repouso e de atividade, variando em cada ponto do seu comprimento de conformidade com o tempo e com o lugar. NAGELI a explica primeiro pela tração exercida

pelos feixes em via de crescimento, sôbre os feixes passivos mais bem dispostos para receber-lhe os efeitos. Mas o crescimento dos feixes não se faz senão proporcionalmente ao crescimento dos órgãos. Em um animal adulto, no qual nada mais se encontra em crescimento, as numerosas funções que se realizam ainda, não podem, pois, repousar sôbre o alongamento dos feixes. De outro lado, uma vez que a secção transversal dos cordões é idêntica por tôda parte, os feixes mais bem dispostos para sofrer a influência das trações exercidas por um dado feixe ativo, são os mesmos em todos os níveis, resultando daí que um mesmo caráter, ao se desenvolver, fará desenvolver depois dêle, a mesma série de caracteres por tôda parte."

"Aliás, o próprio NAGELI reconhece que o alongamento do feixe é mais um efeito que uma causa e que a causa verdadeira é a *excitabilidade*. Mas se um feixe é, em um ponto, mais excitável que os vizinhos e por essa razão se torna ativo, o mesmo deve acontecer em todos os outros pontos, pois que os cordões micelianos são idênticos em todo o seu comprimento. Se, numa flor, as pétalas se tornam vermelhas, é porque os feixes que determinam essa côr são mais excitáveis do que os que determinam qualquer outra. Como pode então acontecer que os estames e o pistilo sejam amarelos ou brancos? Isso não poderia provir senão da ação diferente das condições externas em dois lugares diferentes. Ora, NAGELI lhes recusa tôda influência sôbre essa sorte de caracteres."

"As diferenças de estado (de latência ou de atividade) de um mesmo feixe em diferentes pontos do seu comprimento não provêm portanto nem das tensões devidas ao crescimento, nem das condições ambientes. Elas não podem pois ter outra causa senão as diferenças de excitabilidade nos diferentes níveis. Mas essas diferenças devem necessariamente ter por base uma **particularidade qualquer** na constituição físico-química, sem o que elas seriam propriedades sem substrato, isto é, efeitos sem causa. E se um mesmo feixe apresenta diferenças dessa ordem nos seus diversos pontos, êle não é mais idêntico a si próprio em todo o seu comprimento."

"Não se pode escapar dêsse dilema."

“Os estados de latência ou de atividade só podem depender das condições exteriores, do estado de distensão dos feixes ou da sua excitabilidade. Ora, NAGELI recusa às condições ambientes qualquer influência desse gênero; demonstrámos e êle concorda (ver pa. 640) que os estados de tensão não seriam a causa real; por conseguinte, essa causa é a excitabilidade, propriedade interna que não poderá existir sem possuir uma base idioplasmática.”

“Essa objeção desmorona todo o sistema.”

“Primeiramente, a hereditariedade não mais é explicada, porque, se os feixes têm diferenças de condições no seu comprimento, um segmento qualquer, em particular o segmento contido nos elementos sexuais, não mais pode resumir tôda a sua constituição. E reaparece inteiramente a dificuldade de explicar como possam os inumeráveis caracteres hereditários ser representados no pequeno volume daqueles elementos.”

“A explicação da ontogênese, que não é, em suma, se não a determinação de uma série de caracteres sucessivos no tempo e no espaço, vê-se também anulada. NAGELI afirma, que nos produtos sexuais, os feixes se encontram todos no estado de repouso e para explicar a sucessão variada dos estados de repouso e de atividade nos diferentes momentos da ontogênese e nos diversos pontos do comprimento dos feixes, declara que êstes são constituídos de tal sorte, que a sucessão desses estados deve se reproduzir necessariamente na ordem desejada. Mas isso não é uma explicação. Trata-se de saber como um simples agregado pode conter em si uma potencialidade tão complexa e tão precisa em detalhes tão numerosos e tão afastados..” (Pag. 669-670).

Depois de outras considerações que provam à saciedade a inoperância da teoria de NAGELI, conclui DELAGE :

“E’ a teoria tôda que se escangalha porque ela tem por base hipóteses não só inverossímeis, mas em contradição com os princípios fundamentais da ciência positiva.”

"NAGELI acreditou que simplificava o problema substituindo um número imenso de fatores materiais complexos por diferenças nos estados dinâmicos de um pequeno número de fatores materiais elementares. Ele não viu que essas diferenças não podiam existir sem um substrato físico e que a introdução desse substrato destruía todas as vantagens da sua concepção." (Pag. 673).

E' deveras para lamentar que NAGELI, que tanto abusou das hipóteses, formulando-as, sem o menor espírito crítico, umas após outras, à medida que as dificuldades iam surgindo, não tivesse elaborado apenas mais uma, altamente plausível, que, na minha opinião, teria salvo a parte mais interessante da teoria. Essa seria a hipótese de que a substância não idioplasmática, ou seja, o plasma nutritivo, em consequência, provavelmente, de uma repartição diferencial de pelo menos alguns de seus elementos, fôsse diferente nas diversas partes do corpo. Assim, o mesmo cordão de idioplasma, sem jamais entrar em repouso, iria funcionando diferentemente, de conformidade com os meios celulares que fôsse sucessivamente atravessando...

Mas, infelizmente, essa hipótese não ocorreu à cabeça por tantos títulos privilegiada de NAGELI.

TEORIA DA PANGÊNESE INTRACELULAR

DE VRIES (1889)

A teoria de DE VRIES não encerra nenhum elemento verdadeiramente novo. É uma simples modificação da teoria de DARWIN, no sentido de um aperfeiçoamento. O notável botânico holandês considera simplesmente genial a idéia das gêmulas com as quais deu DARWIN uma base material à explicação, antes abstrata, dos mais importantes fenômenos biológicos. Achando, porém, inadequada a denominação, substituiu-a por “pângenes”.

De outro lado, aceitando DE VRIES as conclusões de WEISMANN, inteiramente contrárias à hereditariedade dos caracteres adquiridos, procurou desembaraçar a teoria de DARWIN, daquilo que sem dúvida constituía o seu maior defeito, isto é, da circulação das gêmulas pelo organismo. Foi, evidentemente, para enviar às células uma representação objetiva das modificações operadas no corpo das plantas ou dos animais, que DARWIN pôs as suas gêmulas em circulação. E se esta não constituiu a razão exclusiva, foi, pelo menos, a mais importante. Ora, desde que WEISMANN demonstrara que as modificações do soma não atingem o germe, não passando, por isso, aos descendentes, poder-se-ia, com vantagens, substituir a circulação das gêmulas por um processo de multiplicação seguido de repartição, que as fôsse levando, passo a passo, para tôdas as células que se constituíssem do organismo em desenvolvimento.

Não foi DE VRIES o primeiro a querer suprimir da teoria de DARWIN a circulação das gêmulas. Antes dêle, outros, e particularmente GALTON, fizeram igual tentativa. Este último, que bem pode ser considerado como um dos precursores das idéias desenvolvidas mais tarde por WEISMANN e que, com bastante clareza, formulou uma teoria da separação, em dois lotes, das partículas orgânicas contidas no óvo e responsáveis pelos fenômenos vitais, um, entrando em atividade para produzir o indivíduo e outro, pondo-se em reserva para a geração seguinte, não tendo conseguido libertar-se completamente da idéia de uma hereditariedade de caracteres adquiridos, não pôde igualmente abolir de modo radical a circulação das partículas representativas pelo organismo, concedendo-lhes, em ca-

ráter excepcional, essa propriedade. DE VRIES, porém, nêsse particular, foi absoluto. Os pângenes, que na sua teoria correspondem às gêmulas de DARWIN, em situação alguma devem circular. A êles apenas concede a faculdade de sair do núcleo para o citoplasma, donde o nome de pangênese intracelular adotado por DE VRIES.

Não tendo podido fugir à influência das idéias de NAGELI, DE VRIES, ao elaborar a sua teoria, constrói um sistema, misto de conceitos Darwinianos e Nagelianos, que tem para nós um significado histórico da maior relevância. Êsse significado se resume no fato da teoria de DE VRIES poder sobrepor-se, com exatidão, à moderna teoria do gen corpuscular. Conforme mostrarei ao tratar das teorias corpusculares em conjunto, a teoria do gen-partícula nada mais é que a teoria da pangênese intracelular, com todos os vícios daquela teoria e sem nenhuma vantagem que lhe possa garantir um destino melhor e mais duradouro.

DE VRIES começa por definir os seus pângenes como organitos extremamente pequenos, invisíveis ao microscópio, constituídos por um grande número de moléculas químicas e dotados das três propriedades fundamentais que até hoje se consideram como as principais características da matéria viva: nutrição, crescimento e multiplicação por divisão. Além dessas propriedades gerais, de que, como elementos vivos, desfrutam todos os pângenes, propriedades particulares, devidas a diferenças de composição química, servem para caracterizá-los individualmente. As propriedades especiais inerentes a cada pângene manifestam-se quando êles se encontram em atividade, traduzindo-se essa manifestação pela produção de um caráter elementar do organismo. Já que nada se sabe a respeito das diferenças de composição que assinalariam a individualidade dos pângenes, êstes só se distinguiriam pelos efeitos atribuídos a cada um na caracterização dos animais e das plantas. Embora não se possa reconhecer quais os pângenes diretamente envolvidos na produção dêste ou daquele caráter, pode-se, contudo, considerar caracteres diferentes como sendo devidos à atividade de pângenes por seu turno diferentes.

Aqui surge aquela mesma dificuldade que NAGELI buscou contornar, relativa ao número dos elementos unitários que seriam precisos para produzir todo um organismo. Nêste particular, DE VRIES, nada mais faz, que seguir o raciocínio de

NAGELI. Assim como êste último atribuiu aos feixes micelares a produção de caracteres elementares e à ação conjunta de vários feixes a realização de caracteres complexos, também DE VRIES procurou reduzir o número de pângenes, atribuindo-lhes funções elementares. Os pângenes responsáveis por essas atividades elementares, combinando a sua ação das mais variadas maneiras, realizariam todos os caracteres do ser.

Tanto o citoplasma como o núcleo contém um grande número de pângenes. Porém, enquanto os pângenes nucleares constituem um material de reserva destinado a ser repartido por ocasião da divisão celular, encontrando-se porisso em estado de repouso, os pângenes citoplasmáticos, em plena atividade, estão imprimindo às diferentes células as suas características particulares e dêsse modo caracterizando o organismo.

Os caracteres próprios a cada tecido, órgão ou parte do corpo, dependem do lote de pângenes ativos nas diferentes células. Onde quer que um caráter distintivo se deva manifestar, aí, exatamente, passarão para o citoplasma e deixarão o repouso, todos os pângenes necessários. Fica, assim, evidente, que no citoplasma das células nervosas só se encontram pângenes "nervosos", ao passo que os "musculares", "epiteliais" e tantos outros, permanecem inativos no interior do núcleo. Nas células não nervosas, os pângenes "nervosos" é que se mantêm em repouso conjuntamente com todos aquêles que não sejam reclamados, só vindo para o citoplasma os pângenes específicos que devam entrar em ação. O núcleo, por conseguinte, encerra tôdas as sortes de pângenes que o organismo possa precisar, ao passo que o citoplasma só contém aquêles de que a célula carece para a sua caracterização individual. E' nesse particular que reside a inovação introduzida por DE VRIES na teoria de DARWIN, com o intuito de melhorá-la, desembaraçando-a da permanente circulação das gêmulas através tôdas as partes do corpo. De fato, multiplicando-se no interior do núcleo e dividindo-se entre os núcleos-filhos por ocasião das mitoses, os diversos tipos de pângenes se encontrarão representados em tôdas as células do organismo. Possuindo uma representação completa das partículas fundamentais, fica assegurada a cada célula, não sòmente a sua caracterização, como a faculdade de gerar um organismo inteiro caso ela venha, em circunstâncias especiais, a entrar em desenvolvimento. Aliás, KOELLIKER, à semelhança de DE VRIES, querendo livrar a teoria de NAGELI da muito pouco provável ramificação do idioplasma pelo corpo, colocara já a substância hereditária nos filamentos cromáticos do núcleo. Tanto êste autor, como DE VRIES, ba-

searãem-se nas idéias de HERTWIG, segundo as quais o núcleo deve ser considerado como o portador exclusivo do patrimônio genético da espécie. (V. DELAGE, 1903).

Os pângenes não são os únicos elementos do citoplasma. Há, também, uma espécie de suco celular, em cujo seio os pângenes se encontram, formado por diversas substâncias químicas, tais como proteínas, hidratos de carbônio, sais minerais etc., que bem corresponde ao plasma nutritivo de NAGELI.

Um ponto, a meu ver, especialmente interessante, da teoria de DE VRIES, que mais a identifica com a moderna teoria do gen corpuscular, é a localização dos pângenes nos filamentos cromáticos do núcleo, ou seja, nos cromossômios. Aí eles se acham dispostos em grupos, maiores ou menores, que correspondem aos grânulos observados ao longo dos filamentos nucleares e nada mais são do que aquilo que hoje conhecemos pela denominação de cromomérios.

Os pângenes se multiplicam o suficiente para substituir aqueles que passam para o citoplasma e para garantir um lote completo aos núcleos-filhos.

DE VRIES concede que alguns pângenes podem tornar-se ativos mesmo no interior do núcleo. Seriam aqueles que têm por função presidir os processos que se desenvolvem durante a divisão nuclear. Seriam, por conseguinte, os pângenes que regem as mitoses. Afora estes, nenhum outro pângene deixa o repouso habitual quando no interior do núcleo, o que quer dizer que nos períodos intercinéticos ou nas células que não se multiplicam, a inatividade dos pângenes nucleares é completa. De outro lado, concede DE VRIES, que os pângenes citoplasmáticos não são todos ativos ao mesmo tempo, pois que a célula, de conformidade com as circunstâncias, pode funcionar diferentemente. Pode até acontecer, que os mesmos pângenes citoplasmáticos entrem em repouso ou em atividade várias vezes durante a vida da célula.

Os pângenes do citoplasma nêle se multiplicam e tanto mais abundantemente quanto mais ativa fôr a função que lhes cabe desempenhar.

A hereditariedade compreende-se facilmente pela teoria da pangênese intracelular. As células reprodutoras contêm tôdas as sortes de pângenes da espécie. Pela fecundação, os pângenes paternos e maternos se misturam no ôvo, onde se multiplicam para a distribuição aos dois primeiros blastomérios, cada um dos quais receberá um lote completo dessas unidades. O mesmo se dará com as células resultantes da segmentação. Em cada uma delas se verificará a passagem, do núcleo para o ci-

toplasma, dos pângenes incumbidos de caracterizá-la, e isso durante todo o desenvolvimento do indivíduo. O filho recebe pângenes paternos e maternos para cada um dos seus caracteres, dependendo, naturalmente, da atividade dos respectivos pângenes, a maior ou menor parecença com um dos pais ou o especto intermediário que possa exhibir. Um caráter intermediário seria aquêlê, para cuja produção os pângenes de ambos os progenitores trabalhassem com igual intensidade. Trabalhando os pângenes de um dêles mais ativamente que os do outro, o produto deve assemelhar-se mais àquele genitor, no que se refere ao caráter em questão. A dominância e a recessividade compreendem-se dessa maneira com facilidade.

DE VRIES procura demonstrar a necessidade da migração dos pângenes nucleares para o citoplasma, argumentando da seguinte maneira: o citoplasma contém diversos organitos, tais como membrana, leucitos, tonoplastos e outros, que provêm diretamente de organitos semelhantes da célula-mãe, tal como os núcleos-filhos provêm de um núcleo preexistente, e isso a partir do óvo. Como êsses organitos existem no óvo antes da fecundação, deve haver uma hereditariedade independente da hereditariedade do núcleo, condicionada, como aquela, por pângenes, independentes dos pângenes nucleares e provenientes exclusivamente do óvulo. Porém, como organitos do citoplasma podem exhibir caracteres do pai e êste só contribui com o núcleo para a reprodução, segue-se que o núcleo exerce uma influência diretriz sôbre o citoplasma. Essa influência poderia ser compreendida, como querem alguns, por excitações emanadas do núcleo ou fazendo esta parte da célula funcionar como fermentos. DE VRIES rejeita ambas as hipóteses, achando, que no primeiro caso, seria preciso admitir a existência de substâncias diferentes nas diversas células do corpo, para que pudessem reagir diferentemente à excitação proveniente do núcleo. Para o segundo caso, seria igualmente necessário reconhecer no citoplasma, de conformidade com a célula, a presença de substâncias fermentecíveis distintas, para que o núcleo pudesse nelas trabalhar de maneira diferente. Concluindo, acha, que o único modo de poder o núcleo agir integralmente sôbre o citoplasma, seria enviando para êle partículas materiais, diferentes segundo os casos, que imprimiriam a cada célula as suas peculiaridades funcionais.

O desenvolvimento filogenético dos pângenes, que DE VRIES, à semelhança de SPENCER, considera como partículas

materiais intermediárias entre as moléculas químicas e as células, é assás interessante. Sendo a hereditariedade uma propriedade geral dos seres vivos, os pângenes devem existir em todos os organismos, mesmo antes de qualquer diferenciação. Assim, nos seres mais simples, ainda destituídos de núcleo, os pângenes se encontrariam disseminados pelo citoplasma. Para o desempenho das funções elementares desses organismos bastariam poucas espécies de pângenes, tôdas em permanente atividade. Com as transformações devidas à evolução, a vida começa a complicar-se e as atividades fisiológicas de um mesmo organismo a se sucederem umas às outras em fases distintas do ciclo vital, de sorte que os pângenes já não trabalham todos ao mesmo tempo e sim por lotes distintos, entrando uns em atividade enquanto outros repousam. Quanto mais aumentavam as atividades especiais, maior se ia tornando o número dos pângenes inativos em cada momento, os quais passavam porisso a oferecer um obstáculo aos poucos elementos que deveriam entrar em ação. Foi então que se introduziu notável progresso no desenvolvimento filogenético, criando-se uma das mais importantes diferenciações: todos os pângenes inativos se reuniram e formaram o núcleo, deixando o citoplasma livre para aquêles que deveriam funcionar. Dessa etapa para diante, os pângenes iriam sucessivamente saindo para o citoplasma para nêle desempenhar o trabalho que lhes estava reservado, jamais regressando para o interior do núcleo. Porém, antes de o deixarem, multiplicavam-se, de sorte que uma guarnição completa, constituída de pelo menos um representante de cada tipo, ficava sempre em reserva.

DE VRIES prossegue explicando a origem dos Metazoários, nos quais, a princípio, tôdas as células eram equivalentes e igualmente aptas para a reprodução. Mais tarde, com a divisão do trabalho, as células se especializaram e perderam, de maneira mais ou menos completa, a faculdade de reproduzir o organismo, faculdade esta que passou a ser desempenhada por um grupo particular de elementos — as células reprodutoras. O resto da história compreende-se fâcilmente daquilo que foi precedentemente exposto.

A hereditariedade dos caracteres adquiridos não constitui problema para DE VRIES, porque êle, aceitando os pontos de vista de WEISMANN, não admite a influência das células do corpo sôbre as células da reprodução.

Crítica.

Recolhendo DE VRIES as partículas representativas do seu sistema no interior do núcleo, deu um passo decisivo para o lado da moderna teoria da hereditariedade. Colocando os seus pângenes ao longo dos filamentos nucleares e exatamente nos cromomérios, oferece a primeira representação clara dos gens corpusculares de hoje, alinhados nos cromossômios. E com isso livra a teoria de DARWIN da complicada e inadmissível circulação de gêmulas pelo organismo e simplifica a de NAGELI, estabelecendo a descontinuidade física do idioplasma e dêsse modo acabando com aquela complicadíssima rede de substância hereditária que nem mesmo a imaginação que a concebeu pôde fazer funcionar.

Mas, tanto na teoria de DARWIN, como na de NAGELI, existe substância hereditária trabalhando no citoplasma, sem o que não se poderia compreender a diferenciação celular e a estruturação do organismo. Aliás, DE VRIES reconhece perfeitamente essa necessidade. Porém, havendo feito do núcleo o repositório dos pângenes, teve que imaginar um jeito de fazê-los atuar no citoplasma. Concebeu, então, que os pângenes que devem entrar em atividade passam para o citoplasma, não mais podendo reingressar no núcleo. Os pângenes que completarem o seu trabalho entram para o estado de repouso mesmo sem deixarem o citoplasma, e, de conformidade com as circunstâncias, poderão ou não, ser mais algumas vezes chamados à atividade.

Eis aí uma questão bem pouco aceitável, essa dos pângenes citoplasmáticos terem momentos de atividade e momentos de repouso. Acompanhemos, por exemplo, a história de uma fibra muscular estriada. A princípio ela não passa de uma célula epitelial e como tôdas as células epiteliais, possui um só núcleo situado medianamente. Esse núcleo se divide, o mesmo se dando com os núcleos-filhos, e a célula se vai alongando, de sorte que dentro em pouco ela se vê transformada numa espécie de cilindro, cujo eixo é ocupado por uma série de núcleos. O citoplasma diferencia miofibrilas que se dispõem perifêricamente e que se multiplicando, vão cada vez mais invadindo a célula, cujo sarcoplasma livre vai-se proporcionalmente reduzindo. A periferia da fibra constitui-se uma membrana relativamente espessa — o sarcolema, debaixo da qual os núcleos se vão dis-

por. Ao longo das miofibrilas, antes homogêneas, constituem-se os discos claros e escuros, tão característicos desses elementos, e com isso completa-se a estruturação da fibra. Vemos daí, que o mioblasto, antes de se tornar uma fibra muscular estriada, passa por uma série de etapas que se sucedem. Em cada etapa, a célula que se desenvolve apresenta características morfológicas e fisiológicas perfeitamente distintas, o que nos leva, de conformidade com a teoria de DE VRIES, a admitir a entrada em ação de sucessivos lotes de pângenes. Esses pângenes são evidentemente bem distintos daqueles que farão, também por etapas sucessivas, uma outra célula epitelial se converter em célula nervosa. É evidente, que neste último caso, nenhum daqueles pângenes que promoveram a diferenciação da fibra muscular deixa o repouso em que se encontra no interior do núcleo. E como isso deve dar-se igualmente com os pângenes incumbidos de constituir a pele e suas produções (pêlos, unhas, penas, escamas), as diferentes sortes de glândulas, como as gástricas e as mamárias, os diversos tipos de tecidos conjuntivos, o tecido cartilaginoso, o ósseo, os glóbulos sanguíneos, os músculos lisos, etc., segue-se que os pângenes constituem, na sua maioria, para não dizer, na sua quase totalidade, um peso morto, inteiramente inútil. Realmente, que fazem no interior no núcleo de células nervosas de adulto, que nem sequer se multiplicam, num estado de repouso que tem a duração de toda uma existência, os pângenes destinados a formar todos os outros tipos de células? É uma pergunta para a qual a teoria da pangênese intracelular não dá resposta alguma.

Voltemos aos pângenes do citoplasma. Vimos que DE VRIES os considera como especificamente distintos, cada tipo trabalhando numa determinada fase da vida da célula e passando para o repouso enquanto novos tipos se incumbem das fases seguintes. Considerando-se, por exemplo, que durante o desenvolvimento de uma fibra muscular estriada, ela passe por apenas quatro fases distintas, teríamos, que na fase epitelial, uns tantos pângenes sairiam do núcleo para o citoplasma e aí imprimiriam à célula as características que ela exhibe nessa fase da sua existência. Para a caracterização da fase seguinte, isto é, para a transformação de uma célula de tipo epitelial numa espécie de cilindro provido de uma fiada de núcleos na parte axial e uma camada de fibrilas homogêneas na zona periférica, um novo lote de pângenes vem para o citoplasma para continuar o trabalho daqueles que funcionaram na fase anterior e que agora entram em inatividade. Dêsse modo, quando che-

garmos à última etapa, teremos no citoplasma um lote de pângenes em operação, no meio de todos aquêles que trabalharam nas etapas precedentes, agora em estado permanente de repouso. Quanto maior fôr o número de fases distintas por que passe uma célula no decurso de sua diferenciação, tanto maior será o número de pângenes inativos que se vão juntando fora do núcleo. Ora, se foi exatamente pelo fato de constituírem um embaraço ao funcionamento dos pângenes ativos, que os inativos, agregando-se, no decurso da filogenia, deram origem ao núcleo, como concebe DE VRIES, que durante a ontogenia êsses pângenes dormentes possam se acumular no citoplasma?

Um outro descuido de DE VRIES foi considerar todos os pângenes nucleares como em repouso, com exceção daqueles que presidem as atividades mitóticas. Se, pois, não há pângenes ativos no núcleo em repouso, a que se devem as peculiaridades morfológicas e fisiológicas dessa parte da célula e dos respectivos organitos?

O sistema de DE VRIES funciona exatamente como o de NAGELI. Aliás, no fundo, êsses dois sistemas diferem muito pouco, sendo um contínuo e outro descontínuo. Se nos fôsse dado operar com uma tesourinha no idioplasma de NAGELI, poderíamos facilmente convertê-lo nos pângenes de VRIES. Bastaria, para isso, seccionar os cordões da substância hereditária na sua passagem de uma célula para outra, dividir a parte de cada célula por meio de secções transversais num grande número de discos e promover a dissociação dos elementos que nos discos representam as secções dos feixes de micelas. Teríamos assim, livres no interior de cada célula, lotes de corpúsculos de substância hereditária, constituídos por um certo número de micelas capazes de produzir um caráter elementar do organismo e por conseguinte equivalentes aos pângenes. A imaginação de DE VRIES substituiu a tesoura e transformou a substância contínua do idioplasma, com tôdas as suas funções, na substância descontínua dos pângenes.

Tôdas as objeções levantadas contra a teoria de NAGELI, cabem igualmente à de DE VRIES. Os núcleos das diferentes células do organismo equivalendo-se plenamente do ponto de vista da substância hereditária que promove a diferenciação, pois que todos êles são portadores de uma coleção completa de pângenes, qual seria a causa que promove a passagem para o citoplasma, ora dêste, ora daquele lote de pângenes?

DE VRIES, conforme foi referido, rejeitou a idéia daqueles que consideraram o núcleo como capaz de desenvolver uma ação de fermento, diferente de célula para célula, porque isso implicaria no reconhecimento de diferenças citoplasmáticas, sem as quais não se poderia compreender o comportamento do núcleo em cada situação especial. Realmente, DE VRIES tem toda a razão. Se o núcleo contivesse uma coleção de fermentos, cada fermento só poderia agir sobre uma determinada substância, ou, caso ele não fosse extremamente especializado, sobre um grupo de substâncias afins. E para que o núcleo, que é sempre o mesmo em toda a parte, pudesse, por intermédio dos seus fermentos, promover reações diferentes nas diversas células do organismo, imprimindo-lhes as suas características individuais, seria preciso que o citoplasma, de fato, contivesse, uma série de substâncias distintas, correspondentes aos fermentos do núcleo. Mas, os núcleos de DE VRIES, não se encontram em situação melhor. Contendo os mesmos pângenes em todas as células, só poderiam trabalhar diferentemente nas diversas partes do corpo, se o citoplasma celular diferisse de célula para célula pela posse de alguma substância capaz de reagir de modo específico com determinados elementos. Na minha opinião, foi, exatamente por não reconhecer diferenças no citoplasma das células do organismo, que o sistema de DE VRIES não pôde funcionar.

TEORIA DOS DETERMINANTES WEISMANN (1892)

WEISMANN, à semelhança de NAGELI, do qual, sob muitos respeitos pouco se afastou, considera, no protoplasma celular, duas partes distintas: o *idioplasma* e o *morfoplasma*. O primeiro representaria a substância hereditária, que agindo sobre o segundo, dar-lhe-ia as particularidades pelas quais as células se distinguem entre si. A diferenciação celular, por conseguinte, seria a expressão do morfoplasma. Este, porém, embora dotado de vida e portanto capaz de assimilar, de crescer e de se repartir, não poderia conformar-se, isto é, adquirir qualquer característica diferencial, a não ser sob o comando do idioplasma.

Se não fôsse a atuação específica do idioplasma, tôdas as células do organismo seriam indistiguíveis. O morfoplasma iria passando de célula a célula, mas não se diferenciaria. Entretanto, o idioplasma, que também se distribui por tôdas as células do corpo, vai agindo diferentemente nesta ou naquela, para fazer com que o morfoplasma de uma desenvolva fibrilas musculares e o de outra fibrilas nervosas.

Para explicar o modo de ação do idioplasma sobre o morfoplasma, que, conforme veremos ao fazer a crítica desta teoria, e exatamente aquêlo imaginado por DE VRIES, foi que WEISMANN elaborou o monumental sistema que vamos descrever, procurando segui-lo pelas páginas da sua obra de 1892.

Os *bióforos* — As menores partículas de substância viva em que se pode dividir o protoplasma, deu WEISMANN o sugestivo nome de *bióforos*. Embora constituídos por moléculas químicas, os *bióforos* se distinguem da matéria bruta pelas suas faculdades vitais, isto é, pela propriedade que têm de assimilação, de crescimento e de multiplicação por divisão.

Uma vez que tôda substância viva é constituída por *bióforos*, é nessas partículas que devemos buscar as causas das diferenças assinaladas entre os diversos constituintes celulares do corpo. Assim, se uma célula muscular difere de uma epitelial ou de uma nervosa, é, evidentemente, porque, cada um desses elementos é constituído por *bióforos* especiais, os quais bem poderiam ser chamados de *bióforos* de músculos, *bióforos* de epitélio e *bióforos* de neurônios. Porém, não é somente de célula para célula que os *bióforos* variam. Dentro de uma mes-

ma célula também se encontram bióforos diferentes, pois que cada organóide celular é constituído por um tipo particular de unidades vitais. Daí, a necessidade de um número praticamente ilimitado de bióforos. Isso, porém, não constitui problema para WEISMANN, porquanto, não somente em consequência de uma nova disposição de suas moléculas, como de qualquer alteração da ordem dos elementos que constituem cada molécula separadamente, podem resultar novos tipos de bióforos. Não sendo possível conceber a vida sem um substrato material, e, o substrato meramente químico não satisfazendo em virtude dos corpos químicos não exibirem as propriedades essenciais da substância viva, os bióforos devem ter existência real, sem o que não se poderá compreender a hereditariedade.

O idioplasma, ou seja, aquela parte ativa do protoplasma, que agindo sobre o morfoplasma determina as características estruturais ou funcionais de cada tipo de célula, reside no interior do núcleo. Para exercer a sua atividade determinadora, o idioplasma, ou terá que atuar à distância sobre o morfoplasma, sem abandonar o núcleo, ou invadí-lo-á sob a forma de partículas materiais. Acompanhando DE VRIES, abandona WEISMANN toda e qualquer influência indireta do idioplasma sobre o morfoplasma, para adotar a segunda alternativa, quer dizer, a ação direta de partículas vindas do núcleo. Essas partículas são os bióforos, de que o núcleo é um depósito. Assim, pois, no decurso do desenvolvimento, umas tantas células embrionárias, não diferenciadas, recebem do núcleo um lote de bióforos que as convertem em fibras musculares, ao passo que outras recebem lotes distintos, que fazem delas elementos epiteliais, glandulares ou nervosos.

Os determinantes — Há no organismo diversos tipos de células, tais como as epiteliais, as musculares, as conjuntivas, as nervosas, as glandulares e tantas outras. Cada tipo de células é determinado por um lote especial de bióforos, os quais, por sua vez, diferem entre si, de conformidade com os organóides celulares e as particularidades morfológicas que lhes cabem determinar. Uma célula de arquitetura complicada terá para determiná-la em todos os seus detalhes, uma coleção de bióforos muito mais variada, do que uma célula mais simples.

Todos os bióforos se encontram no óvo. Porém, como eles têm que multiplicar-se para passar de célula a célula até atingir aquela a que se destinam, e como a esta eles devem chegar numa representação completa, sem falta de um elemento sequer, necessário se torna que no óvo eles se encontrem, não es-

palhados desordenadamente, e sim reunidos em grupos ou unidades maiores. A essas unidades, deu WEISMANN o nome de *determinantes*.

Determinantes, são, pois, diferentes grupos de bióforos, que se destinam a cada célula ou grupo de células do organismo. Os bióforos de cada grupo constituem um bloco corpuscular perfeitamente individualizado e distinto de todos os outros. Na substância hereditária do ôvo, ou plasma germinal, como chamou WEISMANN, existem, pois, tantos determinantes diferentes, quantas sejam as determinações a fazer. Porém, como muitas das células reunidas em tecidos são consideradas como idênticas entre si, o número de determinantes contidos no ôvo vem a ser menor que o número total de células do corpo. Para melhor esclarecer, digamos que se tôdas as células do organismo fôssem diferentes, o ôvo precisaria conter um determinante diferente para cada célula; mas como certos órgãos de estrutura bastante simples são formados por um grupo de células que se não distinguem entre si, bastaria, para constituí-los, um único determinante. Assim, multiplicando-se e repartindo-se equacionalmente, um só determinante seria suficiente para determinar tôdas as células da parte secretora das glândulas salivares de um inseto.

Os determinantes devem chegar com extrema regularidade às células a que se destinam. E como se conhecem variações hereditárias em regiões muito limitadas de certos órgãos, como por exemplo nas antenas, nas asas ou nas patas dos insetos, é necessário que os determinantes estejam arranjados no plasma germinal numa ordem rigorosamente exata, para que, acompanhando as sucessivas divisões celulares do organismo em desenvolvimento, possam atingir, no momento preciso, um determinado artículo antenal ou uma única nervura da asa e aí desenvolver uma pilosidade particular ou uma coloração especial. Em outras palavras, os determinantes devem fazer parte de uma sólida arquitetura, em que cada qual ocupe sempre a mesma posição com relação aos outros, de maneira a poderem multiplicar-se e abandonar o núcleo sem promover com isso qualquer distúrbio na ordem daqueles que devem permanecer na mesma situação. Ora, o que assegura aos determinantes a ordem exigida para a perfeita execução da tarefa que lhes cabe, é a sua reunião em grupos definidos. Êsses grupos constituem unidades de uma ordem mais elevada, a que WEISMANN deu o nome de *ídios*. Temos, pois, aí no sistema engendrado pelo célebre zoólogo de Freiburg, três sortes de unidades: os bióforos, as mais ínfimas e ao mesmo tempo as mais importantes das

três, diretamente incumbidas da determinação de toda e qualquer estrutura do organismo, os determinantes, unidades formadas por lotes completos de bióforos, cada uma das quais se destina a uma célula ou a um grupo de células idênticas; e finalmente os ídios, unidades superiores, formadas por um agrupamento ordenado de determinantes.

Durante a ontogênese, a arquitetura do idioplasma se vai modificando em consequência de uma sucessiva repartição dos determinantes em grupos cada vez menores, até que, por fim, cada célula só recebe aquela sorte de determinantes que lhe estava destinada e que traz a incumbência de determiná-la.

Só em circunstâncias especiais (regeneração, brotamento, etc.), admite WEISMANN a presença numa célula diferenciada, de determinantes que não se destinam à determinação daquela célula. Em geral, cada célula só recebe o seu determinante.

Se os determinantes, ao invés de se dividirem diferencialmente pelas diversas células do corpo, fossem apenas se repartindo equacionalmente, todas as células acabariam recebendo uma coleção completa dessas unidades e todas se equivaleriam do ponto de vista hereditário. Porque haveria a natureza de acumular numa dada célula todas as sortes de determinantes do plasma germinal, que orçam por centenas de milhares, se uma sorte apenas bastaria para promover a sua determinação? Isso nos levaria à situação bem pouco provável de ter que aceitar, que enquanto uma única sorte de determinantes trabalha ativamente na determinação de uma célula, milhares e milhares de outros jazem inativos, entulhando inútilmente precioso e vital espaço. A determinação de todo o organismo basear-se-ia então num processo *sui generis*: em cada célula que fosse aparecendo da segmentação do ovo e do desenvolvimento do embrião, todas as qualidades de determinantes, menos uma, permaneceriam em repouso. O organismo seria, por conseguinte, muito mais o fruto da inatividade, do que da atividade dos determinantes. Na opinião de WEISMANN, é muito mais lógico que cada célula só receba o determinante que nela vai trabalhar.

Vejamos, então, como isso se pode realizar.

Três são as circunstâncias que fazem com que os ídios do plasma germinal vão repartindo os seus determinantes em grupos cada vez menores e conseqüentemente vão ficando com um número cada vez mais baixo de sortes de determinantes: a arquitetura hereditária do plasma germinal, construída durante o desenvolvimento filogenético da espécie; a diferença de velo-

cidade de multiplicação dos determinantes, cada sorte se multiplicando mais ou menos rapidamente de conformidade com a sua constituição; e a afinidade especial ou atração específica entre os determinantes. Essas três circunstâncias, operando juntas, fazem com que os ídios, abandonando nas célula os determinantes que nelas devem trabalhar, perda esta volumetricamente compensada pela multiplicação mais ou menos ativa das sortes restantes, arranjam os novos elementos numa ordem rigorosamente exata, para a próxima repartição. E assim, a arquitetura dos ídios, embora sofrendo sucessivas modificações, mantém os seus elementos nas relações espaciais exigidas pela teoria.

O que na teoria de WEISMANN representa os ídios, são os cromomérios dos cromossômios. (Microsômios, como eram chamados). E, para uniformizar a nomenclatura, passou WEISMANN a chamar os cromossômios de *idantes*.

O substrato material da hereditariedade, pois, é constituído pelos idantes, os quais, nada mais são, do que uma série de ídios separados uns dos outros por uma porção maior ou menor da substância que lhes serve de suporte. Os ídios, cuja colocação nos idantes é perfeitamente definida, são formados pelos determinantes, nêles dispostos segundo uma ordem rigorosamente certa. Os determinantes, por seu turno, são constituídos pelos bióforos.

Os idantes, por ocasião das mitoses ordinárias, sofrem uma divisão longitudinal que reparte equacionalmente todos os ídios, de sorte que os idantes-filhos que passam para cada uma das células resultantes, são perfeitamente equivalentes. Porém, no desenvolvimento embrionário, para que as partes do organismo possam se diferenciar, necessário se torna que uma repartição desigual de determinantes se processe. Assim por exemplo, organismo há, nos quais a primeira divisão do óvo dá origem a duas células de significação diferente para o corpo que se vai constituir. Uma delas encerra em potencialidade a ectoderme e a outra a endoderme do futuro embrião. E', pois, claro, que ao produzir os dois primeiros blastomérios, o óvo mande para um dêles todos os determinantes da ectoderme e dos órgãos que dela devem se originar, o mesmo se dando relativamente ao outro folheto blastodérmico. Os determinantes encarregados de imprimir a êsses dois primeiros blastomérios as características morfológicas que lhes são próprias, desmancham-se em seus bióforos, os quais, passando para o citoplasma através de minúsculos poros da parede nuclear, entram logo em atividade. Todos os outros, destinados a células que ainda

não apareceram, conservam-se inativos, embora se multipliquem para restabelecer o equilíbrio físico alterado com a desintegração dos primeiros determinantes que abandonaram o núcleo na forma de bióforos e para se repartirem pelas duas futuras células que logo devem aparecer. O mesmo se vai repetindo até o momento da diferenciação definitiva das células, isto é, até a produção dos elementos histológicos, que, embora possam multiplicar-se, são incapazes de dar origem a células que não sejam do seu próprio tipo. Assim, cada célula que surge, recebe da célula originária os determinantes que devem caracterizá-la e todos aqueles que se destinam às células que dela provierem. Os primeiros abandonam o núcleo, onde se encontravam em inatividade, passam para o citoplasma e entram em ação para constituir tudo aquilo que é peculiar à célula em questão; os restantes, multiplicando-se, repartem-se pelas células que resultarem da divisão daquela em cujo núcleo se encontram. Ora, visto que os determinantes que abandonam os ídios são substituídos por outros que resultam da multiplicação daqueles que nêles permanecem, não há alteração alguma, quer do volume, quer da forma dos idantes. Porém, cada célula que surge, recebe da célula-mãe um número cada vez menor de sortes distintas de determinantes, até que finalmente, a última a ser determinada, recebe determinantes de uma única sorte, repetidos tantas vezes, quantos eram os diferentes determinantes do início. Nota-se, pois, na teoria de WEISMANN, que os cromossômios, a partir do óvo que entra em segmentação, vão-se tornando progressivamente mais simples pela perda sucessiva de determinantes, para, afinal, se converterem em elementos homogêneos, isto é, inteiramente constituídos por uma e mesma sorte de ídios.

Os idantes ou cromossômios variam quanto ao número e quanto à forma, de espécie para espécie. Cada espécie, porém, caracteriza-se pela posse de um determinado número de idantes de uma certa forma. Em cada espécie considerada separadamente e por conseguinte em cada indivíduo ou em cada célula do mesmo indivíduo, os idantes podem ter a mesma forma e o mesmo tamanho ou podem divergir quanto a êsses dois aspectos. Idantes grandes e pequenos, arredondados e em bastonete, podem, pois, coexistir na mesma célula. No entanto, essas diferenças de idante para idante, constatadas pela observação de um grande número de casos, nenhuma influência exerceram na teoria. Diferentes ou não, os idantes foram considerados como qualitativamente equivalentes. Os grandes possuíam um maior número de ídios e os pequenos um número me-

nor. Os ídios, por seu turno, sendo representados pelos microsômios (= cromomérios da moderna citologia), seriam, uns maiores e outros menores. Do ponto de vista qualitativo, porém, todos êles se equivaleriam, pois que seriam todos formados pelas mesmas sortes de determinantes, cujo número seria maior ou menor, de conformidade com as dimensões dos ídios. A diferença entre os ídios seria, pois, meramente quantitativa, o menor ídio teòricamente admissível sendo aquêles que só contivesse um determinante de cada uma das sortes. Nesse ídio, pois, como em qualquer outro, estariam presentes todos os determinantes do organismo. Se todos os ídios, qualquer que seja o seu tamanho, possuem tôdas as sortes de determinantes do organismo, segue-se que todos êles devem cooperar na determinação de qualquer célula do embrião em desenvolvimento, saindo de todos os pontos dos idantes torrentes de bióforos representativos dos determinantes que se desintegram para entrar em ação. Uma vez determinada a célula, os ídios ficam desfalcados dos determinantes respectivos. Mas, os determinantes destinados às futuras determinações, multiplicam-se para compensar a perda material experimentada pelos diferentes ídios. Acontece, então, conforme foi referido, que o número de determinantes presentes em cada ídio permanece o mesmo e dêsse modo não se verifica qualquer alteração volumétrica nos idantes. No entretanto, de etapa para etapa, ou seja, de célula em célula, a capacidade determinadora dos ídios modifica-se de maneira considerável, a sua carga genética se altera, passando êles progressivamente da pluripotência inicial, para o estado final de univalência. No óvo, o ídio, possui, no mais elevado grau, a sua capacidade determinadora: tôdas as células a aparecer no organismo, nêle têm os seus determinantes. Em cada estágio do desenvolvimento embrionário, os ídios, cada vez mais simples do ponto de vista qualitativo, são portadores de um número cada vez mais elevado de determinantes dos estádios futuros, já não possuindo qualquer determinante das etapas previamente percorridas. E assim, até o final. Na última célula de cada linhagem, isto é, naquela que se diferencia no organismo, os ídios contêm uma única sorte de determinantes, justamente aquêles que se destinam à célula em questão, porém, numa quantidade tão elevada quanto a representada no óvo, pela totalidade dos ídios, antes do nício do desenvolvimento. Os idantes são, pois, qualitativamente diferentes nas diferentes partes do corpo, cada tipo de célula definitivamente estruturada só contendo idantes homogêneos, cujos ídios carregam uma única e mesma sorte de determinantes. Assim, os idantes das fibras musculares

têm todos os seus ídios constituídos exclusivamente por determinantes "musculares", o mesmo se dando relativamente aos idantes das células nervosas, das epiteliais e de outras. Nesse particular, a teoria de WEISMANN se me afigura de uma lógica impressionante.

No tempo em que WEISMANN lançou as idéias contidas nas páginas precedentes, os fenômenos peculiares à formação dos gâmetas eram ainda mal compreendidos. Sabia-se que na gametogênese processava-se uma redução à metade do número de cromossômios, fato hoje conhecido em todos os seus detalhes e cuja importância na hereditariedade o gênio de WEISMANN previra com grande antecipação. A idéia de que a substância hereditária devia sofrer uma redução que compensasse a duplicação acarretada pela anfimixia, constituiu um dos pontos capitais da teoria weismanniana e foi desenvolvida com ênfase muito antes de poder o seu autor apoiá-la em fatos comprovados. Descobertas ulteriores, em número que rapidamente cresceu, acabaram por fazer dela um dos mais sólidos fundamentos objetivos da ciência da hereditariedade. Ao tempo, porém, da publicação da segunda edição do "Das Keimplasma", 1892, havia ainda muita divergência na interpretação dos fenômenos e o mecanismo da meiose não lograra ainda ser compreendido.

Um patrimônio hereditário representado por um certo número de idantes qualitativamente equivalentes, formados por uma série de ídios idênticos, cada um dos quais constituído por determinantes de tôdas as sortes, só deveria prevalecer nos organismos em que não houvesse separação de sexos. Com a introdução da anfimixia, as cousas deveriam mudar. Supondo-se que o plasma germinal de uma dada espécie constasse de 16 idantes, na primeira reprodução cada pai contribuiria com apenas 8. Assim sendo, reunir-se-iam no óvo fecundado, 8 idantes A de origem paterna, com 8 idantes B de origem materna. Quando o indivíduo resultante do desenvolvimento dêsse óvo entrasse a reproduzir-se, haveria de preparar gâmetas providos de $4A + 4B$ (= 8 idantes). Se os gâmetas dessa constituição se encontrassem com gâmetas que fôssem, por exemplo, da constituição $4C + 4D$, dariam ovos $4A + 4B + 4C + 4D$ (= 16 idantes). Se as cousas se processassem com essa regularidade, teríamos gâmetas $2A + 2B + 2C + 2D$, que se reunido a gâmetas $2E + 2F + 2G + 2H$, dariam indivíduos $2A + 2B + 2C + 2D + 2E + 2F + 2G + 2H$. Dessa geração em diante, os gâmetas seriam sempre providos de idantes diferentes ($1A + 1B + 1C + 1D$, etc.), os quais, ao se encontrarem com gâmetas por

seu turno constituídos de idantes diferentes (1M + 1N + 1O + + 1P, etc.), dariam origem a indivíduos com todos os seus idantes diferentes entre si (1A + 1B + 1C + 1D, etc. + 1M + + 1N + 1O + 1P, etc.) Mas como êsse processo não se desenvolve com tal regularidade, levaria muito tempo para que todos os idantes do plasma germinal se tornassem diferentes, o que, mais cedo ou mais tarde, acabaria por acontecer.

Também os idantes, considerados individualmente, foram, com o decorrer das gerações, modificando-se, até que todos os seus ídios ficassem diferentes.

Da observação de certos fatos relativos à hereditariedade, concluiu WEISMANN que os ídios podiam passar de um idante para outro. (Bela antecipação à teoria do crossing-over!). Com que regularidade e frequência isso acontecia, não era possível saber-se. Fôsse irregular o processo e fôsse qual fôsse o período, o certo é que os idantes haviam de acabar por se converter num verdadeiro mosaico de ídios individualmente distintos. Aqui também, se as cousas andassem com regularidade, rápida seria, sem dúvida, a diversificação dos idantes. Se, em cada anfimixia, os idantes paternos e maternos se combinassem de tal sorte, que todos êles ficassem constituídos por metade dos ídios de cada uma das proveniências, dentro de um número muito limitado de gerações, todos os ídios de cada um dos idantes seriam diferentes entre si. Suponhamos que antes da anfimixia, cada idante do indivíduo fôsse constituído por uma série de 16 ídios da mesma qualidade e que após a primeira fecundação cada um ficasse formado por 8 ídios de cada pai. Se êsse indivíduo, portador de idantes com metade dos ídios do pai e metade dos ídios da mãe, unir-se a um outro, cujos gâmetas sejam por sua vez constituídos de ídios, metade paternos e metade maternos, porém diferentes, e se o mesmo comportamento se repetir, teremos indivíduos portadores de idantes com 4 sortes distintas de ídios, segundo a proveniência. E assim, de geração em geração, os idantes se vão tornando cada vez mais heterogêneos, e afinal, após um limitado número de anfimixias, não haverá mais dois ídios da mesma sorte em nenhum dos idantes. Mas, como igualmente aqui não se pode contar com tamanha regularidade, só depois de muito tempo poderão os idantes chegar a um elevado grau de complexidade.

Embora, como acabámos de ver, os ídios sejam diferentes entre si, cada ídio continua contendo todos os determinantes da espécie. As divergências de ídio para ídio correspondem às diferenças individuais dentro da espécie. Por exemplo, um ídio proveniente de um animal de pêlos lisos, difere de um ídio pro-

veniente de um animal de pêlos crespos, na faculdade que cada qual possui de produzir um determinado tipo de pêlos. E essa faculdade é a que lhes conferem os respectivos determinantes. Além de outras particularidades que devem forçosamente existir, um dos ídios carrega na sua arquitetura individual os determinantes dos pêlos lisos, ao passo que o outro é portador dos determinantes dos pêlos crespos.

A reestruturação dos idantes em cada geração, compreende WEISMANN, admitindo que nas células-mães dos gâmetas, os idantes se reúnem pelas pontas, formando um anel, e, por ocasião das divisões reducionais, êsse anel se fragmenta em tantos idantes livres, quantos fôrem os iniciais. Porém, as roturas, assim como podem coincidir com os pontos de fusão, podem também se verificar fora daqueles pontos, ora mais para lá, ora mais para cá, fazendo passar certos ídios de um idante para outro.

A redução ao meio do número de idantes se processava de qualquer maneira. Era pura e simplesmente uma divisão por 2. Contanto que cada célula da última divisão reducional recebesse a metade do número de idantes característico do indivíduo, a repartição poderia efetuar-se de modo arbitrário, podendo ser quaisquer os idantes a passar para êste ou para aquêle lado. Dessa maneira, as células sexuais que se formassem, poderiam reunir os idantes nas mais variadas combinações. Por exemplo, 4 idantes, $a + b$, de origem paterna e $c + d$, de origem materna, tanto podem separar-se de conformidade com a sua proveniência, passando $a + b$ para uma das células e $c + d$ para a outra, como de qualquer outra maneira ($a + c$, $b + d$, $a + d$, $b + c$), o que quer dizer que qualquer idante de um dos pais pode combinar-se, indiferentemente, com qualquer idante do outro pai. Um organismo que apenas possuísse 4 idantes, daria, como acabámos de ver, células reprodutoras com 6 combinações diferentes. Se o número de idantes fôsse 8 ou 16, o número de combinações seria 70 ou 12.870 respectivamente.

A redução se efetua através de duas divisões celulares. O número de idantes, por conseguinte, deveria passar para $1/4$ e não para $1/2$ do número inicial. A redução à metade, por meio de duas divisões celulares consecutivas, só poderia ser compreendida, se se admitisse uma prévia duplicação do número de idantes. De fato, é assim que WEISMANN entende. Os idantes primeiramente se duplicam por meio de uma divisão longitudinal e a seguir a célula-mãe realiza as duas divisões reprodutoras. Essa duplicação prévia dos idantes, tem para WEIS-

MANN importante significação. E' que por meio delas aumenta-se o número das possíveis combinações de idantes. Vimos que 4 idantes, 2 de origem paterna e 2 de origem materna, $a + b$ e $c + d$, respectivamente, dão 6 combinações diferentes. Se êles, antecipadamente, duplicarem-se, o número de combinações eleva-se para 10, pois que também se tornam realizáveis as combinações $a + a$, $b + b$, $c + c$ e $d + d$. Com a presença de 8 idantes, as combinações, sem duplicação, seriam em número de 70; com duplicação, o número elevar-se-ia para 266.

Como se determinam os caracteres — Resulta do exposto, que as células reprodutoras possuem um determinado número de idantes, característico para cada espécie. O número de ídios dos idantes é por seu turno característico. A qualidade dos ídios, porém, difere, conforme os casos. Em qualquer dêles se encontram todos os determinantes necessários para a caracterização completa de um indivíduo. Mas como os membros de uma espécie podem divergir mais ou menos acentuadamente com relação a um ou mais caracteres, e como êsses caracteres são condicionados por determinantes especiais, segue-se que os ídios presentes na célula diferem entre si relativamente aos determinantes de cada caráter diferencial. Um caráter hereditário de que se conheçam n expressões diferentes, pode achar-se representado na célula, por n sortes distintas de ídios, podendo o número de sortes variar entre n e 1. Suponhamos, que um certo caráter, que pode ser a forma ou a côr de um órgão, possa manifestar-se de quatro maneiras distintas: A' , A'' , A''' e A'''' , para cada uma das quais existe uma sorte de determinantes, respectivamente a' , a'' , a''' e a'''' . Cada sorte pode ser representada na célula por um número variável de unidades, as sortes se apresentando em tôdas as combinações imagináveis. Uma única sorte (a' , a' , a' , a' ou a'' , a'' , a'' , a'' , etc.) ou então duas, três ou quatro, podem estar presentes. Os determinantes do mesmo caráter foram chamados *homólogos* e os da mesma sorte, *homodinâmicos*. Assim, a' , a'' , a''' e a'''' , seriam homólogos, ao passo que a' , a' , $a' \dots$, a'' , a'' , $a'' \dots$, a''' , a''' , $a''' \dots$, etc., seriam homodinâmicos. Essas denominações aplicam-se igualmente aos ídios.

A anfimixia, portanto, reúne no óvo um complexo de determinantes de cada caráter. Vejamos, pois, como se comportam êsses determinantes no desempenho de sua função específica.

Se para cada caráter existem diversos determinantes diferentes, cada um dos quais representando o caráter em um dos

antepassados do indivíduo, e se todos êles entram em atividade ao mesmo tempo, pondo em liberdade os respectivos bióforos, parece que o resultado, isto é, a maior ou menor parecença do indivíduo com um dos pais ou o seu aspecto intermediário, dependa de uma disputa dos bióforos pela primazia na determinação. E' possível que os determinantes homólogos, pelo fato de provirem de ídios oriundos de indivíduos diferentes, sejam diferentes quanto a sua vitalidade e por conseguinte quanto a sua capacidade determinadora. Os bióforos de um podem revelar mais energia e suplantam os outros na luta que êles travam pela posse do morfoplasma e o caráter estará de acôrdo com os bióforos vencedores. Também pode acontecer que os determinantes homólogos sejam mais ou menos da mesma força e o caráter resultante terá uma expressão intermediária. De outro lado, a força de que resulta o caráter, pode ser a simples consequência de uma melhor representação de certos determinantes. Seria neste caso a força dos grupos. Os homólogos podendo ser representados por um número variável de homodinâmicos, aquêle homólogo mais bem representado deverá prevalecer sobre os demais. Isso se apresenta tão claro, que dispensa qualquer exemplo numérico. Se, dado o balanço após a fecundação, verificar-se que os homodinâmicos a'' prevalecem sobre a' , a''' e a'''' , o produto deverá exibir o caráter correspondente A'' , deixando os outros (A' , A''' e A'''') de se manifestar.

A força do plasma germinal dos pais com relação a cada caráter individual, exprime-se pelo número dos diversos homodinâmicos com que cada qual contribui. Assim, suponhamos que o pai concorra com dois idantes, P1 e P2, e a mãe igualmente com dois, M1 e M2, e que tanto os idantes paternos como os maternos, sejam possuidores de dez ídios. Dos 10 ídios de P1, 8 possuem o determinante a^5 e dos 10 de P2, apenas 6 possuem aquêle determinante. Por conseguinte, a força do pai com relação ao caráter A^5 , é de $8 + 6 = 14$ ídios.

O idante materno M1, não possui o determinante a^5 . Dos seus 10 ídios, 2 carregam o determinante a^1 , 4 o determinante a^3 , 3 o determinante a^7 e 1 o determinante a^{10} . Êsse idante, avaliado isoladamente pela força dos ídios, se não fôsse sobrepujado por nenhum outro idante, deveria produzir o caráter A^3 , com uma força 4. O outro idante materno, M2, possui em todos os seus ídios o determinante a^6 . Tal idante, tem, pois, com relação ao caráter A^6 , a força 10. Entretanto, o organismo que se desenvolve de uma constituição idioplasmática como essa, exibirá o caráter a^5 , porque, de todos, é êste que conta com a maior força ($8 + 6 = 14$). Para a expressão final de um mesmo

caráter (A), a contribuição do pai, foi, pois, maior (14 contra 10).

Eis aí, em seus traços gerais, a importante e complexa teoria de WEISMANN, naquilo que tem de fundamental para o estudo que estamos empreendendo. Porém, antes de submetê-la a uma análise crítica, necessário se torna referir às modificações, que com o decorrer do tempo, o próprio autor foi nela introduzindo.

WEISMANN viveu o suficiente para acompanhar os progressos da Biologia dos albores do nosso século e assim, sem alterar os alicerces do monumento que erigira e que mais de uma vez modificara, pôde adaptá-lo às novas aquisições, legando-nos o último e mais bem acabado sistema, sobre o qual, os biólogos que o sucederam, calcaram aquilo que hoje conhecemos com o nome de teoria do gen corpuscular.

Convém fazer notar inicialmente, que em 1913, no I volume, da 3ª. edição, dos seus "Vortraege ueber Deszendenztheorie", WEISMANN ainda considerara a primeira divisão de redução como sendo precedida de uma duplicação do número de cromossômios (pag. 246-247), parecendo assim não ter tomado conhecimento dos trabalhos que desde 1890 vinham sendo publicados, em número cada vez maior, e que no ano do lançamento da 3a. edição do seu importante livro, já haviam provado à saciedade a inexistência de qualquer duplicação numérica dos cromossômios, e que êstes, na primeira divisão reducional, se juntavam, dois a dois, segundo a sua homologia. Entretanto, da leitura do II volume daquela obra, depreende-se que WEISMANN se encontrava perfeitamente ao par de todos os progressos realizados no domínio da citologia e da genética, nada havendo a acrescentar, hoje, ao que foi por êle escrito a respeito das Leis de Mendel e isso, numa época em que o Mendelismo ensaiava os seus primeiros passos.

De plena posse, portanto, de tudo o que já se sabia relativamente ao papel dos cromossômios na hereditariedade, teve WEISMANN que modificar algumas das suas concepções anteriores. Já não era mais possível considerar os cromossômios como idantes repletos de ídios totipotentes. Já se possuía um bom número de fatos que provavam a contribuição diferente dos diversos cromossômios na caracterização do indivíduo e portanto, os ídios só poderiam representar partes, e não o indivíduo todo. Daí a idéia dos "Teilide", isto é, dos ídios de partes.

O primeiro passo no sentido da mendelização da teoria do idioplasma, deu, pois, WEISMANN, ao reconhecer que os cro-

mossômios, do ponto de vista de sua atuação na hereditariedade, são diferentes entre si, isto é, que êles não são portadores de todos os determinantes e sim, de uma parte apenas da substância hereditária.

A totalidade dos cromossômios de uma célula reprodutora, representando em potencialidade tôdas as possibilidades hereditárias do organismo, constitui o que WEISMANN chamou "Vollide" ou ídio completo. O "Teilide" ou ídio de partes, ou simplesmente ídio, na nova concepção, corresponde exatamente a cromossômio, o termo idante tendo perdido por completo a sua significação.

Após a remodelação por que passou, a teoria, finalmente, se apresenta, naquilo que ela possui de mais sólido, como segue:

Existe uma substância hereditária — o plasma germinal — contida nas células reprodutoras. Essa substância é constituída por "Anlagen", esboços, potencialidades ou determinantes, os quais se juntam para formar uma complicada arquitetura — o ídio (cromossômio). Tanto os ídios, como os determinantes, representam unidades vitais independentes. O número de ídios varia com as espécies, sendo, porém, constante, para cada espécie. Os ídios nunca se originam *de novo* e sim da divisão de ídios preexistentes. Os determinantes são constituídos pelos bióforos e assim como os ídios provêm dos ídios, os determinantes resultam da divisão dos determinantes e os bióforos da dos bióforos.

Crítica.

Modernizando a sua teoria, isto é, pondo-a de acôrdo com as idéias baseadas nos fatos que se avolumaram a partir da redescoberta das leis de Mendel e que aos poucos se transformaram na atual teoria da hereditariedade, foi WEISMANN, mais do que qualquer outro, o destruidor daquilo que êle próprio criara. E' assim, que quase tudo o que foi exposto nas páginas precedentes a respeito do grande sistema, caiu por terra, desde que WEISMANN passou a considerar, no seu monumental livro de 1913, os cromossômios como sendo diferentes do ponto de vista hereditário, cada qual só se responsabilizando por um certo e determinado número de atributos individuais. Os ídios totipotentes, capazes de veicular individualmente todos os determinantes do organismo, tendo deixado de existir, qualquer juízo que se tenha feito da sua arquitetura, deve forçosamente mudar. Aceitando o conceito moderno de cromossômios homólogos, que se pareiam na meiose e que se repartem por gâme-

tas diferentes, e aceitando, ao mesmo tempo, que o ôvo encerre, para cada caráter, dois determinantes, um de origem paterna e outro de origem materna, teve, evidentemente, que abandonar todo aquêlê complexo mecanismo, segundo o qual, os cromossômios, em consequência da anfimixia, acabavam por ficar diferentes. Por tudo isso, da portentosa teoria, pouco restou para a crítica. Porém, nesse pouco, acha-se contida a parte essencial e mais característica do todo, que vem a ser exatamente a divisão diferencial dos cromossômios.

Do estudo da teoria de WEISMANN depreende-se com facilidade, que o fato das células do organismo se diferenciarem no decurso do desenvolvimento, impressionara o grande autor, da mesma maneira que havia impressionado os autores que o precederam, levando-o a admitir, para ponto de partida, as mesmas duas substâncias que figuram nos sistemas anteriores. Essas substâncias, igualmente vivas, capazes ambas de multiplicação autônoma, diferem fundamentalmente entre si. Uma delas, o morfoplasma, embora destituído da propriedade de auto-diferenciação, pode, por intervenção oportuna da outra, modificar-se a adquirir as características morfológicas dos diversos elementos que estruturam o corpo do animal ou da planta. A segunda substância, representada pelos bióforos, incapaz de qualquer sorte de alteração, goza, não obstante, daquela extraordinária faculdade de imprimir à primeira determinadas características estruturais. E' interessante notar, que o morfoplasma é uma substância indiferente, extremamente lábil, que, com a mesma facilidade, toma êste ou aquêlê rumo na diferenciação, tudo dependendo da constituição dos bióforos que nêle vêm exercer a sua atividade. Essa indiferença e essa maleabilidade chegam mesmo a constituir o caráter mais importante do morfoplasma. Os bióforos, que representam a substância hereditária (idíoplasma) na sua expressão mais simples, são, muito pelo contrário, inalteráveis. Enquanto o morfoplasma se vai gradativamente modificando, até se converter, de modo definitivo, num dêsse muitos elementos anatômicos que entram na constituição do organismo, os bióforos se vão multiplicando sem qualquer modificação e dêsse modo se conservando sempre os mesmos até o fim. Daí, a necessidade de se admitirem tantos tipos distintos de bióforos, quantas as caracterizações a se realizarem no organismo.

O morfoplasma, com esta ou com qualquer outra denominação, existe realmente e realmente se modifica no decorrer do desenvolvimento. Os bióforos, porém, não passam de mera hipótese. Existem sòmente na imaginação de WEISMANN.

Não conseguindo, como os que o precederam, compreender as razões pelas quais as células se diferenciam, não pôde WEISMANN, à semelhança daqueles, abrir mão de ativos agentes diferenciadores. Se uns tantos elementos se convertem em células nervosas e outros em células musculares, é porque êles recebem os agentes específicos capazes de transformá-los neste ou naquele sentido. Esse raciocínio é o mesmo que se encontra nos outros autores e se tem mostrado tão imperioso, que desde BUFFON, vem passando, de um em um, sem que qualquer dêles conseguisse abandoná-lo. Chegou a constituir-se numa idéia preconcebida, que figura como fundamento em tôdas as teorias corpusculares da hereditariedade. Em tôdas elas há uma substância real, fisicamente caracterizável, trabalhada por entidades hipotéticas, que ninguém jamais viu, mas que todos reconhecem como necessariamente existentes.

Embora sentindo a necessidade de hipotéticos corpúsculos materiais para explicar a hereditariedade e o desenvolvimento, nenhum dos grandes autores conseguiu fazer funcionar os sistemas que elaboraram com base naqueles corpúsculos. Vejamos se WEISMANN foi mais feliz. Não nos esqueçamos, todavia, de que os bióforos não têm existência real, as suas propriedades sendo aquelas que arbitrariamente lhes concedeu o sábio que os idealizou.

Admitindo com WEISMANN a existência de tantas sortes distintas de bióforos quantos sejam os caracteres das diferentes células do corpo, teremos que apreciar a maneira pela qual cada sorte alcança a célula que deve caracterizar. É evidente que cada célula individualmente tem que receber todos os bióforos necessários para a sua completa estruturação, e somente êstes. Mas, como as células vão aparecendo umas depois das outras a partir do ovo, é preciso, em primeiro lugar, que todos os bióforos se achem representados nesse ovo inicial, e, em segundo, que cada célula receba não só os bióforos que devem caracterizá-la, mas também todos aquêles que se destinam à caracterização das células que dela devem provir. Uma dada célula, portanto, na base de duas linhagens em via de diferenciação, recebe, da célula que lhe deu origem, os bióforos que lhe conferem tôdas as suas características morfológicas e funcionais, e bem assim, todos aquêles que se destinam aos elementos das duas linhagens que nela se iniciam. Daí a necessidade de se reconhecerem nos bióforos momentos de atividade e de inatividade. Visto que a obrigatoriedade de distribuir os bióforos do ovo pelo organismo em desenvolvimento exige das células esse papel de receber e transmitir bióforos que lhes são,

por assim dizer, estranhos, é óbvio que a condição requerida para isso é que os bióforos em trânsito se conservem inativos. Deve, por conseguinte, haver um mecanismo regulador da atividade dos bióforos, de sorte que em cada célula só entrem em função aquêles que a ela se destinam de modo específico, mantendo-se os demais em repouso. Esse mecanismo, convenhamos, foi com grande engenho imaginado.

E' mais do que evidente, que sendo o morfoplasma inespecífico e por isso mesmo igualmente sensível à influência modificadora de qualquer sorte de bióforos, nenhuma ação seletiva pode êle exercer sobre as partículas que lhe chegam. Quer isso dizer, que não é a célula que resolve acerca dos bióforos que devem entrar em ação ou permanecer em repouso. Sendo ela completamente indiferente, não pode decidir por êstes ou por aquêles, pois do contrário seríamos forçados a reconhecer que o morfoplasma já é diferenciado antes mesmo de qualquer atuação dos bióforos, o que iria de encontro às pretensões da teoria. O morfoplasma, pois, comporta-se de maneira inteiramente passiva, aguardando a chegada dos bióforos que lhe estão destinados. Êstes é que se devem repartir em lotes perfeitamente distintos, capazes de fazer aqui uma célula epitelial, ali uma célula muscular, acolá uma célula nervosa.

Para conseguir tão extraordinário resultado, teve WEISMANN que ordenar os bióforos. Começou por reuní-los em grupos completos, cada grupo se destinando a trabalhar numa dada célula. E com isso criou os determinantes, unidades de categoria superior, porém, é claro, tão hipotéticas quanto os próprios bióforos que se reuniram para constituí-las. Mas, desse modo, organizando tantos grupos distintos de bióforos, quantos os tipos diferentes de células a se constituírem no futuro organismo, deu, evidentemente, WEISMANN, um grande passo no sentido da ordem. Já não se trata da repartição de elementos livres e sim de lotes de elementos condensados na forma de corpúsculos individuais, o que, sem dúvida, é incomparavelmente mais simples e evita qualquer confusão que pudesse levar a um determinado morfoplasma elementos destinados a trabalhar em outro. Agora só restaria colocar os determinantes num veículo adequado, que fôsse de célula em célula, e dar-lhes nesse veículo uma disposição tal, que permitisse a liberação dos bióforos, no momento oportuno, sem promover qualquer desordem naqueles que devem prosseguir. O veículo existe realmente. São os cromossômios. Considerados a princípio como idantes formados por ídios totipotentes, acabaram, aquêles organóides do núcleo, depois das últimas reformas por que passou a teoria,

por representar ídios de partes, contendo apenas uns tantos determinantes, e não mais a totalidade destes, como primitivamente.

Quanto à disposição dos determinantes nos ídios, só conjecturas poderemos fazer, pois WEISMANN não nos esclarece suficientemente a respeito. Antes de dar à teoria do idioplasma a sua feição atual, admitia que o mecanismo distribuidor dos determinantes se realizava de maneira perfeita, porque, em virtude da arquitetura dos ídios, cada sorte de determinantes se punha em condições de poder liberar os seus bióforos, no momento exato em que no organismo aparecia aquela célula predestinada a recebê-los. Não há, entretanto, na obra de WEISMANN, detalhes sobre a arquitetura dos ídios. Teoricamente, êsses elementos, que foram identificados aos cromomérios dos cromossômios, são corpúsculos esféricos. A melhor maneira de dispor os determinantes numa esfera, para que êles pudessem ocupar sucessivamente a periferia e aí libertar com facilidade os seus bióforos, seria arranjando-os em camadas concêntricas. Na camada mais externa ficariam aquêles que devessem entrar em ação em primeiro lugar. Depois viriam, pela ordem de entrada em atividade, as outras camadas. Com a perda, em cada célula, dos determinantes da zona periférica e com a multiplicação compensatória dos elementos das camadas subjacentes, o ídio iria progressivamente se homogeneizando, até que afinal, sem qualquer alteração da forma e do volume, êle ficaria inteiramente constituído pelos determinantes que no início ocupavam o núcleo da esfera. A maior ou menor rapidez com que os determinantes de cada camada se multiplicam e a afinidade responsável pela manutenção das diferentes sortes nas respectivas camadas, seriam atributos inerentes à constituição de cada sorte.

Para termos uma idéia objetiva do funcionamento do complicado sistema imaginado por WEISMANN, procuremos acompanhar a segmentação do ôvo da *Ascaris megalocephala*. (BOVERI 1899, PIZA 1941).

Como se sabe, ao dividir-se pela primeira vez, o ôvo da *Ascaris* dá origem a dois blatomérios de potencialidade diferente. Dêstes, um, que foi designado por S1, por ser a primeira célula somática, recebe do ôvo material que apenas se destina à formação da ectoderme da larva. O outro continua com a potencialidade total e recebe a designação de P1. Esta célula, ao dividir-se, dá origem a uma célula totipotente, como ela própria (P2), e a uma célula somática (S2), com material formativo da endoderme, da mesoderme e do estomodeu da futura

larva. Ao se dividir essa célula S2 e as que dela provierem, o material formativo que veiculam vai-se separando, até se constituírem células contendo apenas material destinado à formação de cada uma das partes, isto é, da endoderme, da mesoderme e do estomodeu. A célula P2 se divide em P3, totipotente, e S3, esta última com material destinado à formação de algumas partes do corpo, material este que acabará se repartindo, nas divisões subsequentes, até que cada célula venha a ficar somente com o material que lhe estava destinado. P3 dá origem a P4 e S4. Esta última comporta-se como as demais células somáticas (S1, S2 e S3), isto é, reparte o seu material. P4 já não possui substâncias destinadas à formação de órgãos do verme, mas se conserva com a potencialidade total. Daí por diante só se dividirá equacionalmente, dando sempre origem a células reprodutoras.

De conformidade com a teoria de WEISMANN, podemos considerar os ídios dos cromossômios do ovo da *Ascaris*, como sendo formados por uma série completa de camadas de determinantes, revestindo um núcleo com tôdas as sortes daquelas unidades, destinado a formar as células reprodutoras. Ao dividir-se, o ovo manda para a célula S1 apenas os determinantes de alguns dos estratos da primeira camada, ou seja, da camada formadora da ectoderme. Esses determinantes arranjam-se em um ídio esférico, semelhante ao ídio original, porém homogêneo na sua constituição, isto é, formado somente de determinantes ectodérmicos. O ídio irmão, que vai para a célula P1, multiplica os seus elementos para reparar o deficit material verificado com a perda dos elementos da casca. Os ídios da célula S1, sendo constituídos pela mesma sorte de determinantes, não sofrem nenhuma divisão diferencial, apenas repartindo equacionalmente os seus elementos pelas células ectodérmicas que forem aparecendo. Com a célula P1, porém, o mesmo não se verifica. Os ídios dessa célula, na divisão que efetuam, dão origem a ídios-filhos diferentes, uns formados pelos determinantes das três primeiras camadas, destinados à constituição de parte da mesoderme, da endoderme e do estomodeu, respectivamente, e os outros, pelo material restante. Os primeiros, que irão para a célula S2, multiplicarão os seus elementos, que se disporão em três camadas, a mais externa das quais será constituída por determinantes de endoderme. Quando essa célula se dividir, os ídios de uma das filhas serão constituídos exclusivamente pelos determinantes da camada periférica, isto é, endodérmica, ao passo que os da outra se redistribuirão em duas camadas, uma com o material destinado à mesoderme e outra com

aquêlê que se destina à formação do estomodeu. Na divisão seguinte essas duas sortes de determinantes se separam e daí por diante tôdas as divisões serão equacionais, cada célula só produzindo células-filhas do mesmo valor idioplasmático, ou seja, contendo ídios homogêneos, sômente com determinantes de mesoderme ou de estomodeu, o mesmo se dando com as células que só ficaram com os ídios de endoderme.

A célula P2, que se originou juntamente com S2 e que ficou com o material restante, ao dividir os seus ídios, manda para um lado algumas camadas que formarão os ídios da célula S3, ficando as camadas inferiores nos ídios que passarão para a célula P3. Os ídios desta última, finalmente, ao se dividir, abandonam para uma das células as últimas camadas da série externa, ficando com a série interna intacta. As camadas de determinantes desta série, dispostas, como vimos, na mesma ordem das da série que acaba de ser repartida, serão conservados sem alteração nas divisões subsequentes da célula P4, a qual se destina à formação das células reprodutoras. Precisamos, porém, admitir, que no ôvo, antes do início da segmentação, dá-se uma reestruturação dos ídios, com formação de um núcleo contendo tôdas as sortes de determinantes destinados às células reprodutoras e de uma série externa destinada a repartir os seus elementos pelas células somáticas do futuro organismo.

E' verdade, que desde que se passou a considerar o cromossômio como ídio de partes e aquilo que no cromossômio representava os ídios da concepção primitiva, como sendo os determinantes, o mecanismo da distribuição dos fatores hereditários simplificou-se grandemente. Seja lá como fôr, os ídios, para representar o seu papel no desenvolvimento, têm que sofrer modificações tão profundos em sua estrutura, que repugnam às concepções biológicas bem fundamentadas.

Na opinião de WEISMANN, os ídios são unidades vitais perfeitamente individualizadas, que assimilam, crescem e se multiplicam por divisão. São constituídos por unidades menores, os determinantes, também dotados daquelas faculdades. Do jôgo de forças vitais inerentes aos determinantes, resulta a característica arquitetura dos ídios. Ídios e determinantes, por conseguinte, não representam estrutura diferentes e nem os primeiros podem ser considerados como meros suportes dos segundos. Muito pelo contrário, os ídios são estruturados pelos determinantes, não podendo existir sem êles. Os determinantes guardam entre si relações espaciais permanentes e como elementos de uma organização extremamente precisa e altamente especializada, mantêm rigorosamente a sua posição no con-

junto por êles formado. E tudo isso em consequência de uma "afinidade vital" que os congrega segundo um plano que se estabeleceu no decurso da longa história do seu desenvolvimento. Sendo, como são, diferentes, os determinantes que entram na constituição de um ídio, cada um deve ter aí o seu papel específico, necessitando o ídio, para conservar tôdas as características morfológicas e funcionais que lhe marcam a individualidade, da presença de todos êles. Se o ídio fôr realmente uma unidade vital, êle não poderá, sem comprometer a sua integridade e portanto a sua vida, prescindir de qualquer daqueles elementos incorporados à sua estrutura através todo o imenso lapso de tempo que assinala a diferenciação da espécie.

Qualquer órgão de um sistema, para manter as relações funcionais com os demais órgãos do mesmo sistema, precisa de todos os seus elementos essenciais. Assim, por exemplo, uma artéria, para funcionar como tal, tem que conservar a sua estrutura. Sem a túnica conjuntiva percorrida pelos "vasa vasorum" que nutrem os seus tecidos, sem a camada média constituída por fibras musculares lisas e fibras elásticas que lhe asseguram a motilidade, sem o endotélio que a reveste inteiramente, não pode ser considerada uma artéria e nem pode desempenhar as funções que lhe cabem no organismo. E' verdade que uma artéria pode reduzir a espessura de sua parede externa, bem como alterar as proporções dos elementos musculares e elásticos de sua camada média. Porém, não pode suprimir de modo completo nenhum dos elementos que figuram na sua estrutura. Reduzida ao endotélio somente, a artéria passaria a ter a estrutura dos vasos capilares e nessas condições não poderia funcionar como artéria.

O mesmo se dá com o ídio. Sendo um organóide da célula, necessita, para conservar a sua estrutura e a sua função, de todos os elementos que entram na sua organização. Querer que um ídio continue a ser o mesmo organóide que se reconhece em tôdas as células do corpo, a despeito de haver perdido, por etapas sucessivas, os determinantes que o estruturam, até ficar reduzido a uma única sorte, é querer que uma artéria continue a ser artéria depois de haver perdido todos os seus constituintes anatómicos com exceção daqueles que formam o endotélio. Seria o mesmo que querer que uma palavra que se escreve com seis letras diferentes, passe a ser escrita com uma só delas repetida seis vezes.

E' porisso que a divisão diferencial, no sentido de WEIS-MANN, não pode ser mantida. Não pode, em primeiro lugar, porque, ao desmembramento do ídio se opõem aquelas mesmas

fôrças vitais que levaram séculos para edificá-lo. Não pode, em segundo, porque, não é concebível que um órgão estruturado com elementos diferentes, possa perder êsses elementos e com os restantes, mesmo quando de uma única sorte, reestruturar-se, sem perder qualquer de seus atributos essenciais e sequer alterar a sua forma e o seu volume. Se os ídios são verdadeiros organóides que se multiplicam por divisão dando ídios-filhos semelhantes aos iniciais, é porque a tal divisão diferencial, pedra angular da teoria de WEISMANN, jamais se realiza.

O ponto mais fraco da teoria decorre do fato de haver WEISMANN conjugado num só e único sistema, estruturas reais e estruturas hipotéticas. As primeiras, representadas pelos cromossômios e seus respectivos cromomérios, como elementos vivos que são, só têm uma conduta: aquela que lhes é ditada pelas leis que regem os fenômenos biológicos. As segundas, absolutamente inexistentes, fruto exclusivo da imaginação, têm a conduta que a fantasia do autor lhe quiser emprestar.

Mas, convenhamos que não se pode deixar a fantasia agir descontroladamente. A ciência está cheia de hipóteses. Tenho mesmo que a hipótese é indispensável ao desenvolvimento da ciência. Porém, é necessário que a hipótese esteja de conformidade com os fatos conhecidos, mormente com aquêles que figuram no mesmo conjunto de fenômenos que se procura explicar. A hipótese cai, desde que os fatos que a apoiavam, mais bem estudados, passem a contrariar-lhe as pretensões. Torna-se impossível manter uma hipótese, depois de provado que tudo o que se conhece com base na observação, nega-lhe todo o suporte. E', pois, evidente, que encaixar no corpo de uma teoria, hipóteses e fatos em franca contradição uns com os outros, é decretar, de início, o malôgro da teoria.

WEISMANN cometeu o êrro de associar a hipotética divisão diferencial a estruturas que se conhecem de modo objetivo e que só se dividem equacionalmente.

A hipótese da divisão diferencial dos ídios se impôs ao sistema de WEISMANN, por duas razões fáceis de encontrar: a suposição de que os fatores responsáveis pelo desenvolvimento, como aliás todos os fatores hereditários, residem nos cromossômios e o fato, muitas vezes constatado e porisso mesmo suficientemente provado, que as células se diferenciam no decurso do desenvolvimento do organismo. Essa diferenciação só podendo resultar de uma distribuição diferencial dos elementos responsáveis contidos no ôvo e achando-se êsses elementos nos cromossômios, a conclusão lógica que se impõe é que os cro-

mossômios se dividem diferencialmente. Tal conclusão, porém, repousa numa proposição não demonstrada, isto é, na suposição de que os fatores da diferenciação acham-se localizados nos cromossômios. Mas, desde que a observação acurada do comportamento dos cromossômios prova que êles só se dividem equacionalmente, deduz-se que não é nos cromossômios que se encontram os fatores da diferenciação, pois que êstes devem realmente se repartir de maneira diferencial.

Ao envés de buscar localizar os agentes diferenciadores numa outra parte da célula, manteve-os WEISMANN, apesar dos pesares, nos cromossômios, e isso em virtude de uma convicção inabalável e mais forte do que os fatos. Dêsse modo, a hipótese da divisão diferencial figura na sua teoria, sem encontrar apóio de espécie alguma. O imaginário prevaleceu sobre o objetivo, o fantástico sobre o real.

WEISMANN pensou possuir argumentos em favor da sua idéia da divisão diferencial dos cromossômios. Ao apresentá-los, porém, confundiu duas ordens muito distintas de fenômenos: divisão e repartição de organóides celulares.

Todos os organóides que não podem ser produzidos de novo, originam-se diretamente por divisão, de organóides preexistentes. Estão neste caso os cromossômios, os plastídios, os cinetossômios, etc. O conceito de divisão equacional ou diferencial deve ser um conceito qualitativo e não quantitativo. O importante é que os organóides resultantes da divisão de um outro sejam da mesma qualidade. A quantidade pode variar dentro de certos limites, pois que os organóides resultantes, crescendo, logo recuperam as dimensões habituais. Firmado êste conceito, podemos asseverar que os organóides desta categoria, isto é, aquêles que não podem se perpetuar por um processo de noviforção, só se dividem equacionalmente.

Outro fenômeno é a repartição. Êste sim, pode ser equacional ou diferencial. Os cromossômios espermatogoniais dos híbridos, por exemplo, só se repartem equacionalmente, ao passo que os cromossômios dos espermatócitos primários, repartem-se diferencialmente.

Foi confundindo divisão com repartição, que WEISMANN pensou poder defender a sua idéia de uma divisão diferencial dos cromossômios.

Para se compreender a diferenciação do organismo tem-se realmente que admitir uma repartição diferencial de elementos. Porém, conforme veremos noutra ocasião os elementos que se repartem diferencialmente não residem nos cromossômios e sim no citoplasma das células.

Vimos que os ídios, para poderem desempenhar o seu papel no organismo, necessitam de uma sólida arquitetura garantidora da ordem segundo a qual os determinantes devem entrar em ação. Mas, se eles possuírem realmente a arquitetura que lhes é atribuída, não poderão funcionar em consequência dessa mesma arquitetura, pois que, para isso, seria necessário, que um organóide tão complexo, pudesse, a despeito da perda sucessiva da totalidade de cada uma das sortes de elementos que entram na sua estruturação, reestruturar-se de cada vez e reconstruir a primitiva arquitetura, conservando tôdas as propriedades vitais, e isso, mesmo quando não dispuzesse senão de uma única sorte de elementos. O dia em que se conseguir, somente com areia, edificar um muro perfeitamente idêntico a um outro em cuja arquitetura entram também água, cimento, cal e tijolos, nesse dia estaremos preparados para aceitar as consequências da divisão diferencial dos cromossômios, no sentido de WEISMANN.

Admitindo que êsse dia tenha chegado e que os determinantes acabam de alcançar as células a que se destinam, nem assim se poderia compreender a maneira pela qual conseguem eles imprimir-lhes as características especiais que distinguem umas das outras.

Uma primeira dificuldade surge do fato de não se saber se os bióforos concorrem com o seu próprio corpo para formar as estruturas que lhes estão confiadas, ou se apenas dirigem os processos que se desenvolvem, sem nêles tomar parte direta. Como WEISMANN fala em luta dos bióforos recém-chegados com os bióforos residentes para implantação de novos caracteres, segue-se que os bióforos, depois de haverem estruturado a célula de acôrdo com as suas faculdades específicas, ali permanecem individualizados, prontos para entrar em ação a qualquer momento. Neste particular, sérias contradições se verificam no pensamento de WEISMANN. Repugna-lhe a idéia de que os bióforos, em espécie e de conformidade com a sua constituição, se grupem para formar fibrilas contráteis, cromatóforos ou membrana celular. Não, os bióforos não são partículas de membrana, de cromatóforo ou de fibrila. São apenas corpúsculos formadores daquelas estruturas, isto é, corpúsculos, que agindo conjuntamente com elementos já existentes na célula, podem produzi-las. Com isso, porém, apenas na aparência se consegue mudar a situação. E mudar para pior, quer dizer, complicando-a. Se para cada elemento de uma célula, seja êle plastídio, condriossômio ou fibrila, existem os bióforos específicos, incapazes de formar outra cousa senão aquela para a qual se destinam e sem os quais a estrutura respectiva não se cons-

titui, é indiferente para a teoria que os bióforos sejam peças integrantes dos organóides que vão formar, ou apenas catalisadores de suas diferentes partes. A complicação está em que, não podendo se converterem uns nos outro, pois que isso seria a negação da sua especificidade, e não encontrando na célula os bióforos recém-chegados, nada mais que bióforos, não têm senão êles próprios se ordenarem nos elementos que lhes incumbe formar. Pode-se querer argumentar que os bióforos que deixam o núcleo encontram um morfoplasma não diferenciado que pode ser convertido nesta ou naquela estrutura. Porém, o morfoplasma, sendo vivo, embora não diferenciado, é organizado e estruturado. E não existindo outra unidade, além dos bióforos, capaz de organizar e estruturar a matéria, segue-se que os bióforos que acabam de chegar só encontram, realmente, bióforos. Mas êstes estão todos ocupados nas estruturas presentes no morfoplasma. Seria preciso antes desorganizar o morfoplasma para depois empregar os bióforos libertos em outras estruturas. Isso, entretanto, talvez não fôsse necessário, se se pudesse contar com bióforos livres, verdadeiras sobras que ficam no morfoplasma como elementos de reservas. Em qualquer caso, porém, êsses bióforos livres seriam, por sua vez, de espécies definidas e só poderiam ser utilizados para a constituição de estruturas especiais e não de quaisquer estruturas. Quer dizer que no morfoplasma de uma célula epitelial destinada a se converter mais tarde em célula muscular, não existem, nem livres, nem associados, bióforos da espécie daqueles que se destinam a formar fibrilas contráteis. Por conseguinte, no momento oportuno, os bióforos vindos do núcleo, se pudessem contar com o concurso de outros bióforos, teriam que neutralizá-los, conferindo-lhes em seguida outras propriedades. Essa facilidade conversora que uns bióforos teriam sobre outros, é inadmissível.

Fica, assim, WEISMANN, num beco sem saída. Acha, de um lado, que tudo o que existe numa célula, seja muscular, glandular ou nervosa, é constituído por bióforos específicos e de outro lado, que os bióforos não tomam parte direta nas estruturas por êles formadas. Há, aí, evidentemente, uma contradição. Se as diferentes partes de uma célula são constituídas por distintas espécies de bióforos, os bióforos devem figurar corpuscularmente nas partes por êles formadas. Ou então, se êles não entram diretamente nas estruturas, apenas confeccionando-as com outro material, não se poderá afirmar sejam as estruturas em questão formadas de bióforos e nem que as estruturas diferem entre si por serem constituídas de sortes diferentes de bióforos.

As duas substâncias vivas, uma inespecífica representada

pelo morfoplasma e outra específica representada pelo idio-plasma, atrapalharam WEISMANN, como aconteceu aos seus predecessores.

Vimos, nos capítulos anteriores, as dificuldades que tiveram DARWIN, NAEGELI e DE VRIES, para por em atividade as unidades representativas dos sistemas que idealizaram. WEISMANN não foi mais feliz. Invocando a "maturidade", não soube apresentar as causas capazes de fazer com que certos determinantes amadureçam, enquanto outros se conservam imaturos. E nesse particular, nada melhor que transcrever aqui, as interessantes críticas formuladas por DELAGE:

"Weismann invoque la "maturité", comme raison de la sortie des biophores à tel moment et en tel point.

Mais, ce n'est pas la une explication C'est une simple comparaison.

Un fruit est mur, un organisme est mur à un moment et non en un autre, parce que cet organisme, ce fruit ont une naissance, une période d'accroissement, une phase d'état, une décrépitude et enfin une mort. Pour les biophores il n'y a rien de tel. Ils sont aussi anciens que l'espèce et, immortels par essence, ne meurent que par accident, quand la cellule qui les contient vien à se détruire. Quand le plasma germinatif se dédouble dans l'oeuf fécondé, ses deux moitiés sont identiques. Comment donc se fait-il que le plasma somatique suive une autre évolution que le plasma germinatif? Admettons que la dissociation des biophores et leur passage dans le cytoplasma crée pour eux une situation nouvelle. Mais tant qu'ils sont agglomérés en déterminants et renfermés dans le noyau, la situation est identique pour eux, qu'ils soient dans les cellules germinales ou dans les cellules somatiques, dans les unes et les autres ils sont latents et inactifs. Quel mouvement moléculaire s'accomplit en eux qui puisse aboutir à une *maturité*? Cette propriété doit, comme toute autre, avoir une base physique; les déterminants appelés à murir sont-ils donc différents de leurs homologues des cellules germinales? Où, quand, comment s'est établie cette différence? Il faut donc admettre que, dans l'oeuf fécondé, quand les déterminants doublent de nombre par division pour former les plasmas somatique et germinatif, ils subissent une division inégale, et que les deux moitiés diffèrent, en ce que l'une restera inerte, ne *murira* pas, tandis que l'autre murira en un moment donné et à une place donnée. Mais cette propriété différentielle devra, elle aussi, être représentée par un biophore. Admettrons-nous qu'il y a

dans chaque déterminat un biophore de la maturation qui passera tout entier, sans se dédoubler, dans le plasma somatique? Cela ne se peut, car le plasma germinatif privé de ces biophores essentiels ne pourrait les reformer au moment correspondant de la génération suivante. Il faut donc que les biophores de la maturation se doublent comme les autres. Mais alors pourquoi ceux du plasma germinatif resteront-ils latents? Faudra-t-il des biophores de biophores pour déterminer cette différence? La même difficulté se reproduirait pour eux. Cela n'a point d'issue. Dirat-on qu'il n'y a point de biophores de la maturation, mais que tous les somatiques diffèrent de leurs homologues germinatifs par une particularité de constitution chimique qui corresponde à cette propriété? Mais cette particularité différentielle devrait être différent aussi pour tous les déterminants et différent aussi pour les biophores identiques de deux déterminants différents, puisque les moments de maturité sont différents pour les différentes cellules. Quelle complication effroyable! C'est alors que toutes les ressources de la chimie organique ne souffriraient pas à fournir le matériel de tant de particularités diverses!

Weismann dira-t-il que la maturation n'est pas due à une différence initiale des biophores ou des déterminants, mais aux conditions qu'ils trouvent dans les divers points de l'organisme? En concédant cela il entrerait enfin dans la bonne voie; mais ce serait abandonner la sienne: une fois pris dans cet engrenage il faudra y passer jusqu'au bout et renoncer tout à fait à ce mystère de détermination à outrance, de prévision des moindres détails, et alors ce ne sera plus le *Weismannisme*, mais *l'Organicisme*, *l'Auto-détermination*. D'ailleurs, dans le cas actuel, la concession ne servirait à rien, car il resterait à expliquer pourquoi, dans les cellules de la lignée germinale, les déterminants cytogènes du plasma somatique sortent du noyau pour déterminer le cytoplasma quand, dans le même noyau, les déterminants identiques du plasma germinatif restent latents et inactifs." (Pag. 744-745.)

DELAGÉ critica a teoria de WEISMANN sobre vários outros aspectos, para concluir que "il n'y a point, dans le plasma germinatif, de particules distinctes représentant les parties du corps ou les caractères et propriétés de l'organisme." (Pag. 749).

Não obstante a ruína completa dos seus fundamentos, a teoria extremamente preformista de WEISMANN, com algumas modificações, converteu-se na teoria do gen corpuscular.

A TEORIA DO GEN

A moderna teoria da hereditariedade é conhecida por teoria do gen. São tantos os nomes a ela ligados, que se torna difícil reconhecer-lhe um autor. Aliás, não se trata mesmo de uma teoria, que à semelhança das precedentes, tivesse sido elaborada por algum pensador. Depois de WEISMANN, ninguém mais tomou da pena para escrever uma teoria de hereditariedade. O Mendelismo, redescoberto ao raiar do presente século, quando WEISMANN ainda vivia, permitiu àquele grande vulgo da biologia contemporânea reajustar as suas idéias acêrca do mecanismo da transmissão dos caracteres e associar de modo definitivo a substância hereditária aos cromossômios.

Teve o Mendelismo a sorte de renascer das mãos de três dos maiores biólogos do fim do século passado, DE VRIES, CORRÊNS e TSCHERMAK, entrando para o século XX sob o vigoroso impulso que lhe deram os seus eminentes redescobridores. Essa feliz coincidência fez com que as chamadas regras mendelianas, já ao renascer, se impuzessem, como se foram produtos comerciais, que, sob a égide garantidora de firmas conceituadas, apenas lançados, logo invadem todo o mercado. De fato, mal acabaram de ser divulgados os trabalhos dos três famosos botânicos, e já na Europa e nos Estados Unidos começaram a aparecer, numa série progressiva e ininterrupta, os resultados de pesquisas, que, no domínio das plantas e dos animais, confirmavam e re-confirmavam as regras de Mendel e davam uma solidez inabalável à idéia de que o agente hereditário se acha localizado nos cromossômios. O Mendelismo, por conseguinte, entrou vitorioso no século das luzes e se mantém até hoje como uma das mais belas e sólidas aquisições das ciências biológicas.

Embora os efeitos dos cruzamentos fôsem já conhecidos de experimentadores que trabalharam antes de MENDEL (KOELREUTER, GAERTNER, HERBERT, LECOCQ, NAUDIN e outros), não resta dúvida alguma de que apenas aquêle soube tirar-lhes as consequências e dêles deduzir regras de geral aplicação. O nome de MENDEL, pois, deve ser o primeiro a ligar-se à moderna teoria do gen.

Como se sabe, o trabalho de MENDEL, lido numa clara e fria tarde do mês de Fevereiro do ano de 1865, perante cerca de quarenta ouvintes reunidos na sala de conferências da "Staatsrealschule", da pequena cidade austríaca de Brünn,

completado por explanações interpretativas na reunião do mês seguinte e publicado no volume IV das atas das reuniões dos naturalistas daquela cidade, embora ouvido com atenção, não despertou interesse e não teve repercussão, jazendo sepulto por 34 longos anos. Durante êsse largo período, as pesquisas de MENDEL com as ervilhas, sem dúvida as mais importantes, foram citadas apenas uma vez, quando W. O. FOCKE, no seu livro sôbre híbridos de plantas, publicado em 1881, trata do gênero *Psium*. (ILTIS 1924).

E' notável o silêncio de NAEGELI a respeito do trabalho de MENDEL. Havendo se correspondido com o religioso de Brünn, entre 1866 e 1873, discutido amplamente e criticado muitos dos seus resultados, não faz a respeito a menor referência em nenhuma das 822 páginas do seu alentado volume sôbre a teoria da descendência. (NAEGELI 1884). Tratando da hereditariedade em vários dos seus aspectos e havendo elaborado uma teoria para explicá-la, era essa, exatamente, a hora de revelar ao mundo os resultados experimentais de MENDEL, que tão bem conhecia e cujo alcance devia ter compreendido... Por culpa de NAEGELI, por conseguinte, o Mendelismo, que êle tivera o privilégio de ver no berço, ficou por tanto tempo ignorado. As cartas de MENDEL, publicadas por CORRENS (1905), são um eloquente atestado da incompreensível conduta de NAEGELI.

Em seguida, deve-se associar à teoria do gen, o nome dos três redescobridores do Mendelismo.

Vem, em primeiro lugar, o botânico holandês HUGO DE VRIES, com um trabalho intitulado "Sur la loi de disjonction des hybrides", publicado nos "Comptes Rendues" da Academia de Ciências de Paris e datado de 6 de Março de 1900. Embora com data de 24 de Março, sai, com algum atraso e um pouco mais de detalhes, êsse mesmo trabalho (Das Spaltungsgesetz der Bastarde), no volume dos "Berichte der Deutschen Botanischen Gesellschaft" correspondente ao mesmo ano.

DE VRIES, experimentando com cêrca de 17 espécies vegetais, chegou a resultados que coincidem exatamente com os relatados por MENDEL em seu trabalho de 1868, intitulado "Versuche über Pflanzen-Hybriden", publicado numa revista de difícil acesso (Verhandlungen Naturforschenden Verein in Brünn, Bd. IV), mas que pode ser lido na íntegra, no livro de BATESON (1914), traduzido por ALMA WINCKLER, ou na recente re-edição feita pelo "The Journal of Heredity" (Vol. 42, N. 1, Jan.-Febr. 1951).

No fascículo seguinte dos mesmos "Berichte", portanto cêrca de um mês após a publicação dos dois trabalhos de DE

VRIES, aparece o do botânico de Tübingen, CARL CORRENS, datado de 24 de Abril, sobre o mesmo assunto. Nesse trabalho relata CORRENS os resultados conseguidos com a ervilha, os quais concordam perfeitamente com os de MENDEL e de DE VRIES. Foi aí que pela primeira vez, falou-se em Regras de Mendel.

Finalmente, em Junho do mesmo ano e ainda na mesma Revista, surge o trabalho do austríaco ERICK VON TSCHERMAK, igualmente sobre ervilhas: "Ueber die künstliche Kreuzung von Pisum sativum".

Ao renascer, pois, o Mendelismo já estava confirmado.

MENDEL não pôde fugir à conclusão de que a hereditariedade fôsse um fenômeno corpuscular. Embora nada soubesse a respeito de cromossômios, achava que alguma coisa existia, capaz de funcionar como veículo daquilo que deveria condicionar o caráter. Essa qualquer coisa que seria responsável pela manifestação de cada atributo, existia tanto no grão de pólen, como na célula reprodutora feminina. Por conseguinte, a planta híbrida possuía, dessa qualquer coisa, duas amostras, uma de cada pai. No híbrido, apenas uma delas se manifestava (dominância), ficando a outra em estado latente (recessividade). Porém, quando a planta híbrida preparava as suas células reprodutoras, as cousas responsáveis pela manifestação do caráter se separavam de tal sorte, que cada célula reprodutora só recebesse uma delas. E assim poderiam os fatores dos caracteres se reunir em combinações diferentes, ora como em um dos pais, ora como em outro, ora, finalmente, como no híbrido.

MENDEL falava em fatores ou "Anlagen" sem que tivesse conseguido fazer qualquer juízo a respeito do mecanismo da transmissão dos caracteres hereditários. Aos re-descobridores do Mendelismo, porém, em plena fase cromossômica da citologia, não foi difícil ligar os fenômenos de disjunção de caracteres à divisão reducional do núcleo das células que se destinam a formar os elementos reprodutores, ainda mais que nessa época o livro de WEISMANN (1892) sobre o plasma germinal já era bem conhecido. Mas, da leitura dos primeiros trabalhos de CORRENS (especialmente 1901) verifica-se não ter sido fácil compreender exatamente o que se passava, pois embora considerando os cromossômios como sendo aquela "qualquer coisa" a que MENDEL se referira, isto é, os veiculadores dos "Anlagen" ou fatores dos caracteres, a idéia divulgada por WEISMANN, segundo a qual os cromossômios se dividiam transversalmente por ocasião da divisão reducional do núcleo, punha um sério obstáculo ao perfeito entendimento do meca-

nismo da hereditariedade. E' verdade, que quando CORRENS publicou o seu trabalho sôbre bastardos entre raças de milho (1901), já existiam informações citológicas que bem poderiam tê-lo ajudado a compreender o papel dos cromossômios. Já nessa época, HAECKER (1890, 1892, 1895, etc.), HENKING (1891) e outros, haviam mostrado que a suposta divisão transversal não passava de uma separação de cromossômios prèviamente pareados por uma das extremidades (telossinapse).

Foi só quando SUTTON (1902), BOVERI (1904) e outros, confirmaram observações de autôres que os precederam, de conformidade com as quais os cromossômios do núcleo em redução pareiam-se segundo o comprimento e não pelas pontas, que o mecanismo da segregação dos caracteres do híbrido encontrou plena e satisfatória explicação.

A teoria do gen, tal como a conhecemos, em nada de fundamental difere da teoria de WEISMANN, por êle mesmo modificada e posta de inteiro acôrdo com as leis de Mendel.

Os cromossômios, veículos dos fatôres hereditários, são constituídos por unidades ativas, cada qual com um papel bem definido, dispostas em série linear, sempre nas mesmas posições e separadas umas das outras por segmentos maiores ou menores de substância destituída de propriedades específicas. Essas unidades, que correspondem perfeitamente aos *determinantes* de WEISMANN, foram por muito tempo designadas por *fatôres hereditários* ou *fatôres mendelianos*, até que JOHANNSEN (1926), em 1909, introduziu o pequenino, cômodo e expressivo vocábulo *gene*, que desde logo passou a substituir tôdas as outras denominações. A origem dêsse vocábulo, que não é senão uma parte do trissílabo *pângene* criado por DE VRIES em substituição às *gêmulas* de DARWIN, mostra bem as relações do *gen* com as outras unidades corpusculares que o precederam na história da evolução das partículas materiais dotadas de papel definido na hereditariedade. (PIZA 1928).

Gen e determinante, do ponto de vista conceptual, diferem, por ser o primeiro uma unidade simples, ao passo que o outro, conforme vimos, é uma unidade de segunda ordem, constituída por bióforos. Não há, porém, aí, nenhuma divergência de caráter fundamental, porque, de um lado, o bióforo foi creado sòmente para pôr o determinante em funcionamento e seria inteiramente desnecessário se WEISMANN tivesse feito funcionar as suas unidades à maneira concebida mais tarde pa-

ra os gens, isto é, por meio dos chamados produtos gênicos, ou seja, de substâncias especificamente ativas. De outro lado, à genética não repugna a idéia de decompor o gen em unidades menores ou subgens, encontrando-se na literatura algumas tentativas nesse sentido. EYSTER (1928), por exemplo, numa "teoria genômérica do gen", buscou explicar o mecanismo da variação. Segundo essa teoria, o gen seria constituído de um número constante de sub-unidades ou genômérios, que poderiam ou não ser da mesma natureza química, física ou físico-química, mas que seriam dotados da faculdade de auto-reprodução e capazes de mutar independentemente. Também DUBININ (1932, 1932a) recorreu à idéia de subgens para explicar o comportamento dos diferentes alelomorfos de "scute" da *Drosophila melanogaster*, no que se refere à ação de cada um relativamente a determinadas cerdas do tórax daquela mosca. WADDINGTON (1950), por sua vez, acha que se pode considerar o gen como sendo composto, consistindo de um certo número de sub-unidades idênticas.

O gen, portanto, pode aproximar-se do determinante, quer suprimindo-se dêste último os bióforos, quer decompondo-se o primeiro em sub-unidades. Essa aproximação, conforme se depreende facilmente do estudo da genética, foi feita, principalmente pela simplificação do determinante. De fato, o gen da genética contemporânea, outra coisa não é senão o determinante de WEISMANN, destituído dos bióforos, cuja existência pareceu inteiramente inútil aos genetistas da era mendeliana. A sub-divisão do gen tem uma significação muito menor, apenas revelando uma tendência que se esboça no sentido de uma volta aos bióforos.

Tendo o conceito do gen resultado da transformação de um conceito preexistente, inteiramente hipotético, de uma partícula, cuja realidade jamais se conseguiu provar, êle não pode, porisso, deixar de ser hipotético também. Entretanto, não falta quem considere o gen corpuscular como uma realidade objetiva de cuja existência não se pode duvidar.

Uma das principais propriedades do gen é a faculdade que êle tem de fabricar a sua própria substância e de se multiplicar. Aliás, essa propriedade, reconhecida também em unidades corpusculares de outras teorias, constitui a mais importante característica da substância viva, não sendo, porisso, privativa do gen. Até pelo contrário, a auto-síntese não é propriedade do

gen serão por extensão. Uma vez que se supõe seja o gen uma partícula viva independente, não se pode deixar de estender-lhe aquilo que se reconhece como a mais significativa manifestação da vida em elementos verdadeiramente existentes. Sendo, por definição, parte de um organóide nuclear tão real como o próprio núcleo ou como a célula — o cromossômio — tem que desfrutar das propriedades fundamentais do todo que integra. Auto-síntese, na verdade, não é propriedade de gens e sim de cromossômios e de tudo que é vivo. Querer, como muitos, que as propriedades vitais do cromossômio sejam devidas ao fato de ser êle formado de gens, seria inverter completamente a situação. O cromossômio existe de fato e goza da faculdade de crescer e de multiplicar-se. O gen, porém, não passa de uma hipótese. Se existir, como se pretende, deverá, evidentemente, desfrutar daquela faculdade. Mas, até agora, não se conseguiu provar que a tal partícula exista. E no entanto, o cromossômio continua como uma realidade morfológica, sempre presente, a exhibir a sua multiplicidade de aspectos, deixando-se medir, dissecar e analisar, num permanente desafio à argúcia dos cientistas e aos requintes da técnica que pretendem transferir para um elemento imaginário propriedades que legitimamente pertencem-lhe. Não se pode, porisso, aceitar a sugestão de HUXLEY (1949), segundo a qual, gens e plasmagens seriam provavelmente os únicos elementos do organismo dotados da faculdade de auto-reprodução. (Pag. 117).

Se o gen fôsse realmente qualquer cousa independente, capaz de elaborar a sua substância e de multiplicar-se, colocado, ao lado de outros, ao longo dos cromossômios, a sua existência já estaria mais que comprovada pelas fragmentações cromossômicas. Pois se os cromossômios se fragmentam, não só espontânea, como experimentalmente, pelas regiões inertes que ligam os gens entre si, por que motivo êsses gens libertos, em blocos de tôdas as dimensões, não continuam a levar a vida independente que se costuma atribuir-lhes? Se os fragmentos cromossômicos continuassem a viver independentemente, a teoria do gen corpuscular poderia apoiar-se nesse fato. Mas, se os fragmentos se perdem e se desorganizam, a não ser que se soldem ou se enxertem em fragmentos cêntricos de outros cromossômios, é porque nêles não há partícula alguma capaz de viver independentemente. A idéia de um gen corpuscular independente, não encontra, pois, apôio nos fatos.

Tenho afirmado e continuo afirmando que o gen-partícula não existe. (PIZA 1930, 1941, 1944, 1947). DOBZHANSKY (1943) pensa de modo diferente. Para êle, "o gen não é apenas

um símbolo, mas sim um corpo físico, um corpúsculo, é a unidade estrutural presente nos cromossômios."

Asseverei, em contestação, que isso está longe de exprimir uma verdade comprovada. "O que o genetista apresenta como um fato consumado, isto é, como uma realidade morfológica, continua sendo, como sempre, uma mera hipótese de trabalho. O gen é ainda um símbolo. E' qualquer cousa até agora desconhecida a que se atribuem certos efeitos, êstes sim, bem conhecidos. Nenhum genetista conseguiu até hoje apresentar ao mundo científico um corpúsculo qualquer, um grânulo de matéria, um agregado molecular ou uma molécula, como sendo a objetivação dêsse conceito hipotético que anda por aí com o nome de gen. Se o genetista desconhece o que seja o gen, por não ter conseguido ainda analisá-lo, que aponte ao menos a partícula de matéria que possa representá-lo. Enquanto isso não fôr feito, o gen continua a ser um símbolo representativo daquele tão procurado corpúsculo que deve ser a causa primária dos efeitos conhecidos em genética por efeitos gênicos."

"Portanto, quando o genetista afirma que o gen é um corpo físico, um corpúsculo, a unidade estrutural presente nos cromossômios, êle está simplesmente abusando da expressão. Nenhum citologista, nenhum estudante da estrutura cromossômica, por mais penetrante que seja a sua visão, por mais aperfeiçoados que sejam os seus métodos, por mais segura que seja a sua técnica, jamais conseguiu descobrir essa unidade estrutural." (PIZA 1944).

A idéia, muito arraigada, de que os discos dos cromossômios gigantes das glândulas salivares dos Dipteros oferecem o substrato material para os gens, parece não corresponder aos fatos. Ainda há dúvidas sôbre a natureza das bandas dos cromossômios salivares e sôbre a verdadeira significação morfológica dos cromomérios dos cromossômios não salivares. (PIZA 1944, 1947). Recentemente KOSSWIG & SHENGUEN (1947), estudando o cromossômio IV do *Chironomus*, constataram que a morfologia daquele cromossômio modifica-se de tecido para tecido, não revelando a esperada concordância na forma, nas dimensões e, o que é muito mais importante, na ordem segundo a qual as bandas se distribuem. Os cromossômios gigantes, segundo observaram, não exibem os discos senão depois de completarem o seu desenvolvimento. Isso abona a opinião por mim emitida, segundo a qual, os discos só secundariamente se formando em cromossômios bivalentes, a sua coincidência não serve para atestar uma atração específica das partes consideradas homólogas. (PIZA 1944). Serviria, pelo menos como su-

gestão, se se constituíssem antes do pareamento somático dos cromossômios, o que não acontece. Os resultados dos autores comprometem seriamente a teoria da ordem linear dos gens e confirmam a asserção por mim feita de que os cromossômios diferem, não só quanto à morfologia, mas também quanto à função, nas diferentes células do corpo. (PIZA 1947). A êsse propósito, escreveram :

“Up to now, the arrangement of the discs was taken as being stable and constant, only to be changed by mutation. According to the new view which we here propose, the discs seem to represent merely regions of a special type of activity (or inactivity) along the chromosome, the pattern of which is conditioned by the function of the cell in which it is housed.” (Pag. 237).

A existência, na meiose, de uma atração ponto por ponto, essencial para a teoria do gen corpuscular, foi amplamente discutida em trabalhos anteriores. Mostrámos que a atração é de cromossômio para cromossômio e é da mesma natureza da desenvolvida entre gâmetas, a atração individual de pontos independentes não passando de inútil complicação. (PIZA 1944, 1947). As belíssimas alças observadas nos casos de inversão de um segmento relativamente longo de um dos homólogos, podendo ser igualmente explicadas pela teoria da dorso-ventralidade, segundo a qual os cromossômios só se pareiam por uma determinada face, o melhor argumento citológico a favor da atração de pontos perdeu todo o seu primitivo vigor. (PIZA 1942).

OESTERGREN (1949), estudando a *Luzula*, planta que possui cromossômios do tipo dos cromossômios do *Tityus*, chegou à minha teoria da dorso-ventralidade, chamando “front side” e “back side” ao que eu designara, sete anos antes, “face ventral” e “face dorsal” dos cromossômios. (PIZA 1942). Localizando o cinetocore numa das faces do cromossômio, tal como fôra por mim feito, elaborou pouco depois (1951) uma teoria geral sôbre a movimentação dos cromossômios, a qual, nas suas partes essenciais, não se distingue da que fiz para explicar a meiose (PIZA 1943), tendo a minha a vantagem de não repudiar a repulsão dos cromossômios, apoiada em tão elevado número de fatos.

A idéia de um gen corpuscular, cuja inexistência tenho procurado provar, agoniza.

A descoberta, com o emprêgo do microscópio electrónico, de partículas sub-microscópicas, no cromossômio salivar da *Drosophila*, não tem qualquer significação especial. (PEASE & BAKER 1949). A história da microscopia nos ensina, que quanto mais se aperfeiçoam as lentes e melhora o poder de resolução dos conjuntos óticos, corpúsculos cada vez menores vão sendo descobertos. Entretanto, o tamanho dos corpúsculos, em si, não tem importância para a teoria do gen. Corpúsculos existem de fato e de várias dimensões. Não seria necessário ir além dos discos dos cromossômios gigantes das glândulas salivares. Melhor modelo de estrutura cromossômica não se pode esperar encontrar. Tôda a dificuldade resume-se em demonstrar que as partículas que se presume representarem os gens, possuam realmente as propriedades que delas se exigem para isso. Se se não conseguir provar a teoria com o modelo salivar, pode-se desistir de tentá-lo com outros modelos, porque modelo mais adequado não existe. Não adianta, pois, discutir o caso particular dos corpúsculos fusiformes fotografados por PEASE e BAKER com o emprêgo do microscópio electrónico.

Que o gen corpuscular não existe, ficou bem demonstrado pelo novo conceito, segundo o qual, o gen seria o segmento de cromossômio que os crossing-over separam.

Tive já oportunidade de escrever :

"Sob o ponto de vista morfológico, é óbvio, o gen não existe. Não há nos cromossômios parte alguma estruturada que possa corresponder a êsse conceito puramente hipotético. Na falta de corpúsculos organizados que preenchessem os requisitos exigidos pela genética, o conceito de gen transformou-se para exprimir a idéia de regiões geneticamente ativas do corpo dos cromossômios. Já não é mais preciso falar em corpúsculos independentes alinhados nos cromossômios como as contas de um colar. O efeito gênico passou a ser atribuído à atividade de regiões e não mais de corpúsculos.

"Finally — escreve DOBZHANSKY (1941) — chromosome breakage occurring spontaneously or under the influence of X-rays furnishes evidence to prove that discrete blocks of chromosome material may be physically separated from each other without loss of ability to reproduce themselves; although not necessarily without a change in developmental functions." (111).

Esses blocos de material cromossômico são os novos gens. E DARLINGTON (1941) confirma :

“When we examine the hereditary elements, the chromosomes, in the course of meiosis (by which the diploid cells give rise to the haploid), we find that in all such organisms the maternal and paternal chromosomes are reassorted, in all possible combinations in the haploid cells produced. Not only this, but the corresponding maternal and paternal chromosomes cross over at different places in each cell undergoing meiosis, so that all possible combinations of *parts* of chromosomes are also produced. The unit of crossing-over of the chromosome determines the size of these parts and is known as the gene.” (138).

HUXLEY (1943), por seu turno, reafirma :

“a gene unit is thus a section of the chromosome between two adjacent sites of potential breakage at crossing-over.” (49).

“Eis aí em que transformaram o primitivo conceito do gen-partícula, três dos mais proeminentes biólogos da atualidade: em blocos discretos de material cromossômico, em partes de cromossômio que se recombinam no crossing-over, em segmentos de cromossômio situados entre dois pontos adjacentes de fratura. Eis aí o novo gen, o gen revelado pelos efeitos dos raios-X sobre os cromossômios, o gen de MULLER, como passou a ser chamado.”

“Mas, pensando bem, o que vem a ser êsse novo gen sob o ponto de vista estrutural? Nada mais do que a completa negação do gen corpuscular, a afirmativa mais categórica de que não se conseguiu ainda descobrir um elemento diferenciado no corpo dos cromossômios, que se pudesse chamar de gen. E na falta dêsse elemento de que não há a menor esperança de encontrar, o biólogo passou de uma hora para outra a responsabilizar meros segmentos de cromossômios pelos diferentes efeitos gênicos que êle tão bem conhece.”

“O gen acaba, pois, de materializar-se. O símbolo transforma-se em realidade, o hipotético em objetivo, o conceito em fato. O gen adquiriu corpo, adquiriu forma, adquiriu

tamanho. Deixou de ser uma partícula apenas concebida, para tornar-se uma realidade visível, palpável, diretamente mensurável. O gen identificou-se com o cromossômio. Sendo um segmento de cromossômio, êle passou a ser cromossômio, tal como um segmento de pâncreas é pâncreas, um segmento de rim é rim, um segmento de fígado é fígado. A função gênica entrou a ser função cromossômica. Tudo mudou e só a denominação resistiu. Tranferiu-se, porém, para os segmentos que substituíram as contas do rosário." (PIZA 1944).

Havendo ainda quem não tenha penetrado bem no alto significado do novo conceito do gen e que porisso continua acreditando nos gens-partícula, individuais e independentes, capazes de fabricar a sua própria substância e de se multiplicar, arranjados, numa ordem definida, como se fôssem contas de ácido nucléico num cordel de proteína, parece-me conveniente acrescentar aqui aquêles esclarecimentos, que não obstante altamente significativos, os autores se dispensaram de dar.

O novo conceito do gen, tirado da análise do crossing-over, significa que não existe no cromossômio partícula alguma, que, à semelhança de um centrossômio, de um plastídio ou de um cinetossômio, possa crescer e multiplicar-se independentemente das outras e que corresponda à idéia que a genética fazia do gen. Aliás, diz WADDINGTON (1950):

"It is clear that the old picture of the chromosome, as a linear array of individual particles, each of which is a gene, is too simple."

O que o novo conceito exprime é que, apesar disso, certos caracteres atribuídos à atividade de determinado cromossômio, manifestam-se em indivíduos, nos quais, em consequência do crossing-over, aquêle cromossômio cedeu ao seu homólogo, um fragmento, cujo tamanho varia dentro de limites que não podem ser ultrapassados. Em outras palavras, que fragmentos, incapazes de viver independentemente, podem passar de um homólogo para outro, e, aí se enxertando, produzir o mesmo efeito fenotípico que lhe era antes atribuído. E como fragmentos diferentes produzem efeitos diferentes, foi possível demarcar nos cromossômios áreas distintas, responsabilizando-se cada área por um determinado efeito.

Não há, entretanto, nenhuma evidência de que cada caráter seja produzido por um certo, determinado e único segmento

cromossômico. O que há é uma simples aparência. Ninguém haverá que possa crer, apesar de tôdas as *aparências*, que uma luz vermelha ou verde, que se acende quando se comprime este ou aquêlo botão, seja produzida pelo botão respectivo, ou que o trabalho de u'a máquina seja executado por um parafuso, embora sem aquêlo parafuso o trabalho não se produza. Entretanto, alguma analogia existe, pois de conformidade com o raciocínio da genética, um dado cromossômio, perdendo um certo fragmento, o organismo possuidor daquele cromossômio deixará de exibir um determinado caráter. Se o cromossômio em questão readquire o pedaço, o caráter reaparece no indivíduo em que isso se der, tal como o trabalho na máquina em que se re-coloca um parafuso perdido.

Os tratados de genética dão-nos dêsse fato expressivos exemplos. Assim, perdendo o cromossômio X da *Drosophila* um segmento localizado na posição 3C7, os indivíduos que possuírem essa anomalia deixarão de exibir asas de contornos normais, para exibirem-nas com uns recortes no bordo posterior. Na linguagem da genética, o cromossômio afetado perdeu um "gen para contornos normais das asas ou para asas não repicadas", em consequência do que as asas se constituem com os contornos anormais. Aquêles recortes que aparecem nas asas dos indivíduos deficientes relativamente ao *locus* em questão, constituem o caráter "Notch", da nomenclatura genética.

Parece, pois, razoável, atribuir ao segmento cromossômico o caráter que com êle desaparece. Vejamos o que escreve STERN (1950) a respeito :

"It is possible to study the chromosomes of the Notch-winged flies under the microscope. There are cases without visible change, where the X-rays presumably caused alterations of the hereditary material in an inter band region or at a submicroscopic level. Often, however, a specific rod-shaped chromosome shows absence of a specific region (Fig. 15 A). *From this, it can be concluded that the ability to cause the development of a normal wing depends on the presence of an entity in the region which is missing from the deficient chromosome. This entity is called a "gene for normal wing outline" or a "gene for not-Notched wings".* (O grifo é meu).

Êsse raciocínio é da mesma natureza daquele que liga a luz ao botão ou o trabalho da máquina ao parafuso.

Se o organismo perde um gen para asas normais e o resultado dessa perda são os entalhes que aparecem no bordo posterior das asas, pode-se querer concluir que a função do gen ausente era a de produzir aqueles pequeninos triângulos da superfície alar, que estão faltando nas asas repicadas. Dêsse modo poder-se-ia compreender, que a função específica tivesse desaparecido com o gen. Sabe-se, porém, que a falta do segmento responsável pelas "asas normais" produz um outro efeito: engrossa a terceira nervura. É evidente, que deixando de figurar no patrimônio genético do indivíduo, o gen não pode engrossar uma nervura e nem desempenhar qualquer outra função. Por conseguinte, o que promove o espessamento da terceira veia e confere às asas os demais caracteres do fenótipo "Notch" não é, evidentemente, o gen que se foi e sim, o homólogo que ficou. O gen perdido, portanto, nada leva consigo. Apenas deixa de participar na caracterização do organismo. O que ele aí fazia, não se sabe. Sabe-se apenas, que à semelhança de um parafuso, ele é um elemento indispensável para que a máquina orgânica produza um determinado trabalho: asas de contornos normais.

Há no rato um gen recessivo, que quando em homozigose, transforma a marcha normal numa espécie de dança. Num indivíduo híbrido, no qual, em consequência da dominância do alelo +, a locomoção deveria ser normal, como nos demais componentes da geração F₁, a marcha do tipo "valsador" se manifestou. A suposição de que o fato de devesse à perda de um segmento cromossômico contendo o alelomorfo para normalidade, foi citologicamente confirmada.

A modificação da marcha se deve, pois, a um gen recessivo, o qual, na ausência do gen +, produz o seu conhecido e característico efeito.

Existem muitas dezenas de loci distintos, distribuídos pelos diferentes cromossômios, que uma vez perdidos, acarretam o encurtamento das cerdas. Os gens correspondentes aos loci em questão, são conhecidos por "Minutes".

De conformidade com o raciocínio que se costuma fazer em genética, as alterações fenotípicas observadas nos casos de deleção se devem, como vimos, à atuação do alelomorfo do locus correspondente. No caso dos "Minutes" teríamos cerca de 75 diferentes gens (ALTENBURG 1945) capazes de produzir o encurtamento das cerdas.

Espera-se, que quanto mais simples fôr uma estrutura, tanto menor deve ser o número dos fatores genéticos que a determinem. Ora, no organismo de um inseto, nada existe mais sim-

ples que uma cerda. Esta não passa de um mero prolongamento citoplasmático de uma célula epidérmica revestido pela exocutícula elaborada pela própria célula. E', pois, estranhável, que para regular o comprimento de um simples brôto que dela se destaca, necessite cada célula tricógena da atividade de 75 diferentes gens! Mas os fatos aí estão e contra fatos não há argumentos : 75 gens distintos são capazes de encurtar as cerdas da *Drosophila*. A genética demonstra, portanto, que não obstante extremamente simples do ponto de vista morfológico, a cerda, do ponto de vista do seu desenvolvimento, é das estruturas mais complexas que se conhecem. De fato, quanto maior o número de fatores atuando sôbre o desenvolvimento de uma estrutura, tanto mais especializados devem ser êsses fatores e tanto mais complexo o processo decorrente de sua atuação.

SCHULTZ (1929), reunindo diferentes "Minutes" no mesmo organismo, constatou que êles não têm ação aditiva e que portanto não devem participar da mesma reação primária. Assume que existe no desenvolvimento uma reação condicionada por um grande número de gens e que uma alteração em qualquer dêsses gens desencadearia uma reação secundária responsável pelo fenótipo "Minute". Essa assunção, porém, em nada simplifica o problema. A reação normal que se opera durante o desenvolvimento pode ser genéticamente decomposta em cerca de 75 etapas, reações secundárias ou fatores condicionais, diferentes, sôbre cada um dos quais atua, de modo específico, um dos 75 gens capazes de alterar a situação no sentido de produzir o caráter "Minute".

Parece-me que seria extremamente mais simples se se aceitasse que as cerdas normais são determinadas por uma única substância, cuja presença serve para distinguir fisiologicamente as células tricógenas das demais células epidérmicas. Essa substância seria produzida pela célula tôda, citoplasma e núcleo operando em cooperação, como se fôsse uma ênzima elaborada por uma célula glandular. Determinadas alterações fisiológicas, atribuíveis às deleções, modificando a contribuição do cromossômio afetado e portanto do núcleo todo, dariam o fenótipo "Minute". Essa substância hipotética responsável pela formação da cerda parece produzir-se de modo bastnte lento, promovendo, primeiro, o crescimento da célula tricógena em que se encontra e dando, mais tarde, início ao desenvolvimento da cerda. Desde que a célula tricógena começa a se distinguir, pelas dimensões, das demais células da epiderme, decorrem aproximadamente 20 horas, consumindo o desenvolvimento completo da cerda mais 18 horas. (BODENSTEIN 1950). O

processo todo, desde que a célula começa a crescer até que a cerda completa o seu desenvolvimento, desenrola-se em cerca de 38 horas. Dentro dessas 38 horas há tempo mais do que suficiente para que a deficiência possa fazer sentir o seu efeito. A modificação sofrida pela célula tricógena em consequência da alteração de um dos cromossômios, traduz-se pelo caráter "Minute".

A conclusão de que os gens "Minutes" não operam na mesma reação primária porque os seus efeitos não se somam, não é obrigatória. Sabemos da fisiologia geral, que muitos fatores, para produzirem o efeito que deles se espera, precisam atingir um certo limite, que seria o limite mínimo de ação. Dêsse limite para cima, o efeito aumenta com o fator, até que êste alcance um segundo limite, que seria o limite máximo de ação, além do qual, o fator pode aumentar, sem que o efeito se altere. Ora, se considerarmos as diferentes deleções "Minute" como fatores da mesma natureza, cujo limite máximo de ação é aproximadamente o mesmo, os seus efeitos sobre o encurtamento das cerdas evidentemente não se somam de maneira perceptível. Uma deleção infui no funcionamento da célula, considerada como um sistema, da mesma maneira que duas ou mais.

O que precisa ficar bem claro, é que os gens nenhuma relação direta têm com os caracteres que lhes são atribuídos. O caráter não é produzido pelo gen e sim pelo organismo. Quando um gen é introduzido no organismo ou é dele eliminado, o organismo todo se altera e isso pode produzir um efeito variável sobre um determinado caráter.

De conformidade com o conceito genético em voga, os gens trabalham por intermédio dos chamados produtos gênicos, por êles especificamente elaborados. Mesmo que isso fôsse verdadeiro, ninguém poderia aceitar que uma substância qualquer, ainda que específica, possa, *per se*, alterar uma estrutura ou produzir um caráter. SINNOTT (1949), expressa, da seguinte maneira, essa opinião :

"Many specific substances are certainly important in developmental processes and their study has done much to increase our knowledge of the mechanism of growth control. But it is naive, I think, to believe that any substance, however potent, can of itself determine a particular organic form."

A substância produzida apenas reage com outras substâncias, modificando todo o sistema e disso resulta o caráter.

De que o sistema trabalhe como um todo harmônico na produção da forma, temos magnífica demonstração nos efeitos produzidos no organismo pelas deleções. Em certos casos, como por exemplo no que se refere ao caráter "valsador" do rato, a deleção suprime do híbrido o dominante normal, deixando em liberdade o recessivo correspondente, que pode ser responsabilizado pelo efeito constatado. Nas deleções do tipo de "Minute", porém, o mesmo não acontece. Um determinado cromossômio de um indivíduo normal (+ +) perde um certo fragmento (+). Parece evidente que aqui não se trata de um heterozigoto que perde o gen para a normalidade, deixando agir sozinho o gen antagônico responsável pela modificação. Não, ambos os gens são "normais". A deleção deixa, por conseguinte, no organismo, um gen para a "normalidade", ao qual não se pode, por esse motivo, atribuir as modificações exibidas pelo fenótipo. Se modificações, realmente, se manifestam, são o resultado da atividade de todo um sistema orgânico fisiologicamente alterado em virtude da perda de um fragmento cromossômico. O novo fenótipo se deve simplesmente ao fato do sistema normal (n) ser diferente do sistema alterado (n - 1).

A idéia de que o resultado da deleção se possa atribuir a todos os gens restantes, já se encontra em MORGAN (1928):

"For example, suppose a gene were actually lost from a chromosome and that when two such chromosomes are brought together, some character of the individual is modified or even absent. The modification or absence might be said to be the effect produced by all the rest of the genes. It is not the absence as such, that determines the result, but the effect produced, when two genes are absent, by the rest of the genes. Such an interpretation avoids the rather naive assumption that each gene in itself represents a character of the individual." (76-77).

MORGAN se exprime tão claramente a esse respeito, que não me posso furtar ao desejo de transcrever mais um pequeno trecho :

"Before discussing this view it should be pointed out that in certain aspects this interpretation is similar to and in fact derived from, another more familiar interpretation of the relation between gene and character. For instance, if the mutation process is interpreted to mean a change in the constitution of a gene, the result that follows, when

two recessive mutant genes are present, is not that the new character is due to the new gene alone, but that the new character is the end product of the activity of all the genes, including the new ones, in the same sense that the original character was also due to the original gene (that mutated) and to the rest of the genes."

"These last two interpretations may be briefly stated as follows: the first one states that in the absence of a pair of genes all the rest of the genes are responsible for the mutant character. The second states that when a gene changes its constitution, the end result, produced by the new gene, and the rest of the genes, is the mutant character." (77).

Os gens supressores de estruturas ou de órgãos são muito ilustrativos a êsse respeito. Por exemplo, o caráter "sem olhos" ou "sem asas" não pode ser atribuído a um gen que faça "não olhos" ou "não asas". Isso seria simplesmente absurdo. O que o gen pode fazer é impedir que os órgãos respectivos se desenvolvam. Mas, em se tratando de gens recessivos, o efeito que deles se espera só aparece nos indivíduos homozigotos, isto é, inteiramente destituídos do alelo normal. Por conseguinte, se o alelo normal não está presente, contra que elementos dirigem os mutantes resessivos a ação que inibe a formação das estruturas atribuídas ao gen normal? Contra os outros gens, evidentemente. Mas se a ação do gen mutante não é contra o seu alelomorfo normal e sim contra os demais gens, segue-se que no organismo normal não é o alelo do gen mutante que faz o órgão desaparecido e sim os outros gens.

Essa conclusão não é destituída de fundamentos. O gen recessivo so (supressor de olhos), recentemente descoberto por MILANI (1949), na *Drosophila melanogaster*, dá origem a moscas inteiramente destituídas dos órgãos da visão. Entretanto, de conformidade com a temperatura, indivíduos homozigotos (so so) e porisso completamente privados do alelomorfo produtor de olhos, podem exibir êsses órgãos em vários graus de desenvolvimento e até mesmo olhos de tamanhos normais. Portanto, se os olhos se fazem na ausência dos "gens para olhos", a idéia da existência dos "gens normais" é desnecessária. Encontram-se na literatura muitos outros fatos dessa natureza.

Está se generalizando a opinião de que o gen, para produzir o seu efeito específico, necessita da cooperação de todos os outros gens. Êstes preparam o meio adequado para que aquêlê possa agir. Nessas condições, não é difícil compreender, que o

que faz o caráter, são todos os gens. Todos os gens trabalham em colaboração para a produção de todos os caracteres e por conseguinte a atividade deles varia nas diferentes partes a caracterizar no organismo. (Cf. PIZA 1947). A idéia de que o gen tem períodos de repouso e períodos de atividade, é inaceitável. Ou ele está trabalhando a sua função específica, ou está cooperando para constituir o meio próprio à atividade, por seu turno específica, de outros gens. Se cada gen requer um determinado meio, os diferentes meios são específicos para os respectivos gens. E assim, somos forçados a reconhecer nos gens um número indefinido de funções específicas (tantas quantos sejam os meios e mais uma), o que equivale a dizer que eles não têm função específica.

Procuremos esclarecer o nosso pensamento.

Sabe-se, desde muitos anos, que o corpo de certos animais é constituído por um número determinado de células dispostas na mesma ordem nos membros da mesma espécie. Esse fenômeno, designado, em 1909, por ERIC MARTINI, *eutelia*, tem as suas raízes nos Protozoários coloniais, que se constituem em agrupamentos com o mesmo número de indivíduos. Dentre os Metazoários, o animal mais bem estudado sob esse ponto de vista, é o Rotífero da ordem Ploima, *Hydatina senta*, cujo corpo, segundo verificou MARTINI e depois VAN CLEAVE, consta de 958 células. (VAN CLEAVE 1932), Sendo comum o desaparecimento da membrana celular, costuma-se referir o número de núcleos. A constância do número total de células resulta da constância do número assinalado para os diferentes órgãos. Assim, as glândulas do pé são formadas por 19 células, o *cingulum* por 46, o *trochus* por 19, a boca por 43, o esôfago por 15, o estômago por 35, as glândulas gástricas por 12 e assim por diante. (Quadro completo em VAN CLEAVE, 1. c. e HEGNER 1948).

A segmentação do ovo dos Rotíferos é de tipo estritamente determinado. Os dois primeiros blastomérios são muito diferentes, quer quando às dimesões, quer quanto à significação embriogenética. O maior deles predestina-se a formar o ovário e a glândula vitelina. Para isso, divide-se, algumas vezes, desigualmente, e acaba entrando para o centro da massa formada pelas outras células, para aí, mais uma vez, dividir-se em dois elementos aproximadamente das mesmas dimensões, porém inconfundíveis quanto à morfologia, um dos quais se destina a formar células reprodutoras (oogônios) e o outro células vitelinas. (KORSCHOLT 1936).

Antes de levar mais longe o exame dos fatos, esbarramos

já com situações dificilmente compreensíveis à luz da teoria do gen individual. Assim, temos dois blastomérios providos dos mesmos gens e no entanto muito diferentes entre si. Essa diferença, para fim de discussão, pode ser atribuída à atividade, em cada um deles, de um gen específico. Teríamos então, que em cada um dos blastomérios, há um gen específico que trabalha para caracterizá-lo, enquanto todos os outros lhes preparam o meio para isso. E mais, que o gen específico de cada um dos blastomérios funciona como gen de meio no outro blastomério. Mas, como o trabalho do gen, quer êle funcione como formador de meio, quer como elemento produtor da particularidade diferencial da célula considerada, é sempre o mesmo, pois que o gen, conforme veremos, não pode produzir outra coisa além de uma cópia de si mesmo, conclui-se que por essa via não se consegue chegar a diferenciações. Se, pois, os mesmos produtos gênicos entram em ação nos dois primeiros blastomérios, as notáveis diferenças que os distinguem não lhes podem ser atribuídas.

Continuando a examinar o desenvolvimento dos Rotíferos, veremos, que dentro em pouco, terá início a formação dos esboços (Anlage) dos diferentes órgãos. São cerca de 20 esboços distintos e por conseguinte, 20 meios diferentes, em que os mesmos gens têm que agir. Se a atuação dos gens é sempre a mesma, a diferença entre os esboços, e mais tarde entre os respectivos órgãos, não se deve à atividade deles. Ou, se se admitir que cada gen trabalhe de modo diverso em cada um dos 20 meios distintos, não se poderá dizer que os gens possuam atividade específica.

A idéia de que um gen trabalha especificamente enquanto os demais lhe preparam o meio, parece-me extremamente ingênua. Considere-se, por exemplo, um gen que modifica determinadas cerdas da *Drosophila*. Sendo, como vimos, a cerda, o produto do desenvolvimento de uma única célula e possuindo a *Drosophila* cerca de 10.000 gens, (WADDINGTON 1950), teremos, que para alterar por pouco que seja o aspecto normal de cada cerda, o gen específico necessita que 9.999 gens lhe preparem o terreno! E' necessário que 9.999 produtos gênicos, ou sejam, 9.999 substâncias diferentes, atuem conjuntamente, para que a décima milésima substância imprima à cerda uma determinada particularidade!

Trabalhando todos os gens ao mesmo tempo e do mesmo modo, não é possível distinguir gens "de meio" de gens "de caráter". Ou todos os gens trabalham o caráter, ou todos êles trabalham o meio e nesse caso meio e caráter seriam a mesma

cousa. Aliás, o meio em que trabalham os gens sendo a célula, a célula sendo um complexo de estruturas e as estruturas sendo caracteres, melhor seria dizer que 10.000 gens produzem um certo e determinado caráter, do que afirmar que 9.999 gens preparam o meio em que um último gen produz o caráter.

Já se disse (PIZA 1947), que os gens trabalham diferentemente nas diversas partes do corpo e que todos cooperam para a produção de qualquer caráter. Todos os gens trabalham conjuntamente para produzir um certo tipo de olhos, como trabalham para produzir um certo tipo de asas. Do contrário, seríamos forçados a aceitar que os gens "para asas" repousam inativos nos esboços de olhos e os gens "para olhos", nos esboços de asas.

STERN (1950) acha-se em vias de aceitar definitivamente aquela idéia :

"It may well be that the thousands of genes present in each nucleus are active in every cell but in qualitatively, or quantitatively, different fashion. The specific activity would be tuned to the cellular environment in which the genes find themselves as a result of the differentiation which begins early in the egg and, by interaction between genes and different substrates, becomes enhanced and more manifold. It might also be that quantitative differences in genic action within different tissues could be so great that some groups of genes are more or less inactive at one stage of differentiation but are called into action if differentiation has proceeded far enough to provide them with suitable substrates. Perhaps, however, the assumption of continuous action of all genes at all times comes nearer to the truth than that of restricted activities of tissue-specific fraction of the whole genic set." (Pag. 36).

E dêsse modo, achando que a atividade específica dos gens teria que ajustar-se (would be tuned) ao meio celular em que eles se encontram, inclina-se STERN, definitivamente, para as idéias defendidas por PIZA, segundo as quais o citoplasma tem a liderança nos fenômenos hereditários, provocando, de conformidade com as substâncias ativas que contém, uma reação adequada da parte dos cromossômios. Numa fibra muscular todos os cromossômios (e por conseguinte todos os gens) desenvolveriam uma atividade "muscular", ao passo que numa célula nervosa, êsses mesmos cromossômios (isto é, gens), trabalhariam a função "nervosa". (PIZA 1941, 1947).

Com o intuito de demonstrar que essa liderança cabe ao núcleo, os autores costumam apresentar as experiências de regeneração e transplantação realizadas por HAEMMERLING com a alga *Acetabularia*. (WADDINGTON 1950, DARLINGTON & MATHER 1950, NEEDHAM 1942). Consta essa alga de um rizóide do qual se destaca um talo cilíndrico que se termina por um chapéu. O núcleo, único, se encontra na base, isto é, na parte em que se implanta o talo. Cortando-se o talo num ponto qualquer, a parte que fica com o rizóide e o núcleo produz, depois de um certo tempo, um chapéu. Das experiências de HAEMMERLING resultou que existem duas substâncias, uma produtora de chapéu e outra produtora de rizóide, arrançadas em gradiente para as extremidades respectivas. O talo, mesmo quando destituído de rizóide e de núcleo, poderá regenerar o chapéu, contanto que a substância formadora daquela estrutura se encontre acima do limiar de efetividade. E' natural que nessas condições, caindo a substância abaixo do limiar, e o citoplasma, sem o concurso do núcleo, sendo incapaz de elaborá-la, o talo perca dentro de pouco tempo a faculdade de produzir chapéu.

Transplantando talo de *Acetabularia mediterranea* para rizóide de *Acetabularia crenulata*, espécie que diferem pela forma do chapéu, constatou HAEMMERLING, que, provocando a regeneração, o novo chapéu se formava de conformidade com o núcleo presente, isto é, era do tipo *crenulata*. Assim também, talo de *crenulata* em rizóide de *mediterranea* regenerava chapéu de *mediterranea*. Daí generalizou-se a conclusão de que o núcleo exerce sobre o citoplasma, por intermédio de uma substância específica por êle elaborada, uma atuação determinante de chapéu. Essa conclusão, porém, é ilegítima. O que ressalta, incontestável, das experiências de HAEMMERLING, é que, num organismo unilcelular, como a *Acetabularia*, citoplasma e núcleo, em estreita e indissolúvel colaboração, preparam uma substância, aliás hipotética, necessária para a formação do chapéu, e que essa substância, em quantidade acima do limiar efetivo, produz um chapéu, mesmo depois de suspensa a sua elaboração, pelo isolamento do talo.

Do resultado da transplantação não se pode inferir que o núcleo da espécie A force o citoplasma da espécie B a produzir o chapéu da espécie A. As experiências nada ensinam a respeito do que se passa com os dois citoplasmas reunidos pelo enxerto. Movimentos que aí não podem deixar de existir, deslocam o citoplasma estranho, que nem ao mesmo se sabe se tem perfeita afinidade para com o outro citoplasma e com êle se misture.

Se o chapéu depende da atividade de um conjunto específico citoplasma-núcleo, parece claro que o citoplasma de qualquer das espécies, em ausência do próprio núcleo, não pode desenvolvê-la, ao passo que o conjunto citoplasma-núcleo, a desenvolve, a despeito da presença de um citoplasma estranho. Qualquer outra conclusão, parece-me forçada.

O exemplo do parafuso ou do botão, dado acima, serve apenas para mostrar, que qualquer elemento de um sistema, por mais simples que seja, pode alterar, mais ou menos profundamente, o funcionamento normal do sistema. Isso, porém, não autoriza concluir, no caso da genética, seja um elemento, que se mostra indispensável para a manifestação de um caráter, o produtor do caráter em questão.

O sódio é indispensável para que certa substância revele as propriedades do sulfato ácido de sódio. Mas, para isso, êle tem que se unir ao hidrogênio, ao oxigênio e ao enxôfre, tão indispensáveis quanto êle próprio. Assim também, nenhum fragmento cromossômico é capaz de produzir um caráter, mesmo que seja indispensável para que o caráter se produza. O fragmento do cromossômio é como o sódio, um simples membro de um complexo. Para condicionar o caráter, o fragmento tem que figurar na constituição do cromossômio, como o sódio na molécula do sulfato. Ambos têm que se integrar no respectivo sistema, para cujo funcionamento tôdos os elementos cooperam.

A genética conseguiu relacionar caracteres com segmentos de cromossômios e estabelecer que os segmentos precisam estar presentes para que os caracteres possam manifestar-se. Nada há contra isso. Se o fenômeno foi experimentalmente constatado, temos que aceitá-lo. Apenas não concordamos que segmentos de cromossômios sejam fatores de caracteres. Isso parece-nos por demais simplista e porque não dizê-lo, ingênuo. Aberra de tudo e principalmente da complexidade habitual dos fenômenos biológicos.

O Plant Breeding Abstracts" (Vol. XIX, N. 4, pag. 917), ao fazer o resumo do meu trabalho sôbre "O citoplasma e o núcleo no desenvolvimento e na hereditariedade", comenta :

"It seems however that part of the discussion on the discreteness of genes is verbal only. What "descrete" means within the complex organization of the cell, whe-

re every kind of molecular attachment from homopolar cohesion to full covalency exists is very much a matter of definition, and it would seem desirable to eliminate the vagness attending this issue when discussing whether or not the genes are unit particles."

A discussão em torno da individualidade do gen não é, em nenhuma de suas partes, uma discussão meramente verbal. Embora hipotético, o gen tem sido definido com clareza, a princípio como uma partícula material situada em posição definida no corpo dos cromossômios e depois como um segmento do próprio cromossômio. Tanto num caso como no outro, o gen teria independência funcional no sentido de ser capaz de elaborar a sua substância, crescendo e multiplicando-se independentemente como se fôra um organóide do núcleo e no de produzir um trabalho específico diferente do produzido por todos os seus congêneres. Ora, é exatamente por estar assim tão bem definido, que o conceito do gen corpuscular pôde ser dissecado.

A moderna definição do gen, isto é, aquela que o considera como sendo um segmento de cromossômio, veio desacreditar a primeira. Veio mostrar que corpúsculos não existem no núcleo, que possam representar o gen "conta de rosário". Êste foi um conceito simples demais, no dizer de WADDINGTON (1950). O novo conceito do gen tem, indubitavelmente, uma vantagem: é que, desde que o gen passou a ser considerado um segmento de cromossômio, êle adquiriu existência real. Segmentos cromossômicos são realidades objetivas e não meras hipóteses de trabalho. Portanto, o gen passou para o domínio das cousas estruturadas e bem conhecidas do ponto de vista morfológico. Ninguém mais tem o direito de duvidar da sua existência, pois que êle agora se apresenta como um pedaço de um dos organóides nucleares mais conhecidos. E que cromossômios se fragmentam e trocam partes, é uma das mais positivas aquisições da moderna citologia.

Entretanto, quando tudo parecia solucionado, surge uma daquelas insuperáveis dificuldades, que tendem a arrazar um conceito aparentemente tão sólido. Essa dificuldade resume-se no seguinte: Citologistas e geneticistas sabem muito bem, que fragmentos cromossômicos são incapazes de viver independentemente, a não ser que possuam cínecore. Necessitando soldar-se a um fragmento cêntrico ou a um cromossômio para poderem continuar vivendo, os fragmentos acêntricos provam a sua incapacidade de auto-síntese — a maior propriedade do gen. Portanto, o gen-segmento, não sendo capaz de elaborar a sua

substância, de crescer e de multiplicar-se, é segmento de cromossômio, mas não é gen. (Cf. PÍZA 1944, 1947).

O Mendelismo estabeleceu que a hereditariedade é um fenômeno corpuscular. Isso, sob todos os aspectos, é verdadeiro. E' verdadeiro e axiomático, pois que tudo no mundo é corpuscular. Corpuscular é o sol e o são todos os astros; corpuscular é a terra, bem como todos os planetas; corpusculares são a lua e todos os satélites. Corpusculares são os indivíduos, são os órgãos, são os tecidos e são as células. Corpusculares são tôdas as substâncias, tôdas as moléculas e todos os átomos. Corpusculares, finalmente, são os elementos que estruturam o átomo. De outro lado, são também corpusculares todos os fenômenos: o som, o calor, a luz, as reações químicas.

A hereditariedade, pois, como tudo mais, é corpuscular. Isso poderia ser afirmado, com o intuito de enquadrá-la no panorama geral dos fenômenos corpusculares, mesmo que os cromossômios não tivessem ainda sido descobertos.

Se tudo que existe é corpuscular, poderemos dividir e subdividir um corpo qualquer, até atingir o limite de divisibilidade. Esse limite seria, evidentemente, representado por um corpúsculo, pois tudo que existe é corpuscular. Mas esse corpúsculo-limite, inteiramente igual a si mesmo e só diferindo de outros corpúsculos da mesma natureza pela sua carga elétrica, não têm estrutura. A estrutura só começa a aparecer no Universo, quando dois ou mais corpúsculos-limite se reúnem em sistema. Digo em sistema, porque não se sabe de outro modo de reunião.

O sistema mais simples que se conhece é o átomo de hidrogênio, formado por dois corpúsculos-limite apenas. Cada vez mais ricos em corpúsculos, são os átomos de hélio, de lítio, de berílio, de oxigênio, de neônio, de sódio, de magnésio, etc.

O que caracteriza um sistema são o número dos seus elementos e as relações que esses elementos mantêm entre si. Perdendo um ou mais dos seus constituintes, o sistema, como um todo, modifica-se, passando a constituir um sistema inteiramente novo. E' o caso da transmutação espontânea dos elementos radiativos ou, dos elementos estáveis, pelo bombardeio experimental do núcleo do átomo.

Quando o sistema consta só de dois corpúsculos-limite, como no caso do hidrogênio, não pode, evidentemente, perder, qualquer dêles, sem deixar de existir.

Uma simples alteração relacional dos elementos de um sistema pode modificá-lo inteiramente. E' o que se verifica nos fenômenos de excitação, quando uma partícula da capa do átomo muda de órbita, isto é, transfere-se para um nível mais alto ou mais baixo.

A biologia, lidando com estruturas, só lida com sistemas. Tôdas as unidades estruturais, desde uma simples molécula orgânica a um organóide celular, uma célula, um tecido, um órgão ou um organismo, tudo são sistemas. O menor de todos, é o sistema atômico. Este entra como unidade na formação de um outro — a molécula. A molécula, como sistema, entra na composição de todos os corpos, inorgânicos ou orgânicos, que por sua vez são sistemas de variada complexidade.

O biologista, em geral, considera a célula como o sistema unitário do organismo. Todos os seres são constituídos de células. A célula, não obstante a unidade morfológica mais simples do organismo, é já um sistema bastante complexo. Dois órgãos, por seu turno, complexos, entram na formação do sistema celular: o núcleo e o citoplasma. Qualquer alteração não letal num desses componentes, determina no outro modificações que criam no todo um estado diferente de equilíbrio. Assim, modificações do núcleo alteram o citoplasma e modificações do citoplasma alteram o núcleo. O novo estado de equilíbrio mantém o equilíbrio do sistema, ou seja, a vida. A vida caracteriza-se exatamente pela faculdade que tem o sistema geral, isto é, o organismo, de conservar-se em equilíbrio, a despeito das contínuas alterações experimentadas pelos seus diferentes órgãos.

O núcleo, considerado como sistema, apresenta-se formado por um certo número de órgãos: a membrana, o suco nuclear, os cromossômios, etc. Qualquer modificação num desses elementos altera o todo, compelindo-o para um estado diferente de equilíbrio. Mas, como o núcleo, embora sendo um sistema, funciona globalmente como órgão de outro sistema de categoria superior, que vem a ser a célula, ao buscar o seu próprio equilíbrio, não pode deixar de influir sobre o outro elemento global do mesmo sistema, quer dizer, sobre o citoplasma. E assim, o sistema superior se modifica quando se introduz uma alteração num dos órgãos dos sistemas menores que concorrem para a sua formação.

O cromossômio, como sistema, é constituído, pelo menos, por dois sistemas mais simples: o cromonema e o cinetocore. De acôrdo com a regra geral, qualquer alteração localizada do cromossômio altera todo o sistema por êle representado, o que, por sua vez, não pode deixar de introduzir alterações nos sistemas

de ordem mais elevada, isto é, no núcleo e no citoplasma. Aliás, segundo CASPERSON (1950), foi possível mostrar, que modificações na heterocromatina dos cromossômios da *Drosophila* podem modificar o metabolismo dos nucleotídeos e das proteínas, não só no mesmo cromossômio, como também em outros. E mais, que a heterocromatina influi sobre a composição do nucléolo e sobre o metabolismo de proteína e de ácido nucléico do citoplasma.

As modificações de um sistema organizado podem ser simplesmente metabólicas, ou constitucionais. Estas últimas, são as que transformam de maneira permanente o sistema num outro mais ou menos diferente. Uma mutação estaria neste caso.

Foi um erro o pensar que se pudesse introduzir uma modificação num ponto determinado do cromossômio e que essa modificação aí permanecesse sem afetar o resto da estrutura. Isso não é admissível nem para o átomo, nem para a molécula, nem para o cromossômio, nem para qualquer outro sistema. O cromossômio modificado num ponto, transforma-se globalmente num cromossômio novo, com propriedades globais novas. E isso, quer a modificação seja uma mutação, uma inversão, uma deficiência ou uma translocação. (Cf. PIZA 1947).

Tendo MORGAN sido um grande estudioso da embriologia experimental, assunto de que publicou magnífico tratado (1927), quando afirma (1928), que o caráter é o produto da atividade de todos os gens (v. citação acima), está, evidentemente, pensando na célula toda funcionando como um sistema. Os gens não podem trabalhar senão como partes integrantes dos cromossômios, os quais, por seu turno, só funcionam como membros de um sistema indissolúvel constituído pelo núcleo e pelo citoplasma. Dizer que o caráter depende de todos os gens é o mesmo que dizer que depende de todos os cromossômios e, por conseguinte, do núcleo todo. Mas, como não se pode pensar em núcleo funcionando fora do citoplasma, torna-se claro que o caráter depende da atividade da célula toda. Generalizando um pouco mais, poderemos afirmar que o caráter é o produto de todo o organismo.

A idéia de um gen individual dotado de atividade específica, é inteiramente desnecessária. No estudo das mutações a genética pensou ter encontrado a prova da existência do gen. Mas a mutação, no seu significado primitivo, refere-se a uma modificação hereditária da forma. Essa modificação corresponde, evidentemente, a uma alteração do genótipo, ou seja, do patrimônio hereditário do indivíduo em cuja prole o novo fenótipo se manifesta. Havendo MENDEL estabelecido que a here-

ditariedade era um fenômeno corpuscular, e a genética, que os corpúsculos responsáveis pelos fenômenos hereditários eram os cromossômios, tôdas as atenções se voltaram para essas estruturas e a biologia dos últimos cinquenta anos erigiu sôbre elas o monumento que aí está e que se denomina teoria cromossômica da hereditariedade. Embora o citoplasma possa igualmente sofrer modificações capazes de influir de modo definitivo sôbre a hereditariedade, pouca importância se vinha ligando a essa parte da célula e isso, provavelmente, devido à dificuldade de se analisar a sua participação nos fenômenos hereditários, em contraposição com a notável facilidade com que se pode estudar a contribuição do núcleo. Fazendo abstração quase completa do citoplasma, a genética firmou-se nos cromossômios. E conseguiu, evidentemente, muito.

O papel dos cromossômios na hereditariedade é incontestável. A divisão dêsses organóides em sub-unidades morfológica e fisiologicamente individuais é desnecessária e não encontra apôio nos fatos. As chamadas mutações gênicas podem, na realidade, ser atribuídas a alterações localizadas em determinados pontos dos cromossômios. Mas, é evidente, que o efeito resultante não se deve ao ponto alterado funcionando como unidade independente e sim, à modificação de todo o sistema. Caracteres não são produtos de unidades independentes, mas de sistemas.

Suponhamos um sistema: o ôvo produtor de uma mosca normal. Com o desenvolvimento, o sistema-ôvo se transforma, progressivamente, em sistemas mais complexos, dos quais resulta o sistema-organismo, sempre normal. Suponhamos agora, que o espermatozóide introduz no óvulo um cromossômio modificado em um certo ponto. O ôvo resultante constitui um sistema inteiramente distinto daquele que produzia indivíduos normais. Desenvolvendo-se como um todo harmônico, êsse novo sistema produzirá um organismo diferente, em tôdas as suas partes, do organismo proveniente do primeiro sistema. Pouco importa o fenótipo. Modificados ou não de modo visível pela alteração constitucional e conseqüentemente funcional de um dos cromossômios, os indivíduos oriundos do desenvolvimento do segundo sistema diferem, em tôdas as suas células, dos indivíduos nascidos do primeiro.

Os indivíduos constitucionalmente modificados (Aa) podem reproduzir-se entre si e então, de acôrdo com a lei de Mendel, teremos três tipos diferentes de ovos: AA, Aa e aa. O tipo AA, para só tratar de um dêles, embora possuindo cromossômios não modificados, não corresponde de modo absoluto aos indiví-

duos antes chamados normais. Isso, porque, enquanto êstes últimos recebem os seus cromossômios de gâmetas produzidos por um mesmo sistema-organismo, aquêles os recebe de gâmetas produzidos por um sistema-organismo diferente (Aa). Quer dizer, um cromossômio A, levado para o ôvo por um gâmeta proveniente de um organismo AA, é diferente de um cromossômio A proveniente de um organismo Aa. O cromossômio não é um corpo inerte que possa passar por diferentes meios sem sofrer a influência dêsses meios. E' um organóide vivo, extremamente sensível, que deve se modificar ao integrar êste ou aquêle sistema. Ao passar pelo organismo híbrido, o cromossômio sofrerá por certo uma modificação adaptativa cujos efeitos podem perdurar por mais ou menos tempo, que em geral não influi de maneira visível sôbre o fenótipo, mas que pode vir a influir. A passagem pelo híbrido pode atenuar ou exaltar algumas de suas propriedades, tal como se dá com certos micróbios ao serem inoculados, por vezes sucessivas, em organismos diferentes daqueles em que costumam viver. Talvez a isso se deva, pelo menos em parte, a maior ou menor intensidade com que certos caracteres se manifestam neste ou naquele indivíduo (expressividade) e bem assim, a variação observada nos fenômenos de penetrância e de dominância.

O certo parece ser, que assim como não há na espécie dois indivíduos perfeitamente iguais, também não existem dois cromossômios homólogos que fisiolôgicamente se correspondam de modo absoluto. Para melhor compreensão, direi, que mesmo que dois cromossômios homólogos possuam todos os seus gens em homozigose, a conduta fisiológica de cada um, e por conseguinte genética, varia mais ou menos intensamente de conformidade com a proveniência.

De mais a mais, o gâmeta resultante do híbrido, mesmo que restabeleça a homozigose do ôvo para determinados caracteres, cria nêle um sistema inteiramente distinto do representado pelo ôvo resultante da fusão de gâmetas de proveniência não híbrida. A volta aos pais, é uma simples aparência, pois que o tipo resultante da reunião de gâmetas da chamada geração F1 ou de um gâmeta dessa geração com um gâmeta da geração dos pais, embora exiba, na mesma primitiva intensidade, um caráter que se havia diluído ou desaparecido, jamais corresponde, do ponto de vista fisiológico, aos tipos originários. Não obstante geneticamente puro para o caráter considerado, aquêle tipo continua sendo fisiolôgicamente híbrido para tudo mais. A hibridez não cromossômica, devida à mistura dos outros elementos do protoplasma, pode variar, de conformidade com os gâ-

metas que se juntam; porém, deixa jamais de existir. Embora os cromossômios se dissociem e entrem em novas e diferentes combinações, a "mistura de sangue" da velha hereditariedade realiza-se em relação aos fatores genéticos não cromossômicos.

Não havendo encontrado na morfologia dos cromossômios, nem mesmo com o auxílio do microscópio eletrônico, os tais corpúsculos que deveriam corresponder ao hipotético conceito do gen, a genética passou a procurá-los na química. Também aqui nada encontrou a corroborar a idéia de um gen-partícula. (Cf. PIZA 1947, SERRA 1949). As hipóteses formuladas não resistiram à crítica. É verdade que já se conhece alguma coisa acerca da composição química dos cromossômios. Os métodos micro-espectrográficos desenvolvidos por CASPERSON (1950) mostraram uma diferença de composição entre os discos e os espaços inter-discoais dos cromossômios salivares da *Drosophila*. Segundo aquele autor, de conformidade com medidas micro-espectro-fotométricas, nos discos abundam os ácidos nucleicos e as proteínas provavelmente ricas em diaminoácidos e bem assim, proteínas de outros tipos. Nos segmentos inter-discoais faltam os ácidos nucleicos e as proteínas, em baixa concentração, são mais pobres em diaminoácidos. Daí para a determinação da composição química do gen, vai uma imensa distância. Que os discos dos cromossômios salivares diferem quimicamente dos espaços inter-discoais, ficou evidenciado. Porém, para representar os gens alinhados ao longo dos cromossômios, é necessário que cada disco tenha uma composição própria, diferente da de todos os outros. Nesse particular não se deu ainda o primeiro passo.

MIRSKY e POLLISTER (1943), havendo constatado que a cromatina do núcleo é essencialmente constituída por uma núcleo-histona, acham difícil fugir à conclusão de que o gen seja igualmente uma núcleo-histona. Partindo da premissa segundo a qual os cromossômios são formados por gens, a conclusão seria legítima. Entretanto, para corresponder às exigências da genética, é preciso que se descubram, ao longo dos cromossômios, tantas núcleo-histonas distintas, quantos sejam os gens que se presume existirem.

MAZIA (1941), estudando a ação de enzimas proteolíticas sobre cromossômios, chegou a alguns resultados concretos, dos quais os mais interessantes são os seguintes: que os cromossômios salivares e provavelmente também os cromossômios de

plantas, parecem formados por um esqueleto contínuo de uma proteína do tipo histona, contido numa matriz formada por uma proteína diferente encerrando diversos agrupamentos ácidos; que as bandas cromáticas dos cromossômios salivares possivelmente contêm uma substância semelhante à protamina, à qual o ácido nucléico se acha ligado; que o comportamento dos cromossômios em face das ênzimas assemelhando-se ao comportamento das fibras de nucleoproteínas artificialmente produzidas, sugere ser o seu esqueleto de estrutura fibrosa; que o ácido nucléico dos cromossômios salivares provavelmente não é uma forma altamente polimerizada, acha-se ligado à parte protéica por intermédio do ácido fosfórico e pode ser removido sem alterar a continuidade da estrutura. Tôdas essas conclusões, altamente interessantes para o conhecimento da composição química dos cromossômios, nada esclarecem a respeito de uma possível existência de gens.

PAINTER (1941), submetendo os cromossômios salivares à ação de soluções alcalinas, fornece provas da existência de uma parte estruturada de natureza fibrosa, contida numa matriz. Nada, acêrca de gens.

SCHULTZ (1941), pelo contrário, estudando a composição química dos cromossômios e atacando o problema por diferentes ângulos, conclui que os gens devem ser nucleoproteínas. Essa conclusão provém do fato das nucleoproteínas dos cromossômios revelarem algumas das propriedades atribuídas *a priori* aos gens. Os resultados de SCHULTZ não provam, de modo algum, a existência dos gens. Apenas sugerem que se os gens existirem como partes integrantes de uma estrutura largamente constituída por nucleoproteínas, devem igualmente ser formados por aquelas substâncias. Essa conclusão exprime um verdadeiro axioma, pois, qualquer que seja a composição química dos cromossômios, se êsses organóides fôrem, como se presume, constituídos por uma série de unidades dispostas ao longo do seu comprimento, a composição das partes deve assemelhar-se à composição do todo.

COLE & SUTTON (1941), estudando a absorção das radiações ultra-violetas em diferentes partes dos cromossômios salivares, concluíram que as bandas possuem elevada quantidade de ácido nucléico e que a concentração de proteínas pode ser nelas mais alta que no resto da estrutura. Divergências quantitativas foram assinaladas de uma banda para outra, porém nada, evidentemente, puderam inferir, acêrca de uma diferença qualitativa, o que seria indispensável para a teoria do gen.

Como se vê, os autores têm procurado, do estudo dos cromossômios, descobrir a composição química dos gens. Nada, porém, conseguiram, até o presente. Aliás, o resultado dos químicos concorda com as recentes conclusões dos morfologistas e geneticistas, segundo as quais o gen parece não ser uma partícula diferente de tôdas as outras e sim um segmento maior ou menor do corpo dos cromossômios. De fato, o que se tem podido apurar das interessantes pesquisas no domínio da química cromossômica, é que, no escasso material até agora investigado foi possível assinalar, ao longo dos cromossômios, *diferenças quantitativas* entre substâncias muito complexas e mal definidas. Mas isso, de maneira alguma, permite estabelecer a independência das partes e por conseguinte em nada altera a unidade funcional do todo. Estamos ainda muito longe de poder determinar nos cromossômios áreas quimicamente diferentes que possam corresponder às exigências da genética.

Vem agora um ponto que merece especial atenção. Se o gen não existe como entidade discreta, a mutação gênica não deve também existir.

A êsse respeito posso afirmar que a mutação de gen é uma hipótese que jamais logrou demonstração. No que se refere aos caracteres, nada há em contrário: um boi de chifres pode dar origem a um indivíduo môcho, ponto de partida para uma nova raça, como uma *Drosophila* selvagem pode dar um indivíduo com asas vestigiais. Mas no que tange às relações do fenótipo com o genótipo, a cousa muda inteiramente de figura. Não há prova alguma de que a modificação exibida pelo organismo seja devida a uma modificação sofrida pelo gen. Esta última, isto é, a modificação do gen, foi simplesmente a hipótese que se formulou para explicar a primeira, ou seja, a modificação do organismo. Note-se que essa hipótese repousa numa outra, também não demonstrada, segundo a qual o gen é uma partícula dotada da faculdade de auto-elaboração. Mesmo aceitando-se para fins de discussão, que o gen seja um corpúsculo gozando de tôdas as propriedades que a genética lhe confere, nem assim se consegue provar que a modificação hereditária da forma se deva a uma alteração constitucional do gen. A hipótese poderia manter-se, à espera das provas, não fôssem as chamadas mutações cromossômicas, cujo número aumenta dia a dia e que a inutilizam por completo.

Sabe-se hoje, com tôda a certeza, que um grande número de caracteres, antes atribuidos a mutaoes de gens, não passam dos chamados efeitos de posiao devidos a inversões de segmentos intercalares dos cromossômios e a outros rearranjamientos. (Sôbre efeitos de posiao, veja LEWIS 1950).

Os fatos que se opõem à idéia de mutaao gênica foram resumidos por GOLDSCHMIDT (1938), da seguinte maneira:

1) A aao dos raios-X sôbre os cromossômios produz predominantemente fragmentaoes e os diferentes rearranjamientos conhecidos. O mesmo tratamento produz também as chamadas mutaoes gênicas.

2) A relaao proporcional entre o efeito quantitativo dos raios-X e a quantidade de ionizaao é paralela para mutaoes e rearranjamientos.

3) Aoes térmicas que aumentam a proporao de mutaoes também produzem rearranjamientos de cromatina, tanto nos animais como nas plantas.

4) As mutaoes induzidas pelos raios-X são idênticas às mutaoes espontâneas.

5) O efeito fenotípico dos rearranjamientos, isto é, o chamado efeito de posiao, que deve compreender todos os efeitos descritos como mutaoes verificadas simultaneamente com os rearranjamientos, é do mesmo tipo do efeito das chamadas mutaoes gênicas. (Cf. PIZA 1938).

GOLDSCHMIDT, a seguir, apresenta vários exemplos de efeitos que foram primitivamente considerados como sendo devidos a mutaoes gênicas e que depois passaram a ser atribuidos a efeitos de posiao :

a) Efeitos dominantes e recessivos.

b) Efeitos do tipo de um efeito dominigeno. (*Cubitus interruptus*).

c) Diferentes efeitos de posiao produzidos por rearranjamientos interessando o mesmo *locus*, comportam-se como uma série de alelomorfos múltiplos. (*Scute*, *notch*, *Bar*).

d) "Invisíveis" — mutaoes ou rearranjamientos sem efeito aparente.

e) Efeitos do tipo modificador. Por exemplo, o mutante *Beaded* produz, sozinho, apenas uma leve modificaao das asas de alguns indivíduos; porém, combinado com uma inversão, produz o tipo *beaded* perfeito. Essa inversão pode ser substituida por outras, com o mesmo resultado. A remoao da inversão remove igualmente o efeito modificador.

f) Casos nos quais o efeito do gen mutante é proporcional à dosagem. Há rearranjamientos cromossômicos que produzem o mesmo fenomeno, como, por exemplo, o caso *Bar*.

g) Existe o mais notável paralelismo entre o aparecimento espontâneo das mutações de gen e dos efeitos do rearranjo.

h) E' muito notável que os rearranjos dentro de certas áreas produzam um efeito fenotípico semelhante, podendo, por conseguinte, ser descritos como alelomorfos múltiplos. Assim, diversas deficiências próximas do *locus plexus*, produzem *plexates*. Duplicações e translocações na região *Bar*, produzem o efeito *bar*; diferentes deficiências na região *fused*, produzem o efeito *notch*; mutações de ponto e translocações na região *yellow*, produzem a cor amarela. O mesmo efeito fenotípico devido a diferentes ocorrências num ponto ou numa seção mais ou menos longa de cromossômio próxima desse ponto, pode, nesses casos, ser devido a uma mutação, uma deficiência, uma translocação, uma duplicação.

i) Há casos em que os membros terminais de uma série de alelomorfos múltiplos parecem ser ou são de fato deficiências, (*vestigial*, *eyless*). Há outras séries de alelomorfos múltiplos com uma deficiência adicional aparecendo como um membro da série. (*bobbed*).

j) Há certas modificações que se dão em diversos pontos de diferentes cromossômios, produzindo um efeito fenotípico semelhante. Tais são as "minutes", na *Drosophila*, que em parte são, seguramente, deficiências, e em parte não se deixam distinguir das mutações de gen.

k) Existem alguns mutantes extremamente típicos, que foram discutidos em conexão com os casos de homoeosis e que se encontram localizados na mesma seção do cromossômio III: *bithorax*, 58,7; *bithoraxoid*, 59,5; *aristapedia*, 58,5; *proboscipedia*, 45,7; *tetraptera*, 51,35 (?). (Cf. PIZA 1938).

Embora incompleta — ajunta GOLDSCHMIDT — esta lista de fatos parece formidável. Tomados em conjunto, êsses pontos sugerem fortemente ser o cromossômio a unidade hereditária real que controla o desenvolvimento do tipo selvagem e que modificações meramente estereoquímicas verificadas em determinados pontos do seu comprimento acarretam desvios que podem ser descritos como mutações, e até mesmo como mutações de ponto, muito embora não exista aí nenhum alelomorfo selvagem e por conseguinte, nenhum gen. (Cf. PIZA 1938, pag. 8).

A idéia de que o cromossômio funciona como unidade e que por conseguinte não existe gen-partícula, aparece em PIZA (1930) oito anos antes do livro de GOLDSCHMIDT (1938).

Em 1940, numa obra que marcará época na história da evolução das teorias sobre hereditariedade, rompe-se GOLDSCHMIDT definitivamente com o gen corpuscular, demonstrando de maneira irrefutável a invalidez daquele conceito. (Cf. PIZA 1941).

Na minha opinião, GOLDSCHMIDT poderia ter dado por encerrada a questão. Mais provas não seriam precisas para evidenciar o acerto de suas convicções. E' só pensar maduramente nos fatos que êle analisa e acompanhá-lo nas discussões, para se convencer de que não existe mais salvação possível para o clássico conceito do gen. Entretanto, insatisfeito, vem, GOLDSCHMIDT (1944), com mais fatos e mais argumentos, mostrar, que cerca de metade das mutações tidas como boas, acabaram por ser consideradas como legítimos resultados de rearranjos, não passando porisso de efeitos de posição. E' provável que as restantes, se forem submetidas a repetidos e acurados testes, acabem, por sua vez, convertendo-se na única cousa que deve realmente existir: a reestruturação dos cromossômios.

Diante do que já se conseguiu e em face do que se está cada vez mais conseguindo (GOLDSCHMIDT 1946), não é possível que alguém haja que seja capaz de contra-argumentar no sentido de reestabelecer uma teoria, que, na minha opinião, há muito que se contorce nas vascas da agonia. Quanto tempo durará êsse estado de cousas, não se pode saber. Depende dos geneticistas, que não querem deixar morrer em paz um conceito tão profundamente abalado. . .

E' interessante notar, que o cromossômio salivar da *Drosophila*, que se viu para emprestar tamanha solidez ao conceito do gen-partícula, acabou, êle mesmo, por se converter na arma que feriu de morte aquêle elemento angular da moderna genética. A genética dos últimos tempos tem sido uma genética "salivar". Os discos e os espaços inter-discais serviam para provar que os gens eram realidades corpusculares diferentes entre si e alinhadas naquela ordem já antes estabelecida pela genética "pré-salivar". Os cépticos, que viessem ver. Ali estavam os gens, que já não eram meras hipóteses e sim fatos concretos.

Quem haveria de supor que o cromossômio salivar pudessem um dia servir para liquidar com o gen! E na verdade, sem aquêle organóide, os fenômenos de reestruturação cromossômica (inversão, deficiência, translocação, etc.) jamais poderiam ser analisados com tantos detalhes. Pois foram justamente êsses fenômenos que vieram mostrar que aquela primitiva

hipótese das mutações gênicas deve ser abandonada, quando não por outros motivos, pelo simples fato de se ter tornado inteiramente inútil. Ainda mais, porque, depois de tantos dados positivos a contrariá-la, não me parece razoável que se pretenda mantê-la só por não se ter conseguido descobrir nos cromossômios a alteração responsável por êste ou por aquêle fenômeno genético isolado.

Assim como a genética generalizava conclusões colhidas do estudo de uma estrutura tão aberrante como o cromossômio salivar, no tempo em que essa estrutura parecia apoiar a teoria do gen corpuscular, espera-se que agora, com a mesma facilidade, generalize as novas conclusões e passe a afirmar, que embora não seja possível descobrir as alterações estruturais dos cromossômios na quase totalidade dos casos referentes aos seres destituídos de cromossômios salivares, estas são as verdadeiras causas do fenômeno antes conhecido por mutação gênica.

Um dos capítulos mais modernos da genética é o que se refere ao emprêgo de substâncias químicas na produção de mutações. Elevado é o número de investigadores que se ocupam dêsse assunto e considerável o de substâncias já ensaiadas. Dentre estas, merece especial menção a iperita ou gás de mostarda (sulfeto de dicloro-etilo), que se tem revelado das mais eficientes, podendo a sua capacidade mutagênica ser comparada à dos raios-X.

Analisando-se os resultados dos diversos autores, logo se conclui que os efeitos obtidos não devem ser atribuídos a alterações químicas dos gens e sim a modificações estruturais dos cromossômios. E isso, simplesmente porque, entre modificações de estrutura, facilmente constatáveis, e alterações de ordem química, apenas presumíveis, não há escolha. Se por ventura os agentes mutagênicos não conseguissem fragmentar os cromossômios, talvez não encontrássemos outra maneira de compreender a mutação induzida, a não ser pela hipótese da reconstituição química do gen. Mas, sendo a fraturação dos cromossômios a característica mais notável e ao mesmo tempo surpreendente dos efeitos mutagênicos das substâncias químicas, não precisamos nos preocupar com as mutações gênicas, porque as deleções e rearranjos bastam para nos fazer compreender o que se passa.

Foi, sem dúvida, uma das maiores surpresas, a constatação de que as substâncias químicas produzem resultados comparáveis aos efeitos dos raios-X. Assim, por exemplo, o gás de mostarda, intensivamente estudado por AUERBACH e colaborado-

res, produz todos os fenômenos genéticos já obtidos com o emprego dos raios-X.

“Mustard gas seems able to do everything which X-rays do. Like X-rays, it causes partial or total sterility of treated flies, and zygotic lethality of their progeny. It equals X-rays in the capacity to produce recessive sex-linked lethals. These lethals are scattered over the X-chromosome in a similiar distribution as X-rays lethals and contain about the same proportion of small deficiencies (SLIZYNSKA & SLIZYNSKI, 1947). Visible mutations are of the same types and occur in about the same frequency relative to lethals as after X-radiation. Further, mustard gas like X-rays produces chromosome breaks and translocations in plants (DARLINGTON & KOLLER, 1947), and structural changes in *Drosophila* chromosomes. Both X-rays and mustard gas greatly increase the frequency of somatic crossing over (PATTERSON 1929, AUERBACH 1945). Recently WHITTINGHILL (1948) found that a nitrogen mustard affects the frequency of meiotic crossing-over, as does X-radiation.” (AUERBACH 1950).

O paralelismo entre a ação meramente física dos raios-X e a ação química das substâncias mutagênicas é tão extraordinário, que os autores se puzeram a investigar as possíveis diferenças entre uma e outra. A própria AUERBACH (1950) empenhou-se nesse tão delicado quão intrincado mister. Essa autora presume ter encontrado as seguintes particularidades diferenciais :

1) *Sensibilidade relativa das células germinais em vários estádios de desenvolvimento.* — Fazendo machos tratados fecundar, todos os três dias, fêmeas que vinham de emergir, constatou-se que a taxa de mutações chegava quase a dobrar nos descendentes daqueles que copulavam de 6 a 9 dias após o tratamento. Tal comportamento das células reprodutoras, cuja sensibilidade varia com a idade, não se verifica com o emprego dos raios-X.

Como se vê, não houve aí nenhuma divergência de caráter fundamental no modo de ação do gás de mostarda, comparativamente com os raios-X. A diferença reside no comportamento das células germinais, que mostram períodos de maior ou menor sensibilidade em face do agente químico, o que não se

verifica com relação ao agente físico. O que se pode inferir dos resultados obtidos é que, nas condições da experiência, os raios-X se mostraram mais efetivos, provocando mutações em elevada taxa mesmo nos momentos em que as células reprodutoras mal respondiam às influências do agente químico.

2) *Relação dos grandes rearranjos para as mutações letais.* — Foi constatado que o gás de mostarda produz 8,6% de mutações letais ligadas ao sexo e apenas 7 translocações entre o II e o III cromossômios, quando os raios-X, na dosagem de 3000 r, necessária para produzir aproximadamente o mesmo número de letais, deveria dar origem a cerca de 56 translocações. A relação entre o observado e o esperado foi, por conseguinte, de 1:8. Numa segunda experiência essa relação mostrou-se um pouco mais estreita (1:5).

Relativamente à produção de deleções constatou-se que a relação do observado para o esperado era de 1:2,5 e 1:2, em dois ensaios.

A conclusão a tirar é que o gás de mostarda é muito menos eficiente que os raios-X na produção de translocações e pouco menos na de deleções. Quanto a estas últimas, verifica-se que a relação de 1:2 ou 1:2,5, entre o observado e o esperado, poderia apenas exprimir que o gás de mostarda atuou exatamente nos momentos de menor sensibilidade das células germinais e teria se transformado numa relação de cerca de 1:1, se o tratamento tivesse sido feito no período de maior sensibilidade. Aliás, a própria autora reconhece a necessidade de repetir os experimentos, uma vez que eles foram realizados antes que os efeitos da idade sobre a sensibilidade das células germinais fossem conhecidos. Além disso, num caso, o gás de mostarda produziu o mesmo número de grandes deleções que os raios-X.

Enfim, seja lá como fôr, o certo é, que neste segundo grupo de diferenças, nada indica que o gás de mostarda atue de modo diverso dos raios-X, provocando mutações por processos distintos dos rearranjos.

3) *Efeitos mutagênicos retardados.* — Por efeitos retardados entende AUERBACH os efeitos que permanecem latentes nos cromossômios, para só se manifestarem depois de um ou mais ciclos celulares a partir da aplicação do agente mutagênico. Exemplos são tirados do estudo de mosaicos obtidos após tratamento de machos pelo gás de mostarda ou alimentação de larvas masculinas com alimentos tratados pela formalina. O apa-

recimento de mosaicos nas gerações F1 e F2 de machos tratados é considerado como prova de efeito retardado. Entretanto, nada havendo nos resultados, que sirva para provar que os agentes químicos causadores do mosaicismo determinaram nos cromossômios modificações diferentes daquelas que se encontram nos casos de emprêgo dos raios-X (PATTERSON 1931, 1933), dispenso-me de comentá-los. Apenas direi, que já é tempo de se abandonar a idéia de que o ginandromorfismo de metade ou de quartos se deva a um fenômeno ocorrido na primeira ou na segunda divisão de segmentação do ôvo, conforme pretendiam MORGAN, BRIDGES, PATTERSON e outros, pois que, desde que se mostrou que um tal mecanismo não pode funcionar (PIZA 1929), trabalhos experimentais vieram confirmar que o ginandromorfismo não tem qualquer relação direta com as primeiras divisões do ôvo. (PARKS 1936, 1936a).

Do que vem de ser exposto pode-se concluir que as mutações provocadas pelas substâncias químicas são, à semelhança das obtidas pelos raios-X, devidas a fraturas cromossômicas seguidas de deleções e rearranjos.

Não se sabe até agora como agem as substâncias mutagênicas na fragmentação dos cromossômios. Não nos interessa discutir as teorias e assunções que se tem feito para explicá-la. (AUERBACH 1949, BATTAGLIA 1950, DARLINGTON 1950). Bastam-nos, por enquanto, os fatos: Estes nos ensinam que os agentes químicos fragmentam os cromossômios e que dessas fragmentações resultam rearranjos. E isso é suficiente.

E' verdade, que em muitos casos, as mutações induzidas pelas substâncias químicas, bem como as provocadas pelos raios-X, não revelam a correspondente alteração estrutural dos cromossômios. Mas isso, que se passa também com as mutações espontâneas, não significa que as modificações cromossômicas não se tenham dado. A inversão de um disco dos cromossômios salivares pode passar despercebida e bem assim qualquer reestruturação dos segmentos interdisciais. E como os mutagênicos químicos atuam sobre tôdas as partes de tôdos os cromossômios, é muito possível que rearranjos de pequeno grau, mesmo que repetidos, escapem à observação.

VOGT (1950), estudando a ação mutagênica do uretano sobre a *Drosophila*, verificou que a sensibilidade dos cromossômios não é a mesma em todos os pontos, havendo *loci* muito mais sensíveis que outros. Uma vez que êsses *loci* coincidem com os pontos de maior sensibilidade dos cromossômios tratados pelos raios-X e que são justamente os pontos em que com maior frequência se verificam as mutações espontâneas, poderemos

concluir que tanto os agentes conhecidos como os desconhecidos, embora por processos diferentes, produzem nos cromossômios o mesmo tipo de alterações.

A minha opinião pende decididamente para o lado das alterações de ordem estrutural. Os cromossômios, sem que se conheçam as razões, possuem zonas que se fraturam mais facilmente que outras. Dessas fraturas resultariam os rearranjos responsáveis pelas mutações.

Parece-me cedo de mais para se pensar na possibilidade da transformação química de um gen em outro. As diferenças de ordem química jamais foram assinaladas entre os gens. (PIZA 1944, 1947). Dos estudos procedidos com os cromossômios salivares, a única conclusão que se pode tirar é que todos os discos têm a mesma composição qualitativa. E se os discos forem os gens, como se pretende, todos eles devem reagir da mesma maneira em face dos mesmos agentes. Como compreender que uma substância química que invade a célula toda, possa modificar a composição só dêste ou daquele gen, se todos devem com ela reagir do mesmo modo, tal como o ácido timonucléico em presença do reativo de Feulgen? A especificidade de certos agentes para com determinados *loci*, como verificou HADORN (1950) relativamente ao fenol, pode bem ser devida à maior facilidade com que aqueles *loci* sofrem deleções ou rearranjos que não podem ser descobertos pelo exame microscópico dos cromossômios salivares. Ainda mais que sabemos dos estudos de LEVAN & TJIO (1948), que o fenol fragmenta os cromossômios das plantas. De outro lado, AUERBACH, discutindo o trabalho de VOGT (1950), mostra-se céptica relativamente à questão da especificidade.

A opinião de BIELIG, ao referir-se ao trabalho de BUZZATI (1950), segundo a qual, uma discussão sobre o mecanismo de ação das substâncias mutagênicas não será frutífera enquanto não estivermos perfeitamente orientados acerca da composição química dos gens e dos cromossômios, parece-me bastante sensata. Aliás, BUZZATI (1950) se põe de inteiro acôrdo com BIELIG, ao afirmar :

"I believe, too, that it is too early to give an interpretation of the mechanism of action of different mutagenic agents, and I agree with Dr. BIELIG that we should know something more about the chemical constitution of chromosomes and genes before we can get a clearer picture of how the chemical agent may affect the gene." (Pag. 172).

Em resumo, nada se sabendo acêrca das transformações químicas dos cromossômios e muito já se conhecendo relativamente à ação dos mutagênicos na produção de deleções e rearranjos, não necessitamos do conceito do gen para compreender as mutações induzidas.

Um outro ponto que merece a maior das atenções é o que se refere ao papel da heterocromatina nos fenômenos hereditários.

A idéia de espaços inter-gênicos, destituídos de atividade genética, decorre da idéia dos gens corpusculares e é tão hipotética quanto esta. De fato, sendo os gens definidos como corpúsculos materiais alinhados nos cromossômios, tôdas as regiões do cromonema que não forem consideradas como gens, serão evidentemente os espaços inter-gênicos. Êsses espaços serviriam para estabelecer a descontinuidade estrutural dos cromossômios e, sujeitos a fraturas espontâneas ou provocadas, permitiriam os fenômenos de reestruturação.

Além dos espaços inter-gênicos, como os próprios gens, apenas concebidos, áreas maiores ou menores do corpo dos cromossômios foram descobertas, diferindo das demais pelo comportamento em face dos corantes e pela função. Isso fez com que se pudesse atacar experimentalmente o problema da significação genética dessas áreas, ficando estabelecido que a heterocromatina que as constitui, ao contrário da eucromatina das partes restantes, era inteiramente destituída de papel específico na hereditariedade. Os cromossômios passaram a ser considerados como formados por regiões eucromáticas, nas quais se situavam os gens, e regiões heterocromáticas, totalmente desprovidas daquelas unidades. Êsse fato parece contrariar a idéia de PIZA (1941), segundo a qual, o cromossômio, funcionando como um todo, não deve possuir zonas inertes. Entretanto, conforme se constatou, a heterocromatina tem também a desempenhar importante função genética. Segundo GOLD-SCHMIDT (1949), a velha idéia de MULLER, de conformidade com a qual a heterocromatina é geneticamente inerte, poderia ser substituída pela afirmação de que a hereditariedade heterocromática é diferente do tipo clássico de hereditariedade eucromática.

De fato, avultam hoje as provas de que a heterocromatina seja também genificada. (Segundo uma expressão de PIZA 1930). Se diferenças existirem quanto ao comportamento das

duas formas de cromatina, essas diferenças não devem ser de caráter fundamental, porque, pelo menos em certos casos, foi possível estabelecer, por métodos estatísticos, que a hereditabilidade heterocromática segue igualmente as leis de Mendel. (Cf. DARLINGTON & MATHER 1950). Isso, todavia, só pode ser apreciado por meios indiretos. De outro modo, até mesmo aquêles casos parecem fugir às regras mendelianas, tendo sido porisso possível estabelecer uma distinção entre os "major genes", isto é, os gens que mendelizam aos olhos do observador e que se localizam na eucromatina, e os "poligenes", de efeitos muito mais fracos, que aparentemente não mendelizam e que têm por sede as regiões heterocromáticas dos cromossômios. Mas essa distinção, como se vê, é meramente convencional e em nada altera o conceito do gen. Tanto os "major genes" como os "poligenes" são gens. O fato dos primeiros serem mais "fortes" e gozarem de certa independência funcional e dos segundos serem mais "fracos" e se organizarem em sistemas, não basta para separá-los em categorias, principalmente porque os "major genes" ou gens propriamente ditos exibem todos os graus imagináveis de "vigor" e também se deixam grupar em sistemas funcionais. A localização de uns na eucromatina e de outros na heterocromatina, por sua vez, não tem maior significação, porque o conceito de cromatina, a despeito dos inúmeros trabalhos já publicados sobre o assunto, ainda não foi definitivamente firmado. Sabe-se, de um lado, que regiões eucromáticas dos cromossômios podem heterocromatinizar-se e regiões heterocromáticas, eucromatinizar-se e, de outro lado, que o grau de heterocromatinização pode variar dentro de largos limites, não deixando, porisso, muitas vezes, saber-se, se um determinado segmento do corpo dos cromossômios é mesmo heterocromático, como parece, ou é interrompido por diminutas e imperceptíveis zonas fracamente heterocromáticas. Além disso, tanto a heterocromatina pode conter "major genes", como a eucromatina, "poligenes". E, de mais a mais, nos períodos de atividade genética dos cromossômios, isto é, nos chamados estados de repouso do núcleo, é muito provável que aquêles organóides não contenham cromatina.

Os fenômenos de aloclícia e de heteropicnose mostram que heterocromatina e eucromatina são conceitos fisiológicos relacionados com o funcionamento do cromossômio considerado como um todo e não conceitos morfológicos visando decompor o cromossômio em regiões especificamente diferenciadas para a elaboração desta ou daquela sorte de cromatina. Só porque a heterocromatina se acumula em determinadas áreas dos cro-

mossômios salivares de um Díptero, não se deve concluir que essas áreas sejam as únicas produtoras daquela substância. Estude-se comparativamente a morfologia dos cromossômios em diferentes tecidos do mesmo organismo e em diversos estádios do desenvolvimento do núcleo e então se convencerá de que a distribuição das áreas eu — e heterocromáticas varia de conformidade com o funcionamento global da célula na situação analisada.

Costuma-se afirmar que as regiões heterocromáticas dos cromossômios gozam da propriedade de atração inespecífica e por essa particularidade se distinguem das euromáticas, que se atraem especificamente. Entretanto, se considerarmos como específica a atração que na meiose se desenvolve entre os cromossômios homólogos, teremos que tanto a euromatina como a heterocromatina se atraem especificamente. A atração depende da homologia dos cromossômios, e não da qualidade de sua cromatina. Assim é, que nos Hemípteros providos de microcromossômios, êsses pequeninos elementos, que se mostram tão heteropicnóticos como os heterocromossômios, não se paream inespecificamente com êstes últimos e sim especificamente entre si. Também, quando vários cromossômios sexuais se acham presentes, uns homólogos e outros não, só os homólogos se paream, movendo-se os outros independentemente a despeito de sua forte heterocromatinicidade.

Um caso particular de atração é aquêlo que se verifica em certos animais cujo mecanismo sexo-determinante é do tipo $X_1 X_2 X_3 \dots X_n - 0$, nos quais os heterocromossômios passam conjuntamente para o mesmo pólo. (*Perla*, *Syromastes*, certas aranhas). Inclui-se aqui o caso dos B-cromossômios de *Partenium argentatum*, recentemente estudado por CATCHESIDE (1950). Neste tipo de atração não se pode falar em homologia, no sentido da genética. Entretanto, a atração não deixa de ser específica, uma vez que se exerce entre os membros de determinado grupo.

Em geral os B-cromossômios se repartem ao acaso entre os dois pólos, não revelando qualquer espécie de atração. A formação de grupos bi, tri ou polivalentes, não significa obrigatoriamente atração inespecífica. Pode muito bem tratar-se de grupos formados ao acaso por cromossômios providos de cinetocore pouco ativo ou que não se orientam por falta de parceiros, compelidos passivamente para êste ou aquêlo ponto da célula. Aliás, conforme foi constatado no grilo sul-americano *Eneoptera surinamensis*, dois dos sexo-cromossômios, que, no estado de máxima heteropicnose, se repelem, às vezes estabelecem, no

começo da prófase meiótica, pontos irregulares de contato (PIZA 1946).

Pode-se, pois, afirmar, que a atração específica é um processo fisiológico que se desenvolve entre cromossômios homólogos, a despeito do seu estado de maior ou menor heterocromatinicidade e que cromossômios fortemente heteropicnóticos ou partes heteropicnóticas de cromossômio podem aproximar-se, tocar-se e até mesmo fundir-se, sem que essa conduta implique em qualquer sorte de atração.

Relativamente à atração ponto por ponto, atribuída aos gens e que exprimiria o mais alto grau de especificidade, nada tenho a acrescentar ao que já foi publicado em outras ocasiões. (PIZA, 1944,1947).

Direi apenas, que para explicar as características alças que se formam nos casos de inversão de um segmento mais ou menos longo da parte mediana de um dos membros do par, pode-se lançar mão de fatos ou de hipóteses. Com base nos fatos diremos que os cromossômios, sempre se pareando com as extremidades correspondentes voltadas para o mesmo lado, revelam possuir polaridade e que a inversão dessa polaridade num segmento mediano de um deles determina a formação das conhecidas alças. Com base em hipóteses diríamos que as alças se constituem em consequência da atração específica desenvolvida pelos gens homólogos. É preferível explicar os fenômenos com base nos fatos. Em casos especiais, a dorso-ventralidade explica a formação das alças. (PIZA 1942, 1944, 1947).

Vê-se, do exposto, que acabou aquela divisão dos cromossômios em partes ativas e inativas. O cromossômio é um todo e com tal, fisiologicamente ativo em tôdas as suas partes.

Vejam agora o papel que na hereditariedade desempenham certos cromossômios grandemente heterocromáticos.

Um dos primeiros papéis atribuídos à heterocromatina refere-se à multiplicação dos cromossômios e ao crescimento celular. GOLDSCHMIDT (1949, 1951) procura estabelecer uma relação entre êsses dois processos e o fenômeno conhecido por diminuição de cromatina. Nos Nematodes os cromossômios das células da linhagem germinal conservam-se íntegros, ao passo que nas células que se destinam à formação dos tecidos do animal êles perdem as extremidades, que se desintegram e desaparecem no citoplasma e que são hoje consideradas como constituídas de heterocromatina. Sendo os Nematodes animais providos de número constante de células, nos quais os elementos reprodutores gozam de uma faculdade ilimitada de multiplicação, enquanto os somáticos, após um determinado número de

divisões, suspendem o processo e iniciam o crescimento, ligou GOLDSCHMIDT à heterocromatina a multiplicação de uns e o crescimento de outros. Entretanto, não sei se se poderá acompanhar GOLDSCHMIDT nesse modo de interpretar o fenômeno de diminuição de cromatina. Em primeiro lugar, porque multiplicação cromossômica e crescimento celular são ocorrências de ordem geral que se processam independentemente de heterocromatina. A não ser que se queira fazer como DARLINGTON, que admite a presença dessa substância mesmo onde ela não se deixa evidenciar, teremos que seguir RESENDE (1945), quando lembra que a ocorrência da heterocromatina não é universal. Em segundo lugar, porque os estudos de diminuição de cromatina na *Ascaris megalocephala* não esclarecem a contribuição da heterocromatina, nem mesmo após ter o assunto sido re-examinado por GOLDSCHMIDT & PING-LIN (1947). De fato, sabe-se dos trabalhos de BOVERI (1899), que, ao entrarem em mitose os núcleos, quer nos blastomérios da linhagem germinal, quer naqueles que vão iniciar as diferentes linhagens somáticas, os cromossômios se comportam da mesma maneira, da intérfase para a metáfase. Tanto na célula P1 como na S1, ou na célula P2 como na S2, ou na P3 como na S3, ou, finalmente, tanto na célula P4, como na S4, os cromossômios conservam a mesma faculdade elaboradora de cromatina, apresentando-se, na metáfase, com aquêle mesmo aspecto característico com que aparecem na primeira mitose do óvo. Porém, como o citoplasma se reparte diferencialmente, acontece que nas células germinais os cromossômios continuam soldados uns aos outros, ao passo que nas somáticas êles sofrem o ataque de uma substância que promove a sua desunião. Daí por diante êles jamais se reúnem de novo, apresentando-se sempre como aquêles pequeninos elementos arredondados que aparecem em tôdas as mitoses somáticas.

Ninguém até hoje conseguiu explicar o que se passa nos blastomérios que sofrem a diminuição de cromatina. O que ficou esclarecido pelo comportamento dos cromossômios nos chamados "ovos de bôlha" é que, sendo diferenciais as primeiras divisões, uma substância que passa, de cada vez, só para uma das células, pode ser responsabilizada pelo fenômeno. (Cf. BOVERI 1899, 1910; PIZA 1935, 1941). Nada se sabe a respeito daquela substância. Parece, entretanto, que ela não existe preformada no óvo, razão pela qual os cromossômios dêste se mantêm intactos durante todo o curso da primeira divisão. Na intérfase e na prófase os precursores, que passaram só para um dos blastomérios, dão origem à substância, que só entra

em relação com os cromossômios por ocasião da dissolução da membrana nuclear. E assim, os cromossômios se conservam íntegros até a metáfase, quando começa a sua fragmentação. Fala-se, geralmente, em fragmentação, mas o que se verifica, na realidade, é a separação dos pequeninos cromossômios, que, soldados, formavam os longos e característicos complexos que aparecem na primeira divisão do óvo.

Quero crer, que a separação, em uma das células, dos cromossômios, que na outra se conservam fundidos num elemento composto, seja um acidente inteiramente destituído de significação genética. Digo inteiramente destituído de significação genética, porque, quer-me parecer, que para desempenhar a sua função específica na hereditariedade, cromossômios que evoluíram no sentido de se congregarem num elemento único, cuja atividade cinética se desenvolve tão bem como nos cromossômios simples, não teriam necessidade de se desagregar para executar um número limitado de mitoses. Como o patrimônio hereditário da espécie não se altera e para o soma do indivíduo é indiferente que os cromossômios sejam associados ou não, a separação se efetua simplesmente porque uma substância se forma, que desfaz as ligações inter-cromossomais.

Fusão espontânea de cromossômios em elementos complexos, ocorre na natureza PIZA (1944a, 1946a, 1947a 1950, 1950a) descreveu vários casos observados em escorpiões, alguns dos quais se fixaram como caráter das chamadas "raças cromossômicas". Nestas, pode-se constatar que os indivíduos que possuem os elementos complexos em nada se distinguem daqueles que possuem cromossômios simples. Em virtude de que processo os cromossômios se soldam, não se sabe. Sabe-se apenas que eles se soldam, quer sejam homólogos ou heterólogos, e que neste último caso comportam-se com regularidade na meiose, juntando-se aos respectivos parceiros e deles se separando como se fôssem elementos normais. Sabe-se, além disso, que cromossômios que se soldam em unidades compostas, assim permanecem em tôdas as células do corpo. Também a fusão pelos centromérios, bem conhecida nos Ortópteros, e que em muitas famílias reduz o número de cromossômios pela transformação de elementos acrocêntricos em metacêntricos, dá origem a estruturas permanentes, que se não desfazem nas células somáticas. (PIZA 1951 e para discussão WHITE 1945).

E' por essa e por outras razões que considero o caso isolado da dissociação do complexo cromossômico no soma da *Ascaris megalocephala*, como um acidente destituído de significação genética.

Segundo GOLDSCHMIDT & PING-LIN (1947), os cromossômios germinais da *Ascaris* são fortemente heterocromatinizados. Das minuciosas descrições de BOVERI se depreende, que durante a prófase, os cromossômios da linhagem germinal elaboram abundante heterocromatina, que os reveste e cujo excesso se acumula nas extremidades, engrossando-as. Da telófase para a intérfase despem-se os cromossômios de seu revestimento heterocromático e desaparecem no núcleo em repouso.

Não se levando em conta a "qualidade" da cromatina, pode-se afirmar constituírem uma regra geral a cromatinização e descromatinização progressivas dos cromossômios, respectivamente da prófase para a metáfase e da telófase para a intérfase. Mas como hoje pretende-se distinguir, além da eucromatina, diversas qualidades de heterocromatina, que, segundo KODANI (1941), comportam-se diferentemente quando tratadas pelos álcalis, umas se dissolvendo mais facilmente que outras, permito-me imaginar um tipo particular de cromatina, unindo, entre si, os cromossômios germinais da *Ascaris megacephala*. Da telófase para a intérfase os cromossômios se desfazem da heterocromatina que os reveste, mas continuam permanentemente reunidos por um rebôco constituído por aquele tipo especial de cromatina. Nos blastomérios que devem sofrer a diminuição constata-se que os cromossômios se reconstituem da mesma maneira que nos blastomérios germinais, aparecendo, na metáfase, com o mesmo aspecto que naqueles. A cromatina de ligação, porém, sendo logo dissolvida, liberta os elementos do complexo. Dêstes, os maiores, que ocupam os extremos da série, podem ser considerados como cromossômios acêntricos ou providos de cinetocore inibido pela completa heterocromatinização (FERNANDES 1949), que dentro de algum tempo devem desaparecer. Nas células que descendem dos blastomérios que sofreram diminuição, os cromossômios que se tornaram livres cromatinizam-se e descromatinizam-se independentemente, como de ordinário, tendo êsse fenômeno a mesma significação que tem em qualquer célula em mitose.

Agora, o papel da heterocromatina.

Julgo que a heterocromatina eliminada pelos blastomérios que passaram pelo processo de diminuição, não desempenha qualquer função relacionada com o crescimento das células. Vê-se, do comportamento das extremidades dos complexos germinais abandonadas ao citoplasma dos blastomérios somáticos, tal como foi descrito por BOVERI, que elas não podem ser consideradas senão como produtos de eliminação. A sua fragmentação seguida de irregular distribuição pelas células-filhas, uma

das quais, algumas vezes, fica com todo o material, bem como o seu prematuro desaparecimento, mostram que elas não vão influir no crescimento de futuras células somáticas. Em apóio dessa maneira de ver falam as observações de BOVERI (1899), segundo as quais, blocos de cromatina são expulsos, havendo sido, por vezes repetidas, encontrados entre as células do embrião. O que acontece com aquelas extremidades é o mesmo que se verifica com fragmentos acêntricos de cromossômios que ficam no citoplasma: degeneram e desaparecem. Isso acontece igualmente com cromossômios inteiros que perdem o cinetocore, tal como foi constatado por POLLISTER (1939, 1943) na espermatogênese atípica de Viviparidae.

A heterocromatina de diminuição é expulsa ou desaparece no citoplasma das primeiras células somáticas. E não obstante, estas células se dividem muitas vezes antes de alcançar o número característico de cada região do corpo. A princípio as divisões são mais ou menos sincrônicas e mais tarde se processam com ritmos diferentes nas diversas áreas do embrião. Isso de fato sugere que aquela cromatina não influi nem na multiplicação nem no crescimento de futuras células do organismo. Entretanto, uma outra cromatina qualquer eliminada com regularidade a partir da telófase ou mesmo da anáfase de tôdas as mitoses, pode influir tanto na multiplicação como no crescimento celulares. Porém, será muito difícil decidir se a cromatina descarregada dos cromossômios exerce mesmo aquelas sortes de influências, ou se apenas aparece como uma consequência da maior atividade dos cromossômios de células que por outras razões se dividem mais ativamente ou mais ativamente se desenvolvem. Se as conclusões de CASPERSON (1950, para resumo e bibliografia) forem verdadeiras, a cromatina contribui para a síntese das proteínas e portanto para o crescimento da célula e conseqüentemente do organismo. Mas, sendo ela um produto da atividade dos cromossômios, êstes orgânóides é que são os responsáveis por tôda e qualquer função que se lhe possa atribuir. Elaborando os cromossômios uma quantidade maior ou menor de cromatina, as reações em que essa substância toma parte poderão, evidentemente, ser mais ou menos intensas. Seja, porém, qual fôr, o trabalho, que à cromatina caiba desempenhar na célula, ela tem, antes, que ser desintegrada. Entra em reação, é desdobrada por ênzimas que libertam o ácido nucléico da proteína com que se acha conjugado e tanto aquêle como esta, em contacto com outras ênzimas, se decompõe em aminoácidos, nucleotídios, nucleosídios, ácido fosfórico, açúcares e bases purínicas ou pirimidíni-

cas, ou seja lá o que fôr, e dêsse modo fornece ao citoplasma a matéria prima para a síntese de novos compostos vitais. O papel da cromatina, por conseguinte, seria meramente trófico. Porém, no estado atual dos nossos conhecimentos acêrca da composição química dos cromossômios e em particular da cromatina, é muito cedo para se querer compreender exatamente o que se passa. E' certo que os cromossômios carregam-se e descarregam-se dessa substância, havendo uma correlação inversa entre esse fenômeno e a carga e descarga do nucléolo. Daí, a suposição, aliás muito antiga, de que a cromatina, da prófase para a metáfase, passasse dos nucléolos para os cromossômios e da telófase para a intérfase, dos cromossômios para os nucléolos. Entretanto, parece evidente que não se trata de mera passagem. Se assim fôsse, não se compreenderia a existência nos cromossômios de um tipo de cromatina que em geral não se encontra nos nucléolos e nem a cromatina poderia desempenhar papel algum na síntese das proteínas citoplasmáticas, pois que, para tanto, aquela substância tem que se decompor e vir para o citoplasma para aí entrar em reações. De fato, sabe-se que a cromatina é um produto de elaboração consumido pela célula. A sua universalidade mostra bem claramente a importância da função que tem a desempenhar.

E' curioso, que decorridos mais de 20 anos da publicação de meu trabalho sôbre a localização dos fatores na porção medular dos cromossômios (PIZA 1930), nada consigo encontrar que justifique a alteração dos conceitos que então formulei, a despeito dos inúmeros e aprofundados estudos publicados nesse longo lapso de tempo. A idéia de que a cromatina, além das importantes funções que desempenha no metabolismo celular, serve para proteger os cromossômios na fase mitótica do núcleo, pode ser hoje apresentada nos mesmos termos de então. Aliás, a hipótese de FREY-WYSSLING (1948, pag. 152) acêrca da função protetora que durante a mitose exerce o ácido nucléico sôbre a parte ativa dos cromossômios, está de pleno acôrdo com a opinião de PIZA (1930). Também SERRA (1950), ainda agora, fala que "durante a mitose e a meiose, timonucleoproteínas vêm individualizar os cromossômios e até certo ponto, "protegê-los" ". (Pag. 127-128).

Quanto mais se estuda a cromatina, menos se consegue caracterizar as diferentes formas, que a partir de HEITZ (1928), vêm aparecendo, com frequência, na literatura. (Discussão e bibliografia em GEITLER 1938, RESENDE 1945, FERNANDES 1949).

FERNANDES & SERRA (1944), estudando em plantas do gênero *Narcissus* a eucromatina e a heterocromatina em suas relações com o núcleo e o nucléolo, mostraram, que à parte diferenças de intensidade no modo de ação, as duas sortes se comportam fundamentalmente da mesma maneira. De outro lado, mostra FERNANDES (1949), que os heterocromatinossômios extranumerários são verdadeiros eucromatinossômios da guarnição normal, que se heterocromatinizaram. Eis aí algumas das razões pelas quais tenho procurado evitar referências diretas a este ou aquele tipo, empregando, as mais das vezes, a designação genérica de cromatina.

Dada a importância irrecusável da cromatina para a vida da célula e em se tratando de uma substância elaborada e consumida em grandes proporções, é natural que se busque descobrir o mecanismo regulador do seu consumo, que deve forçosamente existir.

Parece, do exame da literatura a nosso dispor, que os cromossômios sejam organóides nucleares encarregados da produção de determinado tipo de cromatina. Ao elaborá-la, evidentemente, eles se utilizam do material que lhes chega por intermédio da cariolinfa. Não é fora de propósito a idéia de que o nucléolo descarregue no núcleo algum material indispensável à atividade elaboradora dos cromossômios. Que ele se exauri a ponto de desaparecer, é fato que não deixa dúvida. O que não se sabe é a maneira pela qual os cromossômios se utilizam das substâncias lançadas pelo nucléolo à cariolinfa em que se acham megulhados. Tudo fala a favor do desdobraimento dos produtos nucleolares e de uma reestruturação de complexos químicos por parte dos cromossômios. Isso deve ser verdadeiro pelo menos no que se refere aos compostos do ácido timonucléico, que não se encontra no nucléolo. Da telófase para a intérfase, o nucléolo se reconstitui. Sintetisa as substâncias que incorpora, aproveitando-se do material descarregado pelos cromossômios. A cromatina que nêle se encontra é diferente da cromatina dos cromossômios por conter ácido ribonucléico ao invés de ácido timonucléico. Como se sabe, o açúcar que figura nos nucleotídios deste último é a desoxiribose e nos do primeiro a ribose. Segundo CASPERSON (1950, para resumo e literatura), a cromatina dos cromossômios, por intermédio do nucléolo, contribui para a síntese das proteínas do citoplasma. Para SERRA & QUEIROZ LOPES (1945), o nucléolo desempenha de fato um papel ativo na elaboração daquelas proteínas, mas a cromatina parece inteiramente desnecessária, pelo menos em certos casos. Portanto, aquela antiga idéia da passagem

direta da cromatina do nucléolo para os cromossômios e dêstes para o nucléolo, acha-se inteiramente posta de lado. Já LENOIR (1926) havia mostrado, no seu estudo sôbre a evolução das cromatinas, que tanto a cromatina dos cromossômios, como a dos nucléolos, que êle, com muita propriedade designou por *reticulina* e *nucleolina* respectivamente, são produtos de elaboração e não de mero transporte de uma estrutura para outra. Simples passagem de cromatina não se verifica nem mesmo quando o cromossômio é morfológicamente associado ao nucléolo nas chamadas constrições secundárias. (Ver crítica dêsse ponto em GEITLER 1938). Pode-se, por conseguinte, considerar o nucléolo como um organóide, que, além de outras atividades, funciona como o regulador da distribuição da cromatina. Tanto os cromossômios como os nucléolos são elaboradores de cromatina. Durante a prófase das mitoses os cromossômios se aproveitam da cromatina nucleolar, para a elaboração da sua própria. Mas, podem continuar a elaborá-la, mesmo depois de esgotado o nucléolo. E' o que se depreende da desproporção entre o volume dos cromossômios de certas placas metafásicas e o do primitivo nucléolo. Uma parte da cromatina nucleolar deve ser empregada como material energético, de que o núcleo muito carece durante todo o processo de divisão. Da telófase para a intérfase o nucléolo se serve da cromatina de origem cromossômica, para fabricar a sua. Transforma e põe em reserva grande parte dessa substância, que vai cedendo à célula à medida das necessidades, ao mesmo tempo que vai elaborando outros produtos que tomam parte na síntese das proteínas do plasma.

A cromatina não é um produto gênico e sim cromossômico. Ao prepará-la, o cromossômio funciona à semelhança do nucléolo, como um organóide celular. A célula tôda coopera na produção da cromatina, como na produção de uma ênzima, de um hormônio ou de qualquer outra substância.

A cromatina não é uma substância genificada, quer dizer, não tem propriedades de gens. Assim sendo, não desempenha papel algum na hereditariedade, que se compare com o papel desempenhado pelos gens. (Cf. PIZA 1930). O seu papel na célula é da mesma natureza daquele que desempenha qualquer outro produto da atividade celular. Falar em papel da cromatina na hereditariedade, seria o mesmo que falar em papel da pepsina, da amilase, da hemoglobina, dos lipídios, da uréia ou das proteínas. Porisso, prefiro atribuir aos cromossômios que se heterocromatinizam total ou parcialmente, o papel que se pretende atribuir à heterocromatina. Como meros

produtores desta ou daquela sorte de cromatina, os cromossômios estão sujeitos a variações hereditárias, podendo adquirir, em função do patrimônio genético operante na célula, a faculdade de se tornarem, de maneira irreversível, inteiramente heterocromáticos. (FERNANDES 1949). Os fatores hereditários agem sobre a faculdade dos cromossômios de produzirem este ou aquele tipo de cromatina, como agem sobre a sua forma, o seu tamanho e o seu número. (Cf. FEDERLEY 1939).

A presença normal numa célula de cromossômios heterocromatinizáveis, de um modo geral não influi sobre o ritmo das divisões e nem sobre o crescimento da célula. Nos Ortópteros cujo macho é do tipo sexual X-O, o espermatócito secundário que recebe o X, que costuma ser um volumoso elemento, nem porisso se divide mais depressa ou mais devagar que o espermatócito-irmão, destituído daquele cromossômio. Nos Hemípteros, cujo macho é do tipo sexual $X_1 X_2 \dots X_n - 0$ e cuja fêmea é $X_1 X_1 X_2 X_2 \dots X_n X_n$, a mesma cousa se verifica. Os embriões de fêmeas, com um número de heterocromossômios muito mais elevado que os de machos, não se desenvolvem mais depressa e não produzem larvas maiores. Entretanto, como elemento extranumerário, o heterocromatinossômio pode influir, provocando um desequilíbrio naquilo que era antes considerado como o estado normal e até mesmo criando uma situação patológica que conduz o organismo à morte. (DARLINGTON & THOMAS 1941).

A opinião de vários autores, dentre os quais poderemos citar MUENTZING (1946) e OESTERGREIN (1947), segundo a qual a presença de heterocromatinossômios supernumerários faz com que os grãos de pólen, respectivamente do *Secale cereale* e do *Anthoxanthum aristatum*, se dividam mais lentamente que os normais, não foi confirmado por FERNANDES (1949), em relação ao *Narcissus bulbocodium*.

Essa contradição existe também relativamente ao benefício ou prejuízo que os supernumerários heterocromáticos possam proporcionar ao organismo, o que evidentemente depende do número de elementos presentes em cada caso. Quando nocivos, devem ser mais cedo ou mais tarde eliminados da população. Portanto, quando conseguem estabelecer-se de modo definitivo, devem representar alguma vantagem, ou, pelo menos, ser inteiramente indiferentes. Neste caso parecem estar os supernumerários recentemente estudados por WHITE (1951) no gafanhoto *Trimerotropis*. Seja, porém, qual for a influência que os supernumerários exerçam, parece-me certo, que, genéticamente falando-se, ninguém sabe como eles atuam. O que se me

afigura evidente, é que êles funcionam como um todô, não sendo possível responsabilizar gens específicos pelos efeitos de ordem geral que possam produzir.

Sabe-se que a presença de um cromossômio Y aumenta a quantidade de ácido nucléico no citoplasma do ôvo da *Drosophila*, isto é, que os ovos das fêmeas de constituição XXY são mais ricos daquela substância, que os ovos das fêmeas normais (XX) (SCHULTZ 1941, 1941a, 1948), um fato que tem o sabor de um verdadeiro axioma. Conhece-se a atuação de cromossômios total ou parcialmente heterocromáticos nos fenômenos de variegação na *Drosophila*. (SCHULTZ 1936, 1941). Muitos outros fatos são conhecidos, que revelam a influência modificadora dos elementos heterocromáticos sôbre a fisiologia do organismo. Assim, a deficiência, a ausência ou o excesso de cromossômios Y, causam a esterilidade dos machos da *Drosophila*. Entretanto, é interessante notar, que enquanto os machos da *Drosophila melanogaster* e da *Drosophila pseudoobscura* de constituição XYYY são estéries, os da *Drosophila virilis* não o são. (SCHULTZ 1941). Isso vem demonstrar que não é a cromatina pròpriamente que está em jôgo e sim, a qualidade genética do cromossômio Y em cada situação especial. MATHER (1941) constatou que um cromossômio Y a mais influi sôbre o número das cerdas da *Drosophila*, e de maneira diferente segundo a proveniência. GOLDSCHMIDT, HANNAH & PITERNICK (1951), finalmente, apontam uma variedade de outros efeitos do cromossômio Y, salientando-se dentre êles o fato do caráter podóptera, nas fêmeas de uma das linhagens estudadas, só se manifestar quando um Y extra se encontra presente.

Torna-se necessário destacar, que nenhum dos autores que têm estudado os efeitos dos cromossômios heterocromáticos, de modo especial na *Drosophila*, conseguiu nêles localizar quaisquer gens que possam ser responsabilizados. Trata-se, pois, de uma modificação fisiológica, de caráter generalizado, que o elemento extra introduz no organismo. O geneticista, por conseguinte, foi compelido, pela evidência dos fatos, a reconhecer um novo tipo de hereditariedade, a que denominou de heterocromática, mas que na verdade significa hereditariedade sem gens.

GOLDSCHMIDT, HANNAH & PITERNICK (1951), na sua importante monografia sôbre o efeito-podóptera na *Drosophila melanogaster*, reconhecem êsse novo tipo de hereditariedade. Na impossibilidade de localizar os gens responsáveis pelos fatos observados, atribuem-nos à heterocromatina intercalar. Do extenso trabalho em questão ressalta de maneira muito clara

que todos os cromossômios possuem o fator podóptera e que êsse fator atua com características próprias nas diferentes linhagens estudadas. Além disso, notaram os autores, que dentro de cada linhagem, todos os fatores podóptera trabalham em colaboração, como num sistema de fatores múltiplos; que os fatores podóptera de diferentes linhagens não são homólogos, mas se comportam como pseudo-alelos, não somente entre si, mas também em relação a diversos gens dominantes; que os fatores podóptera influem sobre o grau de dominância de vários gens; que o cromossômio Y mostra-se necessário para a manifestação do caráter numa das linhagens e influi de modo específico sobre a expressividade do mesmo em tôdas as outras, podendo, na primeira, ser substituído pelo gen dominante *Bd*; que um dos fatores podóptera causa eliminação de cromossômios e a conseqüente produção de ginandromorfos.

Êstes e outros fatos levaram os autores a considerar o efeito-podóptera como indiscutivelmente hereditário, porém operando segundo um mecanismo que não se deixa enquadrar no panorama dos fenômenos ortodoxos.

Escrevem :

"The specific features of the podoptera effect make it difficult to account for them on the basis of standard formulations, e. g., by calling the genetics of podoptera just another case of multiple-factor inheritance. The peculiarities of the case are best understood if it is assumed that we are not dealing with ordinary euchromatic inheritance but that the pod factors which were analysed are mutants of the heterochromatic section of the chromosomes." (278).

.....

It may be stated first that a stringent proof for this conclusion is, at least at present, impossible. Even if one succeeded in isolating segments that were undoubtedly heterochromatic (as it has been done for the large block of chromocentral heterochromatin at the base of the first chromosome) and checked upon the effect of their absence or duplication in normal and mutated condition, still a recourse to minute euchromatic insertions would be possible. Thus, today, only circumstantial proof is possible." (281).

A responsabilização da heterocromatina intercalar pelos efeitos podóptera é, conforme os autores admitem, inteiramen-

te hipotética. A única cousa indiscutível que se obtém do importante trabalho, são os fatos, tais como se apresentam. Êsses fatos provam a existência de fatores indiscutivelmente genéticos, que se não submetem às leis gerais da hereditariedade ortodoxa. Admití-los, nessas condições, seria aceitar a existência de uma hereditariedade não gênica, de consequências mais gerais, atribuível a uma atuação conjunta de todos os cromossômios e, conseqüentemente, da célula tôda. Pouco adianta a hipótese de que tais efeitos se devam à heterocromatina. Isso apenas significa a impossibilidade de se encontrarem os *loci* por eles responsáveis. Os efeitos podóptera, bem como todos os efeitos atribuídos à heterocromatina, ou seja, a cromossômios mais ou menos heterocromáticos, servem para provar a possibilidade dos cromossômios funcionarem como organóides íntegros, que não precisam repartir com sub-unidades específicas a responsabilidade de sua atuação. E se realmente os cromossômios não necessitam de gens corpusculares para produzir uma profunda transformação hereditária no organismo, qual seja a conversão de asas em patas, provávelmente poderão produzir também os demais caracteres independentemente da ação específica de partículas autónomas.

O efeito podóptera é, como se sabe, um efeito homeótico. GOLDSCHMIDT (1938, 1940) tentou, várias vezes, uma explicação da homeose, baseando-se na sua teoria geral da velocidade das reações, teoria esta, por mim, mais de uma vez, criticada. (PIZA 1941, 1944b).

No trabalho sôbre o efeito podóptera, que acabo de referir, GOLDSCHMIDT parece convencer-se de que a sua explicação não funciona, inclinndo-se para as conclusões de VOGT (1946-1947, ref. in GOLDSCHMIDT, HANNAH & PETERNICK 1951), segundo as quais, as substâncias responsáveis pela estrutura normal e pela homeótica, devem achar-se no mesmo disco imaginal. Assim, no caso aristopédia, o disco antenal deve sempre conter potencialidade de antenas e de patas. Na antena da mosca selvagem apenas o indutor de antenas é produzido em quantidades maiores que a quantidade limite requerida; em aristopédia, o mutante em ação eleva a quantidade de substância indutora de tarso até o limite efetivo dessa substância.

“In the case of aristopedia, the analysis of the problem of determination required assumption of a leg inductor. Whether this was produced locally and always present in each disc, as assumed by Miss VOGT, or whether it did not originate locally and acted upon whatever

tissue was ready for it, cannot be stated with certainty. If Miss VOGT's assumption is correct — and no other explanation appears likely — the wing disc may also contain (or be furnished with) a leg inductor. Therefore, the general situation in regard to the mechanism of determination of pod must be similar to that in aristopedia, in that normally the leg inductor in the wing disc is present in subthreshold quantities and that the pod factors increase its amount or its activity to a quantity above the threshold, or, vice versa, interfere with the action of the wing inductor. If this is true — and we cannot see that the conclusion can be avoided — the anlagen of all the segmental appendages have not only the same basic morphological structure, namely a trisegmented palpus, but contain also the leg inductor, whatever this is." (GOLDSCHMIDT, HANNAH & PITERNICK 1951, p. 159).

E' interessante, que a explicação oferecida por VOGT, no que ela tem de fundamental, não difere da que foi por mim proposta, há já alguns anos. (PIZA 1941, 1944). Senão, vejamos:

In order to clear the problem of homoeosis in terms which seem to put the phenomenon in complete agreement with the known facts the present writer elaborated a theory first published a few years ago (1941) based entirely on the assumption that the imaginal discs are specifically determined by some kind of substances, probably of chemical nature, contained in the cytoplasm of the cells entering into the constitution of each individual disc. These substances already present in the blastem of the egg in which they are distributed in a definite order, pass to different cells at the time the blastem is transformed into blastoderm. These substances according to their organogenic potentiality may be called antennal-substance, leg-substance, wing-substance, eye-substance, etc. The hypoderm of the embryo resulting from the multiplication of the blastoderm cells would be constituted by a series of cellular areas differing from each other in their particular organoformative capacity. Thus the hypoderm giving rise to the imaginal discs, it follows that each disc must have the same organogenic power of the hypodermal area it came from. Therefore the discs are determined since their origin by substances enclosed in the cyto-

plasm of their cells and consequently can no longer alter their potentiality.”

“When an antennal disc develops into a leg, one can conclude that this disc in spite of its position in the body of the larva, is not, properly speaking, an antennal disc, but a true leg disc whose cells instead of having in their cytoplasm the antennal substance derived from the egg blastem have in its place the leg-substance. Now, if a disc produces a tarsus or an antenna or even a compound appendage partly tarsus-like, partly antenna-like, it follows that both tarsal and antennal substances are present in it. The ultimate aspect of the compound structure depends upon the reaction of each kind of substance to the different causes influencing development. For instance, temperature may orient the direction of development either towards arista or tarsus, stimulating, or opposing to the one or the other of these sustances.” (PIZA 1944, p. 135).

Vê-se, pois, que tanto PIZA, como VOGT, admitem a presença nos discos imaginais, de uma substância responsável pela modificação homeótica da estrutura correspondente, ao lado da substância produtora da estrutura normal. Porém, enquanto PIZA (1941, 1944) acha que a substância modificadora só aparece no disco respectivo por efeito da mutação, VOGT admite que essa substância está sempre presente nos discos. Se assim fôsse, todos os discos deveriam possuir normalmente tôdas as pontencialidades e a homeose não hereditária deveria ser uma ocorrência muito comum, o que não acontece.

Na genética dos microorganismos ou mais propriamente, no estudo da hereditariedade das reações microquímicas, alguns autores pensam ter encontrado a solução para um dos mais importantes problemas, qual seja o das relações entre gen e caráter. O assunto tem sido investigado na Europa e nos Estados Unidos e os resultados até agora alcançados têm sido apresentados para debates em reuniões de especialistas de várias nacionalidades.

O objeto preferido para as pesquisas nesse novo e promissor domínio tem sido o Ascomiceto heterotático *Neurospora crassa*, que por muitas razões se coloca numa posição tão vantajosa quanto a da *Drosophila* dentre os animais e á do milho

dentre os vegetais. O que se tem realizado até o presente acha-se resumido em magníficas publicações, nas quais poderá o leitor encontrar grande número de informações relativas à biologia do fungo, aos métodos de cultura e aos processos usados para a obtenção dos novos mutantes e para a descoberta de suas necessidades biológicas. (TATUM 1944, BEADLE 1945, 1945a; HOROWITZ, BONNER, MITCHELL, TATUM & BEADLE 1945, BONNER 1946, CATCHERSIDE 1949, HOROWITZ 1950).

Verificaram os autores, que a *Neurospora* exige, para bem se desenvolver, além de outras substâncias, vitaminas e aminoácidos, com o que ela sintetiza o material de que carece para reparar os seus gastos e constituir o seu corpo. Inúmeros mutantes têm sido obtidos a partir da forma selvagem, principalmente com o emprêgo das radiações ultra-violetas ou dos raios-X, que só são capazes de crescer, na falta de determinada substância, se certos precursores da substância requerida forem adicionados ao meio de cultura. Por exemplo, linhagens foram produzidas, que na falta de arginina, podem se desenvolver se lhes oferecerem prolina, ornitina ou citrulina, conforme os casos. As que exigem citrulina, com ela fazem a arginina, o que não conseguem se lhes derem a ornitina ou a prolina. Linhagens existem, que só conseguem sintetizar arginina se lhes derem ornitina, de nada lhes valendo a prolina. Outras há, que podem partir desta última substância.

Ensaio genéticos demonstraram que a diferença de comportamento das diversas linhagens com respeito às exigências de cada uma para a síntese de aminoácidos, se devem a gens que se comportam como os gens da *Drosophila* ou de qualquer outro organismo. No caso da arginina, viu-se que tôdas as linhagens dela necessitam para se desenvolver. Algumas, em virtude de uma mutação gênica, tornaram-se incapazes de sintetizá-la à custa de outras substâncias, só podendo crescer se se juntar aquêlo aminoácido ao meio de cultura. Com relação a outras linhagens que igualmente carecem da arginina, constatou-se que algumas sintetizam-na a partir da citrulina, na ornitina ou da prolina. Daí a conclusão de que cada uma das etapas que vão da prolina à arginina numa série de reações bioquímicas e condicionada por um gen. Assim, um gen existe, que intervém na transformação da prolina em ornitina, um outro na conversão da ornitina em citrulina e um terceiro, finalmente, que converte a citrulina em arginina.

Diversos outros organismos têm sido ensaiados neste importante capítulo da moderna genética e elevado é o número

de aminoácidos e vitaminas cuja síntese tem sido estudada. Embora em muitos casos apenas se conheçam algumas etapas de processos que devem ser muito mais complexos, de um modo geral pode-se concluir, que pelo menos as fases principais da cadeia de reações que conduzem à etapa final, sejam controladas por um único gen. Faltando êste, a cadeia se interrompe na etapa correspondente e a substância, que se vê assim impossibilitada de se transformar em outra, acumula-se no meio, podendo ser aí encontrada.

Pensando sôbre a possível maneira dos gens atuarem na reação que lhes cabe controlar, chegaram os autores à conclusão, segundo a qual, cada gen contribui com uma ênzima específica, que no momento oportuno interfere para continuar o trabalho daquelas que atuaram nas etapas precedentes da cadeia de reações e que portanto lhes prepararam o substrato apropriado para o desenvolvimento de sua atividade. Assim, por exemplo, se uma determinada ênzima proveniente de um certo gen não transformar a prolina em ornitina, o gen incumbido de converter esta última em citrulina não poderá entrar em ação. Quer dizer que cada gen prepara o substrato para que um outro gen possa operar. Terminada a reação a seu cargo o gen respectivo se recolhe para a inatividade, ao mesmo tempo que o gen da etapa seguinte deixa o repouso para desempenhar o papel que lhe estava reservado naquele ponto da série de reações. Quando o último gen converter o penúltimo produto no produto final, passará igualmente para o repouso.

A não ser que se atribua mais de um papel específico ao mesmo gen, teremos a seguinte e a meu ver inaceitável imagem do trabalho desenvolvido pelos gens na célula: Supondo-se uma reação em 20 etapas, teremos um conjunto de 20 gens específicos, dos quais, apenas um trabalha de cada vez. Um trabalha e 19 repousam, para no fim, todos repousarem!... Entretanto, poderão argumentar, não ser esta a verdadeira representação do que se passa na célula. O que na realidade acontece é que todos os gens trabalham ao mesmo tempo, cada um no lugar que lhe compete, e enquanto um vai transformando ornitina em citrulina, outro vai convertendo citrulina em arginina. Mas, a idéia de repouso gênico é uma idéia que se impõe, uma vez que sabemos, da experiência, que a *Neurospora*, mesmo tendo a capacidade de converter os precursores, uns nos outros, até que se forme o produto final requerido, que no caso é a arginina, dispensa-se de fazê-lo se esta fôr adicionada ao meio de cultura. Por conseguinte, os gens que convertem prolina em ornitina, ornitina em citrulina, citrulina em arginina, nada têm

que fazer na célula e permanecem em inatividade se o organismo vegetar em meio contendo o produto final.

O modo de atuação dos gens em etapas bem definidas de uma cadeia de reações, por meio de enzimas específicas, tal como se pretende inferir das pesquisas bioquímicas realizadas com a *Neurospora* e outros micro-organismos, outro não é senão o que estabeleceu GOLDSCHMIDT (1927, 1938, 1940) na sua teoria geral acêrca da atividade desenvolvida pelos gens na determinação dos caracteres do indivíduo. Dir-se-ia que as modernas pesquisas sôbre a hereditariedade das reações bioquímicas vieram não só confirmar a importante teoria, como também estabelecer uma relação direta entre o gen e o caráter por êle condicionado. De fato, se a cada gen corresponde uma enzima com um determinado papel no organismo, e como a posse desta ou daquela enzima é um caráter distintivo do organismo em questão, teremos a ligação direta entre o gen e o caráter que êle determina — a enzima. Não se poderá livrar dessa legítima inferência, nem que se consiga provar que a enzima não representa um caráter e sim o próprio gen numa cópia ativa destinada a promover na célula determinada reação. Neste caso teríamos que o gen inativo, tal como se encontra no cromossômio, produz uma cópia ativa de si mesmo e que esta cópia se incumba de promover a reação. A reação, que então seria o caráter, estaria do mesmo modo diretamente ligada ao gen.

Alguns investigadores acham que a relação de um gen para uma enzima pode perfeitamente ser deduzida dos fatos, embora não possa ser demonstrada de maneira direta. BONNER (1946), assim se exprime, no sumário do seu artigo sôbre mutações bioquímicas em *Neurospora* :

"Studies of genetically blocked reactions have further substantiated the postulate that there exists a one-to-one relation between chemical reaction and gene. No case have been observed in *Neurospora* which contradicts this postulate."

"A body of work has been accumulated strongly suggesting that genes exert their control over biochemical reactions by directly or indirectly controlling the production of specific enzymes (3, 4, 17, 47). The direct demonstration that mutations in *Neurospora* involving biochemical reactions are associated with lack of production of a specific enzyme has not been accomplished. The synthetic reactions studied to date are notoriously difficult to work

with, since they ordinarily require energy. Indirect evidence on this point has, however, been obtained."

Os autores não são muito claros quando se referem ao papel dos gens. Admitem uma relação de um para um entre o gen e a enzima, porém não afirmam seja o gen o único responsável pela produção da enzima. Preferem dizer que o gen simplesmente controla a sua produção. Mas, controlar a produção significa agir conjuntamente com outros fatores, regulando-lhes o modo de ação. O controlador, portanto, é apenas um dos elementos do grupo produtor. Se no grupo não existir outro gen, poderemos, a título de simplificação, identificar o controlador ao produtor e afirmar que o gen produz a enzima. Entretanto, parece evidente que para produzir uma enzima o gen tem que catalisar reações. Porém, não é crível que o gen, funcionando como catalisador, seja capaz de produzir uma enzima numa única intervenção. (Cf. MONOD 1950). As enzimas são consideradas como proteínas geralmente associadas a diferentes substâncias que funcionam como os chamados grupos prostéticos. São, pois, do ponto de vista estrutural, mais complexas do que as proteínas. Ora, segundo nos ensinam os estudos das reações bioquímicas nos micro-organismos, essas reações se desenvolvem em cadeias. E sendo, em virtude da maior complexidade estrutural, muito mais difícil sintetizar uma enzima do que um aminoácido, depreende-se que a síntese da primeira não se pode realizar a não ser através de uma série de estádios preliminares. Mas, como de acordo com o que pretende a genética, as reações concatenadas que conduzem à etapa final, que no caso seria a enzima, são específicas no sentido de que cada uma é condicionada por um único gen, segue-se que diversos gens devem trabalhar nas diferentes reações que se sucedem até que a enzima apareça. Portanto, a enzima não deve ser considerada como um produto primário da ação do gen e sim como um produto secundário em cujo estruturação trabalham, por etapas, um número maior ou menor de gens, de conformidade com a maior ou menor complexidade do último produto. A relação "um gen para uma enzima", pois, não me parece exprimir a verdade. Melhor seria, a meu ver, estabelecer a relação "um gen para uma etapa". Entretanto, essa nova relação, que se me afigura mais exata, introduz graves complicações na interpretação genética das reações bioquímicas. E isso porque nós conhecemos as grandes etapas dos processos que se desenvolvem nas células. As etapas menores, escapam-nos geralmente. Sabemos, não obstante, que reações químicas extremamente simples são controladas por enzimas no organismo. Assim, quando

se estuda, na respiração, o transporte de gases pelo sangue, trava-se conhecimento com uma enzima, a *anidrase carbônica*, que condiciona a reação $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{H}_2\text{CO}_3$. E mais do que isso, as *oxidasas* e *dehidrogênases* nada fazem, muitas vezes, além do transporte de uma molécula ou de um simples átomo, de uma substância para outra. A reação tão singela que promove a formação ou o desdobraimento da água oxigenada é igualmente condicionada por enzima.

Quanto mais se estudam as reações que se processam no organismo, maior se vai tornando o número das fases intermediárias que se vão intercalando na cadeia. E', pois, legítimo, concluir, que nenhuma reação, por mais simples que seja, se efetua na célula, sem a intervenção da respectiva enzima. Por conseguinte, para se formar uma enzima, que é sem dúvida um corpo orgânico complexo, muitas outras enzimas são exigidas, cada uma delas devendo trabalhar de modo específico numa das etapas intermediárias. Isso paulatinamente nos conduz a uma sorte de beco sem saída. Se as únicas cousas capazes de catalisar reações químicas na célula são enzimas e se os produtos primários dos gens não o são, segue-se que os produtos gênicos não podem catalisar reações e por conseguinte não podem dar formação a enzimas. Mas, de outro lado, sabemos, conforme foi visto acima, que as reações bioquímicas são geneticamente controladas por enzimas. A conclusão a tirar é simples: o controle das reações bioquímicas não é gênico. De fato, se as reações na célula são controladas por enzimas e se os produtos gênicos são incapazes de sintetizar essas enzimas, segue-se que os gens nada têm com o controle das reações.

Para obviar essa tremenda dificuldade que afasta a intervenção do gen, poder-se-ia, simplesmente, fazer o que os autores das outras teorias corpusculares muitas vezes fizeram: uma concessão. Dar-se-ia ao gen constituição e propriedades de enzima. Os gens seriam enzimas. Enzimas que se formaram lentamente, sem a ajuda de catalisadores orgânicos, no decurso da prolongada evolução que acabou convertendo a matéria bruta em substância dotada de vida. (Cf. OPARIN 1938). Uma vez constituídas, perpetuaram-se por auto-catálise. Nêstes termos, o problema simplifica-se: a célula dispõe de tantas enzimas distintas, quantos os gens que possui. Para operar as reações bioquímicas, o gen não teria senão enviar para o citoplasma uma cópia de si mesmo. E então voltaríamos à relação "um gen para uma enzima", sem dúvida a mais favorável de todas as relações. Essa relação, porém, ao envés de significar um progresso da moderna Biologia, significa, pelo contrário, um retrocesso. Ela nos conduz aos bióforos de WEISMANN, inativos en-

quanto reunidos nos cromossômios na forma de determinantes e ativos quando livres na célula. Leva-nos igualmente para os pângenes de DE VRIES, que só entravam em função ao passar do núcleo para o citoplasma.

A aceitação do esquema "um gen para uma enzima" esbarra com outras dificuldades. Assim, não há evidência alguma que apoie a assunção de que as enzimas provenham pré-formadas do núcleo. Os fatos parecem cada vez mais indicar que elas se constituam no citoplasma através de uma série de reações. Dependendo, como realmente dependem, da síntese de proteínas e esta efetuando-se no citoplasma, conforme demonstraram CASPERSON, SERRA e outros, é aí que elas devem ser sintetizadas, mesmo que para isso sejam necessárias substâncias de origem nuclear, como na realidade acontece. Mais uma vez, portanto, somos forçados por dados experimentais, a repudiar a idéia de que a duplicata do gen que interfere nas reações bioquímicas da célula seja uma enzima.

A assunção de que o gen, gozando da faculdade de auto-elaboração, envia para o citoplasma uma cópia de si mesmo, é aceitável como hipótese de trabalho. Sendo, porém, essencialmente constituído por nucleoproteínas, essas substâncias devem ser encontradas naquilo que êle de cada vez liberta. Dê-se modo, qualquer teoria que visasse explicar a contribuição dos gens na formação das enzimas que atuam na célula, tem que tomar em alta consideração o papel das nucleoproteínas. Acha-se nesse caso uma das melhores e mais autorizadas teorias acêrca da participação dos gens na produção das enzimas, que vem a ser a teoria de SPIEGELMAN (1946).

De conformidade com aquela teoria os gens continuamente enviam para o citoplasma réplicas mais ou menos completas, que são nucleoproteínas e que possuem a faculdade de auto-duplicação. Essas cópias livres dos gens, ou plasmagens, entram em competição pela posse de proteínas e de energia e dessa competição resulta a constituição enzimática do citoplasma, a qual pode variar de acôrdo com o substrato em que ela se realiza e com outras condições. Isso foi esquematizado da seguinte maneira: O gen (G1) produz plasmagens (P11), numa certa proporção (k). Os plasmagens, possuindo, pela sua natureza, além da faculdade de auto-elaboração, a propriedade de catalisar as reações que conduzem à síntese de enzimas, logo que chegam ao citoplasma, duplicam-se, se nêle encontrarem o material (M) próprio para isso, ou então, podem combinar-se com a proteína precursora (Pr) e convertê-la em enzima (E1), donde resulta o complexo plasmagen-enzima (P11 E1). Esse

complexo é extremamente instável e logo se desdobra em seus dois componentes P11 e E1. Tanto o plasmagen (P11) como a enzima (E1) mais cedo ou mais tarde se convertem em proteína inativa (PI). Quanto à enzima, isso não se dará, se no citoplasma existir um substrato adequado (S1). Combinando-se com esse substrato a enzima se estabilizará no complexo E1 S1. No que respeita ao plasmagen, poderá êle igualmente estabilizar-se, se a união da enzima ao substrato efetuar-se antes que o complexo P11 E1 tenha se dissociado. O que na verdade se estabiliza é o complexo P11 E1 S1, isto é, plasmagen-enzima-substrato. Esse novo complexo goza da faculdade de auto-duplicação.

Embora apoiado em importantes e concludentes dados experimentais, o mecanismo proposto por SPIEGELMAN não passa, como êle próprio repetidas vezes afirma, de uma hipótese de trabalho.

Depreende-se da teoria de SPIEGELMAN, que os produtos gênicos, isto é, os plasmagens, só formarão enzimas no citoplasma, se nêle encontrarem as proteínas precursoras. Estas, por conseguinte, não são de origem gênica. Portanto, a formação de uma enzima depende de dois fatores primários, um proveniente do gen e outro do citoplasma. Não encontrando êste último, o plasmagen se converte em proteína inativa, quer dizer, perde as suas propriedades gênicas, a não ser que encontre a substância M, caso em que se duplica. E como o precursor pode existir independentemente do plasmagen, segue-se que é o primeiro que controla a produção da enzima. Ao citoplasma, pois, cabe o papel de controlador primário das relações que conduzem à produção das enzimas e por conseguinte, de tôdas as outras reações bioquímicas da célula. (Cf. PIZA 1947).

A teoria menciona uma substância M indispensável à multiplicação do plasmagen. Essa substância, evidentemente, não é uma substância específica, todos os plasmagens, indiferentemente, podendo dela servir-se para sintetisar o seu próprio material. E' uma espécie de alimento que todos podem utilizar. Sendo assim, é muito provável que ela exista sempre na célula, pois os gens, enquanto nos cromossômios, duplicam-se continuamente, não havendo razão para se supor que a síntese por êles realizada se faça à custa de uma substância diferente. Aliás, se o gen, para se multiplicar, exigir uma substância que não aquela que serve para a multiplicação do plasmagen, não se poderá considerar uma dessas unidades como sendo a réplica, a duplicata ou a cópia da outra. Por conseguinte, seria de esperar, que da maior ou menor facilidade com que os plasmagens se utilizam

da substância M, dependeria a maior ou menor rapidez com que cada um poderia multiplicar-se e dêsse modo o predomínio de uns sôbre outros. Haveria então uma verdadeira competição entre plasmagens pela posse da substância e os menos aptos só poderiam se multiplicar numa taxa muito reduzida. Mas, pelo que se sabe da multiplicação dos gens, deduzido do estudo das mitoses, todos êles se multiplicam com o mesmo ritmo, a despeito das presumíveis diferenças constitucionais. E nunca uma célula que funciona normalmente deixa de fornecer a substância requerida pelos gens, em quantidade suficiente para a multiplicação de todos, não havendo motivos para se pensar que no citoplasma as cousas se passem de maneira diferente com relação aos plasmagens.

Na minha opinião, pois, a faculdade de elaborar a sua própria substância seria inerente à natureza do gen e por conseguinte, também do plasmagen. Porém, para a catálise de outras substâncias, o plasmagen precisaria converter-se em enzima, o que só conseguiria, se encontrasse o precursor requerido. Portanto, pouco importa que os plasmagens se multipliquem mais ou menos intensamente na célula, de acôrdo com as condições que esta lhes possam oferecer, se êles são unidades tão inativas quanto os próprios gens de que provieram.

A atividade gênica fica na dependência exclusiva da presença de precursores. Havendo êstes, os plasmagens se convertem em enzimas. Se estas encontrarem o substrato requerido, estabilizam-se. Do contrário, desdobram-se, libertando os plasmagens, que continuarão a produzir cópias inativas, o quanto o permitirem as condições do meio.

Agora, algumas considerações acêrca dos precursores. Parece, à primeira vista, que para se constituir uma determinada enzima, seria necessária a presença de um determinado precursor. Em outras palavras, que enzimas diferentes se originassem de precursores diferentes. Se isso fôr verdadeiro, teremos, que o que determina a especificidade das enzimas são os precursores e nesse caso poderemos considerar os plasmagens, e por conseguinte também os gens, como equivalentes do ponto de vista qualitativo. Essa assunção, evidentemente, não satisfaz à genética. A idéia que a genética faz de gens, é a de corpúsculos qualitativamente distintos. Considerando-se pois os gens como sendo diferentes entre si e os plasmagens como réplicas dos gens, não precisaremos de precursores distintos para formar diversas espécies de enzimas. Um precursor comum seria convertido nesta ou naquela enzima, de conformidade com o plasmagen com o qual se unisse. Nessas condições teríamos os gens

como os principais responsáveis pela especificidade das enzimas. De fato, esta parece ser a verdadeira situação. Está demonstrado, pelo menos com relação a certos micro-organismos e a determinadas enzimas, que o precursor pode realmente ser comum. O mesmo precursor, pois, servirá para a formação de duas ou mais enzimas especificamente distintas. (Cf. para literatura SPIEGELMAN 1946, LWOFF 1946, MONOD 1950). Pareceria assim demonstrada a tese da determinação pelo gen da especificidade da enzima, não fossem os resultados cada vez mais numerosos de pesquisas que provam dependerem do substrato, não somente a estabilização da enzima, como também o seu caráter específico. Não havendo substrato, as enzimas que se constituírem de conformidade com o esquema de SPIEGELMAN (1946), logo se dissociam. E como a dissociação pode dar-se imediatamente após a formação, a teoria ficaria do mesmo modo satisfeita se admitíssemos que a enzima nem chegue a se formar em ausência do substrato. Por conseguinte, o verdadeiro criador do caráter da enzima é o substrato. Visto que substratos diferentes criam enzimas por seu turno diferentes, a especificidade das enzimas é determinada pelo substrato.

Temos, então, que a formação da enzima está na dependência de três fatores: gen, precursor e substrato. Estes três fatores são inteiramente independentes no sentido de que nenhum deles é produzido por qualquer dos outros. Considerando o precursor como sendo indiferente, a disputa pela primazia da determinação da especificidade fica entre o gen e o substrato. Sabemos que ambos são igualmente indispensáveis. Cada enzima depende de um determinado gen e de um determinado substrato. O que agora buscamos é descobrir, à luz de tão poucos recursos, qual dos dois fatores prepondera sobre o outro. Tem-se como estabelecido, de um lado, que o gen, na ausência do substrato, não cria a enzima e de outro, que o substrato em ausência do gen, pode criá-la. De conformidade com a primeira dessas afirmativas o gen representaria apenas uma potencialidade presente, à espera de substrato, sem o qual não poderia manifestar-se. Isso nos conduziria à idéia, a meu ver, insustentável, de repouso indefinido do gen. Se o substrato nunca surgir, o gen jamais entrará em atividade. Não sei de que maneira compreender a fixação de um gen cuja problemática intervenção específica na vida da célula talvez nunca se realize... A outra afirmação levar-nos-ia à aceitação de uma genética sem gens. Embora o gen seja necessário para iniciar a formação da enzima, esta se estabiliza, multiplica-se e passa de geração em geração, mesmo

que o gen tenha sido experimentalmente eliminado. (Cf. SPIEGELMAN 1946). Tudo faz crer, dos dados até agora obtidos, que a faculdade auto-catalítica adquirida pela enzima na ausência do gen se continue indefinidamente enquanto houver o substrato requerido para isso. E como tal pode acontecer com mais de uma enzima, segue-se que um número maior ou menor de gens poderão ser eliminados sem qualquer alteração na vida da célula e de seus descendentes. A hereditariedade, no que se relaciona com a atividade antes atribuída aos gens desaparecidos, passa a ser integralmente desempenhada pelo citoplasma, não mais se submetendo às leis de Mendel. Nesse caso, o único controlador das reações bioquímicas da célula seria o substrato.

Temos então, que gen sem substrato é incapaz de promover a multiplicação da enzima, ao passo que substrato sem gen pode perfeitamente fazê-lo. Isso se constata facilmente no fenômeno de adaptação de enzimas em diversos micro-organismos e particularmente em *Saccharomyces* e *Escherichia*. Tal fenômeno, que cada vez mais se generaliza, consiste no fato de uma dada população, quando posta em contato com um substrato que lhe é estranho, elaborar, depois de algum tempo, uma enzima específica, destinada à metabolização daquele substrato. Por exemplo, uma certa linhagem de *E. coli*, que costuma vegetar em glucose, não oxida maltose nem lactose. Porém, cultivada num desses dois dissacarídeos, logo adquire a enzima necessária para promover o seu desdobramento. No caso da lactose, para citar apenas um, a enzima que aparece é uma lactase típica, que a desdobra em glucose e galactose.

Se o aparecimento da lactase se operar no citoplasma sem o concurso de um gen específico, o que é muito provável, teremos que reconhecer uma hereditariedade não gênica. Se, pelo contrário, fôr devido a uma mutação de gen, não poderemos deixar de reconhecê-la como a tão procurada prova do Lamarckismo: variação hereditária adaptada ao meio que a provocou.

Seja, porém, qual fôr a conclusão, parece certo que a genética dos micro-organismos, em que muitos pretenderam ter encontrado as provas mais concludentes em apóio da teoria clássica do gen, outra coisa não tem feito senão apontar o caminho que nos conduz a uma nova e imprevista forma de hereditariedade, na qual os gens perdem cada vez mais o pêso da responsabilidade pela determinação dos caracteres do organismo.

Do comentário que acabámos de fazer da teoria de SPIEGELMAN resulta que o papel dos gens na determinação dos caracteres é muito secundário. Talvez a sua verdadeira função seja a de conferir às unidades ativas que se encontram no cito-

plasma, à custa das nucleoproteínas, a faculdade de se multiplicarem. As nucleoproteínas não seriam cópias dos gens e sim um dos produtos da atividade gênica. O gen propriamente dito apenas se duplica para a divisão nuclear. As nucleoproteínas que então elabora, são cedidas ao citoplasma, que delas se utilizando, prepara a sua própria substância. Não é preciso identificar os plasmagens com os gens. Os primeiros seriam inerentes ao citoplasma e dependeriam dos segundos só pelas nucleoproteínas de que todo o citoplasma carece para crescer. Assim como a genética assume a existência nos cromossômios de unidades dotadas da faculdade de auto-elaboração, cuja origem não sabe explicar, deve assumir agora, que unidades da mesma natureza e gozando das mesmas propriedades, existem igualmente no citoplasma. E assim como estas dependem dos gens para se multiplicar, os gens por sua vez delas dependem, pois sem o material metabolizado no citoplasma eles não seriam capazes de sintetisar as nucleoproteínas que descarregam no suco nuclear. Há, dêsse modo, mútua dependência entre unidades do núcleo e do citoplasma, o que afasta a presumida liderança do primeiro na determinação dos caracteres da célula. Gens e plasmagens dependem uns dos outros para a obtenção do material com que sintetizam a sua respectiva substância. E nesse particular somos forçados a repartir entre essas duas categorias de unidades as prerrogativas de determinadores das propriedades da célula. Tais conclusões, tiradas da genética dos micro-organismos, amarram citoplasma e núcleo, numa unidade de que dependem todos os fenômenos vitais. E não é só nesse ponto que os resultados experimentais estabelecem a unidade funcional do organismo. E' também levando-nos a admitir as mutações citoplasmáticas e portanto uma hereditariedade não mendeliana, cuja possibilidade venho reconhecendo há mais de 20 anos. (PIZA 1930). Estas conclusões não podem ser evitadas pelos pesquisadores que estudam os micro-organismos. Mutações dos plasmagens e dos precursores têm que ser aceitas em face dos resultados a que conduzem as pesquisas acêrca da formação das ênzimas na célula. (Cf. MONOD 1946).

LINDEGREN & LINDEGREN (1946), não puderam fugir à evidência de que os fatores hereditários têm um componente cromossômico e um citoplasmático. Eis aqui as suas próprias palavras :

"Genetical experiments have shown that the gene is a duality, with both chromosomal and cytoplasmic components." (115).

As relações entre os componentes cromossômicos e os citoplasmáticos foram estabelecidas na teoria citogênica por êles elaborada, que me dispense de discutir porque essa teoria não modifica os resultados a que chegámos ao analisar a teoria de SPIEGELMAN. Porém, dentre os fatos experimentais chamados para apoiá-la, um me parece particularmente interessante. E' o que se refere aos recessivos "mascarados".

Em seus estudos de cruzamentos entre *Saccharomyces* que fermentam a melibiose e *Saccharomyces* que a não fermentam, apareceram alguns resultados em franco desacôrdo com as proporções mendelianas esperadas. E isso porque muitos dos alelos recessivos produziram o fenótipo atribuído ao gen dominante, isto é, conferiram ao citoplasma da célula a faculdade de fermentar a melibiose.

Depois de efetuarem inúmeros e variados testes, chegaram os autores à conclusão de que é na meiose do híbrido que o gen recessivo adquire as propriedades do alelo dominante. Quando se procedia ao cruzamento de recessivo "mascarado" com recessivo "verdadeiro", aquêles conservava o seu caráter. Perdia-o, porém, se fôsse cruzado com o dominante "verdadeiro". A aquisição da propriedade de produzir o fenótipo dominante, bem como a perda dessa propriedade, dava-se, conforme dissemos, no decurso dos fenômenos meióticos por que passavam os híbridos. O mecanismo responsável não precisa ser discutido. Todo o interêsse da questão repousa nos fatos. Se as observações dos LINDEGREN forem verdadeiras, nelas encontraremos a mais bela e inesperada demonstração da teoria de WINKLER (1930), da conversão dos gens.

De fato, HANS WINKLER, professor de Botânica da Universidade de Hamburgo, elaborou uma sedutora teoria, pela qual se pode explicar o crossing-over sem que para isso se torne obrigatória a assunção da ordem linear dos fatores hereditários. Admitindo, no heterozigoto, a possibilidade do gen dominante passar ao estado recessivo e vice-versa, o que se poderia realizar em ambos os homólogos ou apenas num, dá a teoria perfeitamente conta da permuta de fatores genéticos, sem apelar para o crossing-over citológico, ou seja, para uma troca de partes entre os membros de um mesmo par de cromossômios.

Era natural que semelhante teoria, publicada numa época em que a teoria cromossômica da hereditariedade empolgava tôda a Biologia, estivesse fadada ao insucesso. Realmente, nenhum genetista jamais levou a sério a magnífica concepção de WINKLER, que continuaria, não se sabe até quando, no esque-

cimento, não tivessem os biólogos da atualidade tido a feliz idéia de investigar o comportamento genético dos micro-organismos. TATUM, BEADLE e os que a eles se associaram ou os passos lhes seguiram, abriram a estrada que permitiu aos LINDGREN descobrir os fatos, que uma vez confirmados, darão as melhores e mais objetivas provas da teoria da conversão dos gens.

O estudo da hereditariedade dos Virus, por seu turno, trouxe à luz alguns resultados, que, se não provam de modo direto a teoria de WINKLER, dão pelo menos uma demonstração da possível conversão de um gen em outro. Quero referir-me ao fenômeno de "transferência de gens". (Consulte para bibliografia DELBRUECK & BAILEY 1946, LURIA 1946 e 1947, GLASS 1950).

Verificou-se, com relação àquele fenômeno, que quando se misturam partículas do tipo "selvagem" com partículas do mutante "r" de dois virus afins e com essa mistura se infecta uma única bactéria hospedeira, dá-se uma permuta de propriedades genéticas entre os virus respectivos. O mesmo se observa quando se procura estudar os resultados de uma mistura contendo partículas normais e partículas inativadas pelas radiações ultra-violetas. O que então se constata é a reativação das partículas inativas, o que indica uma possível transferência do gen "normal" dos corpúsculos indenes para os corpúsculos afetados. Embora não se possa falar em crossing-over por não se ter podido estabelecer a associação de fatores e principalmente por nada se haver até agora encontrado na estrutura dos virus que se assemelhe aos cromossômios (ANDERSON 1946), pode-se, pelo contrário, reconhecer nos fatos um suporte objetivo para a teoria da conversão dos gens.

Nas bactérias, a coisa muda de figura. A genética de *E. coli*, estudada quanto ao comportamento dos gens responsáveis pela faculdade de sintetizar biotina, metionina, prolina, treonina ou de fermentar a lactose e resistir ou não a certos virus específicos, conduziu ao estabelecimento de grupos de fatores hereditários que se transmitem em bloco e por conseguinte a uma verdadeira "linkage" no sentido usual deste termo. Experiências de cruzamento entre linhagens com fatores "linked" demonstraram a existência de um crossing-over perfeitamente comparável ao crossing-over da genética ortodoxa. (GLASS 1950, LEDERBERG & TATUM 1946 e 1946a, LEDERBERG 1947). Daí a possibilidade da construção de mapas cromossômicos com os gens distribuídos em série linear, tal como na *Drosophila*, no milho ou em qualquer outro organismo. (LEDERBERG

1947). Acontece, porém, que as bactérias não possuem cromossômios ou qualquer estrutura nuclear que possa desenvolver o mecanismo necessário para a permuta de fatores. (DELAPORTE 1950, KNAYSI 1951).

Seria mais interessante concluir que a recombinação fatorial se processa de um modo diferente do ortodoxo, do que admitir a fragmentação de cromossômios e a correspondente permuta de partes em organismos que exibem o fenômeno do *crossing-over* genético. Só porque fatores hereditários se transmitem em bloco e podem passar de uma linhagem para outra não vamos concluir que vírus e bactérias possuam cromossômios capazes de se comportar como nos animais e nas plantas que se reproduzem sexuadamente, ainda mais por dispormos de uma teoria que nos permite explicar a recombinação de caracteres pela conversão dos gens.

A descoberta de gens que se transmitem em grupos e que passando de um grupo para outro oferecem os elementos com os quais se podem construir mapas cromossômicos mesmo que os cromossômios não existam, confirma o conceito segundo o qual as cartas de fatores genéticos nenhuma relação possuem com as estruturas nucleares que pretendem representar. De fato, PIZA (1930), criticando o *crossing-over*, escreveu:

“As cartas topográficas dos cromossômios não representam realmente êsses elementos, não passando de meros gráficos incorretos das percentagens de recombinações entre os diversos fatores.”

“Quaisquer que sejam as causas verdadeiras das permutas fatoriais, as percentagens encontradas podem ser dispostas em série linear uma vez que se adote sempre o mesmo ponto de referência. A percentagem de permutas entre os fatores nada tem a ver com as teorias que tendem a explicá-las. São simples números colhidos da experimentação, que não variam com a opinião dos autores. Se amanhã, por exemplo, derribando tudo o que existe de mais sólido surgir uma teoria formidável, sólidamente documentada, demonstrando rigorosamente que o citoplasma é o principal transmissor dos caracteres hereditários, as percentagens de recombinações continuarão as mesmas e as cartas cromossômicas permanecerão inalteráveis.” (42).

Isso acaba de ser demonstrado pela genética dos micro-organismos. Os mapas cromossômicos são um diagrama linear representativo de fenômenos estatísticos que pode ser construído mesmo que os cromossômios não existissem.

A propósito dêsse assunto, não deixa de ter interêsse a coincidência dos pontos de vista de PIZA (1930) e de MORGAN (1932). Escreve o primeiro dêsses autores:

"Mesmo que fôsse real a distribuição linear dos fatôres, nem assim a posição que êles ocupam nos mapas corresponderia à posição que teriam nos cromossômios, o que só seria possível se todos os crossing-overs considerados para a confecção das cartas se verificassem exatamente a um mesmo estado de contração dos elementos em sinapsis. Ora, como sabemos, essa questão do momento em que se dá a permuta de partes entre os componentes do diplonema, não pode ser levada em consideração para a construção dos mapas e sem isso, as distâncias assinaladas para cada fator, nenhuma significação podem ter."

"Imagine-se um mapa de estrada de ferro, levantado nas seguintes condições: Um indivíduo, sem percorrer a estrada, traça num papel uma linha e sôbre ela localiza as diferentes estações, baseando-se apenas no horário dos trens. Do ponto inicial A à estação B, o trem gasta 6 horas. Medindo 6 unidades sôbre a linha, a partir de A, êle marca o ponto B. De A a C, o trem gasta 4 horas. A partir de A mede 4 e aí localiza C. Assim procedendo, êsse indivíduo determina sôbre a linha mais os pontos D e E, respectivamente a 12 e 18 unidades de A."

"Um tal traçado nenhum valor pode ter uma vez que se não levou em conta a velocidade dos trens. A estação E, que no mapa é a mais distante de A, pode, na realidade, ser a mais próxima, sendo que o trem ao vencer a distância que as separa, manteve uma velocidade mínima. C, pelo seu lado, pode ser o ponto mais distante, gastando o trem no percurso AC, 4 horas de grande velocidade."

"O método usado pela escola americana para a construção das cartas dos cromossômios, é um método comparável a êsse."

"A distância entre os fatôres, variando com o estado de contração dos cromossômios e com ela variando a percentagem de crossing-over, segue-se que os mapas dos cromossômios só poderiam verdadeiramente representá-los, se todos os crossing se dessem a um mesmo estado de contração." (42-43).

E MORGAN, por sua vez, escreve :

“An important reservation must be made here — one that geneticists have always been aware of. We have assumed that the chance of crossing over is the same at every level of the chromosomes. As will be shown presently this may be inexact. The point is illustrated by a railroad time-table. The time a train takes between stations is a fair measure of their distance apart, but is not exact. There may be grades or variations in speed, or waits at certain points in consequence of which the time between is not always an exact measure of their distance from each other. So it may be with the map distances. For, if crossing over should be more frequent in certain regions than in others, the map distances are only approximately true.” (78).

A genética das reações bioquímicas destrói o postulado da autonomia do gen na elaboração da sua própria substância. O conceito do gen, de acordo com os resultados dos estudos da hereditariedade nos micro-organismos, leva-nos a negar seja ele uma unidade capaz de viver independentemente. Leva-nos mais longe, fazendo-nos negar a vida do gen.

Realmente, vivo é o corpo que goza da propriedade de desdobrar as substâncias do meio e com o material resultante desdobra e sintetiza os seus constituintes essenciais. No corpo vivo, só por meio de enzimas específicas se consegue o desdobramento de umas substâncias e a reestruturação de outras. Ora, o gen não é enzima e nem ao menos tem a capacidade de formá-la. Pode apenas concorrer para isso, trabalhando de modo específico numa única etapa da série de reações. A sua intervenção só se faz em virtude de um atributo que graciosamente lhe conferimos, qual o de funcionar como enzima, sem o ser. É mais do que evidente, que só com uma reação nenhum corpo vivo seria capaz de preparar a sua substância, mesmo que a matéria prima necessária lhe chegasse já desdobrada nas unidades que a síntese iria reunir. Se os gens tiverem no mínimo a composição química das proteínas e se forem de fato específicos no sentido de só atuarem num ponto da cadeia de reações, eles necessitarão da ajuda de outros gens, sem o que não poderão constituir o seu corpo. E isso é mais do que evidente. Se os gens forem proteínas e se as proteínas se constituem por etapas, os gens se constituirão igualmente por etapas. De outro lado, se etapas diferentes da série de reações forem condicionadas por gens diferentes, diferentes gens serão necessários para formar um gen. E, finalmente, se um gen necessitar de vá-

rios gens para se constituir, êle será incapaz de viver independentemente. A auto-síntese, por conseguinte, deixa de ser uma propriedade do gen. E como os corpos destituídos daquela propriedade não podem ser considerados vivos, o gen não é um corpo vivo.

Eis aí a que surpreendente resultado nos conduz a genética dos micro-organismos.

PONTECORVO (1946), discutindo a reprodução de certos fungos imperfeitos, como os *Penicillia* e *Aspergilli*, chegou a um sistema genético que se não baseia nos fenômenos de meiose e cariogamia, e sim na segregação e recombinação de núcleos inteiros. De fato, nesses micro-organismos pares de células providas de vários núcleos podem fundir-se e nessas condições permutar alguns núcleos. Resulta daí a formação de células com núcleos geneticamente diferentes, o que poderia dar-se também em consequência de mutações neste ou naquêlo núcleo. A presença numa mesma célula de núcleos geneticamente distintos, capazes de segregação, é conhecida por heterocariose. A heterocariose, pois, corresponderia à heterozigose da genética ortodoxa.

O fato é, que um sistema hereditário baseado em fenômenos outros que a mistura e a segregação de cromossômios respectivamente na fecundação e na meiose, não se enquadra no panorama traçado pelas leis de Mendel em que se baseia a genética dos outros organismos. Parece-me, pois, interessante, dar as conclusões de PONTECORVO, nas suas próprias palavras:

"Clearly, heterocaryotic systems call for a novel type of genetics; though, of course, the body of knowledge of classical genetics will make the task enormously easier than would otherwise have been the case. The *Fungi imperfecti* are probably the most suitable material for starting these investigations, with the additional precious help of species like *Neurospora* where heterocaryosis and sexual reproduction coexist. The essential feature of heterocaryotic systems is that they are based on mechanisms of segregation and recombination of hereditary particles other than meiosis and caryogamy. In this respect, the choice of the *Fungi imperfecti*, with their apparently normal types of nucleus, should not close our eyes to the implications of these studies for the attack on heredity and variation in other important groups, particularly the bacteria." (200).

Antes de encerrar a discussão da genética das reações bioquímicas, quero mais uma vez salientar, que muito ao contrário do que pensam alguns genetistas, os estudos com os micro-organismos mais e mais nos afastam do conceito clássico do gen, levando-nos, em primeiro lugar, a admitir um gen metade nuclear, metade citoplasmático. Fazem-nos, depois, aceitar a existência de mutações não somente no componente citoplasmático do gen, como também em outros elementos do citoplasma (precursores das enzimas, etc.) e dêsse modo nos levam a uma genética não mendeliana, que tira, evidentemente, a universalidade do mecanismo ortodoxo da hereditariedade. Conduzem-nos ainda ao reconhecimento da possibilidade da associação de fatores em ausência de cromossômios e de permuta fatorial sem ordem linear de gens. Finalmente, atribuindo ao gen intervenção específica num ponto apenas de uma cadeia de reações, nega-lhe a faculdade de se fabricar a si mesmo e mata um conceito, que na minha opinião, apenas agoniza.

Os resultados a que cheguei da discussão do assunto dispõem-me de comentar os trabalhos relativos à hereditariedade da pigmentação dos olhos da *Drosophila* e bem assim das reações bioquímicas que conduzem à formação das antocianinas nos vegetais, porque aquêles trabalhos não alterariam as conclusões que fui levado a tirar.

A genética dos micro-organismos deixou tão clara a situação do gen, que se torna desnecessária uma discussão sobre o modo de ação dessas partículas na determinação dos caracteres dos organismos superiores. Até o presente, que me conste, nenhum geneticista conseguiu melhorar os conceitos de GOLDSCHMIDT (1927, 1938) acerca da maneira pela qual os gens são chamados à atividade, já por mim criticados em mais de uma ocasião. (PIZA 1941, 1947).

A idéia de que uns gens preparam o meio para que os outros possam entrar em função foi já discutida em páginas anteriores. Agora, apenas mais algumas palavras.

Suponhamos um ôvo antes de entrar em segmentação. Qual será a conduta dos gens nesse ôvo? Se o meio ovular for propício para o trabalho de todos os gens, todos eles se encontrarão em atividade. Mas isso é muito pouco provável que aconteça, pois se todos os gens trabalharem no ôvo, não poderão trabalhar em nenhuma outra célula do organismo a não ser que sejam capazes de desempenhar mais de um papel específico, e isso porque nenhum outro meio celular, nem mesmo os constituídos pelos primeiros blastomérios, pode reproduzir o meio ovular. Espera-se, pois, que apenas uns tantos gens trabalhem, fi-

cando os outros em repouso até que a segmentação se inicie e novos meios comecem a aparecer.

Para que gens diferentes exerçam a sua atividade específica numa mesma célula, torna-se necessário que esta se decomponha em tantos terrenos distintos quantos forem os gens que nela devam operar. Esses terrenos seriam os substratos específicos, os únicos capazes de despertar os gens do sono habitual em que se encontram. A genética não conseguiu ainda oferecer-nos um melhor esquema da atuação dos gens, não sabendo pô-los em atividade sem a idéia de um substrato adequado. Daí, a necessidade de aceitar a existência de tantos substratos, quantos os gens. Mas, se o substrato não é o produto do gen que nêle deve trabalhar e sim de outros gens, segue-se que os gens dependem uns dos outros para a formação do substrato.

De conformidade com a premissa segundo a qual os gens esperam a formação de um substrato apropriado para exercer a sua atividade, poderíamos compreender o desenvolvimento e a diferenciação do organismo, da seguinte maneira :

O óvo oferece a uns tantos gens o requerido substrato. Esses gens, chamados à atividade, nêle trabalham, criando novos substratos. Estes, repartidos por células diferentes durante a segmentação, chamariam novos gens que, por seu turno, dariam origem a novos substratos. E assim, em cada célula, somente alguns gens entrariam em ação, sendo que aqueles que trabalharam nos estádios precedentes iriam se recolhendo para a inatividade.

Parece, de fato, razoável, que os gens responsáveis pela formação do ácido clorídrico nas glândulas gástricas, nada tenham a fazer nas primeiras células resultantes da segmentação e nem em qualquer outra célula do organismo dentre as muitas que precedem à diferenciação dos elementos que constituem a mucosa do estômago. O mesmo se poderá dizer de todos os outros gens.

Possuindo a *Drosophila*, segundo a estimativa dos especialistas, cerca de 10.000 gens, o que equivale a dizer, unidades individual e especificamente ligadas a 10.000 atividades distintas, como compreender a diferenciação se todos os gens trabalhassem ao mesmo tempo em todas as células do corpo, executando

cada um sempre aquela mesma e única tarefa em que é especializado? Como poderiam aquelas mesmas 10.000 atividades se responsabilizar pela diferenciação de uma fibra muscular ou de uma célula nervosa? Evidentemente, não pode ser. As mesmas 10.000 atividades gênicas, repetindo-se de célula em célula, não conseguiriam reproduzir nem órgãos, nem tecidos diferentes. Portanto, é, de fato, forçoso, concluir, que apenas alguns gens trabalham em cada situação especial criada no organismo durante o desenvolvimento.

A mutação, conforme se sabe, transforma um gen em outro, isto é, dá ao gen uma nova especialidade. Se fôr verdade que os gens só trabalham em substratos específicos, êsse novo gen não poderá entrar em função. Os gens que estiverem em atividade antes dêle prepararão um substrato para o alelo que lhe deu origem e não para êle.

A idéia de relação específica entre gens e substratos, acarreta novas e insuperáveis dificuldades. Suponhamos o cruzamento entre duas raças que se distinguem por inúmeros fatores. Sejam elas A e B. Os gens de A trabalham nos substratos de A e os gens de B, nos de B. Um óvulo de A, fecundado por um espermatozóide de B, recebe os gens da raça B, mas não recebe os substratos correspondentes. Por conseguinte, nenhum gen de B que se encontrar em heterozigose poderá funcionar no organismo do híbrido e êste só poderia apresentar caracteres correspondentes aos gens maternos. Sabemos, entretanto, que isso não acontece. Talvez seja porque o espermatozóide leve também os substratos de sua raça para o óvulo da outra. Teríamos então, que os gens diferentes de cada uma das origens, operando nos respectivos substratos, deveriam formar no híbrido os caracteres de ambos os pais, o que também não se dá.

Seja lá como fôr, o certo é que a genética só reconhece uma segregação de gens na meiose do híbrido, não admitindo uma segregação de substratos. Por conseguinte, uma recombinação de caracteres nas proporções mendelianas não se deve dar num sistema hereditário em que haja uma relação específica entre gens e substratos. Uma vez, porém, que os fenômenos mendelianos existem realmente e que os mutantes não são inibidos por falta de substrato, segue-se que o comportamento dos gens em presença dos produtos que se formam na célula deve ser outro.

A solução, quer-me parecer, estaria em se admitir que as relações entre os gens e os substratos não seriam muito rígidas. Gens diferindo pouco entre si poderiam operar no mesmo substrato e substratos pouco diferentes poderiam ser trabalhados pelo mesmo gen. Mutações que ultrapassassem um certo limite seriam letais, pois que os gens respectivos, sofrendo uma alteração muito profunda, tornar-se-iam incompatíveis com o substrato do alelo correspondente, isto é, não seriam capazes de exercer a sua atividade no meio celular. Haveria, porém, uma larga margem de tolerância, de sorte que inúmeras seriam as mutações viáveis. Os gens mutantes, trabalhando o substrato preparado para o alelo selvagem, nêle promoveriam modificações tanto mais acentuadas, quanto mais pronunciada fôsse a alteração mutacional sofrida pelos gens originários. E assim, mutações muito leves dariam efeitos que dificilmente se poderiam distinguir do efeito antes conhecido. Resulta daí, que a partir do momento em que o gen mutante entrasse em ação, tudo se modificaria na célula. O novo gen, operando diferentemente, alteraria o substrato para o gen seguinte. Êste, encontrando um substrato diferente daquele em que costuma trabalhar, desenvolveria uma atividade por seu turno diferente e modificaria o substrato destinado ao próximo gen. Tudo se resume em aceitar que as alterações sofridas pelos gens modificam os substratos e que substratos modificados alteram a atividade costumeira dos gens. Em outras palavras, gens e substratos adaptam-se às respectivas modificações.

Resta-nos agora discutir a questão do repouso dos gens.

Começarei salientando que se tôdas as reações que se produzem no organismo dependerem de um gen específico, a genética não poderá deixar de ser considerada como o mais preformista de todos os sistemas biológicos. E, no entanto, ninguém hoje duvida da epigênese. Temos assim uma teoria preformista pretendendo dar contas do desenvolvimento epigenético do organismo. Isso não será conseguido.

O repouso dos gens é inadmissível. Uma glândula poderá repousar, no sentido de suspender a sua atividade secretora. Nas condições experimentais se pode bloquear reações, diminuir ou suprimir por algum tempo a função de um órgão. Mas isso se consegue alterando a situação de todo o sistema. Tudo tem que se modificar correlativamente.

ALEXANDER (1948) dá uma série de exemplos de rebaiamento das funções vitais até a passagem da vida para o estado latente. Cita diversas experiências em que sementes enterradas puderam germinar depois de 10, 20 e até 80 anos. Nessas experiências, o que se conseguiu, foi apenas prolongar um estado natural das sementes, impedindo-se que se realizassem as condições requeridas para a germinação. Nos animais que hibernam, tôdas as atividades fisiológicas se reduzem a um mínimo apenas compatível com a vida.

Todos êsses fatos e muitos outros que se poderiam citar, não servem de suporte à idéia de que os gens repousem. Não, os gens jamais repousam porque elementos de vital importância não podem repousar num sistema de atividades coordenadas, quando os demais se encontram em pleno funcionamento. Creio que num espório dessecado ou numa semente mantida em condições que impedem a germinação os gens reduzem a sua atividade ao mais baixo grau possível. Mas uma vez despertos do letargo em que se haviam mergulhado, entram para a vida ativa e jamais voltam ao sono. Nada numa célula em atividade indica que os gens repousem. Enzimas poderiam repousar e até desaparecer na ausência do substrato. Mas gens não são enzimas. Durante o desenvolvimento multiplicam-se ativamente em tôdas as mitoses. E se fôr verdade que êles fazem parte integrante dos cromossômios, êstes organóides do núcleo não conseguiriam repartir-se com tanta regularidade por uma fenda que os atravessa de ponta a ponta, caso alguns gens estivessem em repouso. Em tôdas as divisões celulares todos os gens se revestem de cromatina durante a prófase e dela se despem no decorrer da telófase. Todos se mostram, por conseguinte, igualmente ativos.

A genética dos últimos tempos colocou o gen na mais precária das situações. A assunção de que cada gen condiciona uma única reação química da célula, aniquila-o, ainda mais que aquela assunção se baseia em dados experimentais. Com uma atividade tão restrita, nenhum gen poderá elaborar cromatina. Portanto, a cromatina que se acumula nos cromossômios e que dêles se desprende em cada divisão celular, não é produto gênico. Demais a mais, na angustiosa situação de querer manter um conceito que estertora, a genética dá-lhe, sem o querer, evidentemente, o golpe de misericórdia. Assim, afirmar que o gen apenas catalisa a sua substância, produzindo réplicas de si mesmo, não é senão roubar-lhe a vida. Catalisar não significa vi-

ver. Se o gen sòmente catalisa, êle não vive. Viver é algo mais. Significa desdobrar substâncias complexas e estranhas para, com as unidades químicas libertas, sintetisar os componentes essenciais do seu corpo. Com uma só reação, isso não se consegue. A vida só é possível no organismo, seja êle um virus, uma bactéria ou uma célula. A vida das partes é uma consequência da vida do todo. A recíproca não é verdadeira.

As propriedades vitais, bem mais complexas do que uma simples catálise, que queremos negar ao gen, reconhecemos nos cromossômios, nos nucléolos e em outros organóides celulares. Diferenciados e estruturados, êsses elementos do sistema celular estão em condições de desdobrar umas substâncias e sintetisar outras. Mas, nem assim concedemos a qualquer dêles a faculdade de viver independentemente, isto é, de elaborar o material que os constitui à custa dos seus próprios recursos. Cada órgão do sistema contribui com a sua atividade especializada, recebendo em troca alguns elementos de que carece para conservar a sua estrutura e para crescer. E dessas mútuas compensações resulta a vida do todo.

SERRA, em várias ocasiões e principalmente em 1950, tenta uma explicação dos fenômenos genéticos, com uma teoria que poderíamos chamar a *teoria nemamérica da hereditariedade*. Segundo essa teoria os gens são constituídos por unidades menores ou *nemamérios*, aproximando-se, do ponto de vista morfológico, dos determinantes de WEISMANN, formados por bióforos. Os *nemamérios*, porém, são muito menos numerosos que os bióforos e se acham dispostos, nos gens, naquela ordem linear, sem a qual a genética nada consegue realizar. O gen de SERRA, portanto, não passa de uma miniatura de um cromossômio-rosário da genética ortodoxa, podendo haver rupturas nos espaços inter-nemaméricos e bem assim os *nemamérios* entrar em atividade ou ser inativados. Portanto, à teoria de SERRA se aplicam tôdas as críticas cabíveis à teoria do gen corpuscular, ainda mais que segundo essa nova teoria os gens têm, como na teoria clássica, atuação específica em um ponto apenas de uma cadeia de reações bioquímicas ou morfogenéticas. Dispensô-me, pois, de comentá-la.

CRÍTICA COMPARATIVA DA TEORIA DO GEN COM AS TEORIAS CORPUSCULARES DE QUE MAIS SE APROXIMA

A teoria do gen, com tôdas as consequências que dela se possam tirar, em nada conseguiu melhorar a situação das partículas por meio das quais se tem procurado explicar os fenômenos hereditários. A despeito do enorme desenvolvimento que trouxe à Biologia e do vigoroso impulso que imprimiu às ciências correlatas, nada pôde fazer no sentido de consolidar os alicerces e de estabilizar-se sôbre o imenso acervo de fatos novos e dados experimentais que conseguiu reunir em tão breve lapso de tempo.

Quanto mais se aprofunda a análise dêsse monumento que é a moderna teoria cromossômica da hereditariedade, mais e mais se avulta a figura gigante de WEISMANN. A cada passo o nosso pensamento se volta para o gênio criador da teoria dos determinantes, em busca daqueles luminosos conceitos que a Genética dos nossos dias não pôde reconhecer, mas que na verdade não conseguiu evitar.

WEISMANN não compreendia a hereditariedade, sem a repartição diferencial dos elementos responsáveis pela caracterização do organismo. Errou, sem dúvida, pensando que os cromossômios é que se dividiam diferencialmente. Hoje sabemos que aquêles organóides do núcleo só se dividem de modo equacional e que em consequência disso, tôdas as células do corpo se equivalem quanto às unidades que recebem da parte dos cromossômios.

A Embriologia Experimental, demonstrando que o citoplasma é que reparte diferencialmente os seus constituintes pelas células que vão surgindo no decurso do desenvolvimento, veio provar que WEISMANN errara. Mas, ao mesmo tempo, oferece a mais brilhante demonstração de que, sem distribuição de substâncias diferentes, a diferenciação do organismo não pode ser entendida.

O conceito de WEISMANN, pois, foi realmente genial.

O que me parece incompreensível é que a Genética, de posse de tôdas as provas que a Citologia moderna lhe apresenta para negar a divisão diferencial dos cromossômios e mais, ao par de tôdas as conquistas da moderna Embriologia, tivesse elaborado um sistema hereditário no qual os gens se compor-

tam, no fundo, exatamente como os determinantes. Como êstes, os gens também se repartem diferencialmente.

Para WEISMANN, os determinantes iam se repartindo segundo a sua sorte, de maneira que cada nova célula que se formasse no organismo recebia os seus próprios determinantes e mais todos aquêles que deveriam determinar as células que dela resultassem. Os determinantes de cada célula nela se descarregavam, passando os demais, de célula em célula, para em cada uma se comportarem de idêntica maneira. Os que se destinavam a células que estivessem ainda por aparecer, permaneciam em repouso em tôdas as etapas intermediárias. Sômente aquêles destinados a trabalhar, desembarcavam nas etapas respectivas. E cada vez que se processava uma descarga, os determinantes em trânsito multiplicavam-se para que a forma e o volume dos cromossômios se mantivessem os mesmos. Ao chegarem, assim, à última célula a determinar da linhagem, os cromossômios só possuíam uma sorte de determinantes.

A essência do conceito weismanniano era que em cada célula do organismo uns tantos determinantes trabalhavam, enquanto uma grande maioria repousava.

E o conceito da moderna Genética, difere, por ventura, daquele?

Apenas em detalhes destituídos de importância.

A Genética não pôde escapar à assunção de que gens diferentes trabalhem em células diferentes e enquanto uns são chamados à atividade, outros conservam-se em repouso. Na última caracterização a fazer, a cargo de um pequeno lote, os cromossômios estão repletos de gens dormentes.

No sistema de WEISMANN, os determinantes abandonam os cromossômios, sendo substituídos pelos produtos que nascem daqueles que devem funcionar em situações futuras. Para a Genética, os gens não deixam os cromossômios, porém os que já executaram a sua tarefa, conservam-se num repouso que equivale à ausência. De fato, não funcionar e estar ausente, têm o mesmo significado biológico.

Na última determinação os cromossômios de WEISMANN só continham uma sorte de determinantes com lotes completos de unidades menores (os bióforos) para todos os caracteres da célula. Os da Genética contêm todos os gens, porém apenas os do lote que deve trabalhar na célula entram em atividade. Os demais estão ausentes pelo repouso. Onde a diferença?

Num outro ponto muito importante a teoria do gen corpuscular, esgotados os seus próprios recursos, volta-se para os conceitos de WEISMANN.

Depois de se haverem, pelo menos na aparência, muito se distanciando da conduta dos determinantes ao promoverem a caracterização das diferentes partes do corpo, os gens, guiados pelo engenho dos atuais pesquisadores do campo da hereditariedade, passam a se comportar de idêntica maneira.

Realmente, segundo WEISMANN, os determinantes, chegados à célula em que deveriam funcionar, se desmanchavam em bióforos, os quais abandonavam o núcleo para, nas demais partes da célula, se desincumbirem de suas atividades específicas. Eis a razão pela qual os cromossômios perdiam, de etapa em etapa, uns tantos determinantes.

De conformidade com a Genética, os gens enviam para o citoplasma uma cópia ativa.

Mas, em que divergem plasmagens e bióforos?

Os bióforos encontravam-se reunidos nos determinantes. Chegado o momento de entrarem em atividade, separavam-se e vinham todos para o citoplasma. Os gens não abandonam os cromossômios, porém enviam réplicas ou duplicatas para agirem na célula. O gen que fica no cromossômio é tão inativo como se estivesse ausente. A sua permanência in loco outro significado não tem, senão o de conservar as dimensões e a forma dos cromossômios. O que WEISMANN conseguiu fazendo multiplicar os determinantes remanescentes, mantendo-os em inatividade e fazendo-os substituir os determinantes que abandonaram os cromossômios, a Genética consegue inativando os gens originários na sua própria posição. WEISMANN eliminava dos cromossômios os determinantes que nada mais tinham a fazer. A Genética adormece-os, isto é, elimina-os pelo torpor.

E não é só aí que a moderna Genética se aproxima da teoria de WEISMANN. E' também na disputa dos plasmagens pela posse dos substratos. E' os bióforos, que faziam nas células? Entravam em competição pela conquista de algo que lhes conferisse a primazia da determinação dos caracteres.

A especificidade que WEISMANN conferiu aos determinantes, é a mesma que a Genética conferiu aos gens. Segundo WEISMANN, cada caráter tinha o seu determinante específico. Quanto à Genética, parece haver aí uma divergência, pois dois ou mais caracteres podem ser condicionados pelo mesmo gen e dois ou mais gens podem condicionar o mesmo caráter. Entretanto, no primeiro caso, poderemos considerar os diversos caracteres que o mesmo gen condiciona, como sendo conseqüências secundárias de uma única intervenção; no segundo, que cada gen desenvolve uma atividade diferente na preparação em comum do mesmo caráter. Neste último caso, o caráter, genè-

ticamente falando-se, não seria o resultado final do trabalho dos diversos gens que cooperaram para a sua realização e sim a atividade específica que traduz a contribuição de cada um. O importante é a atuação específica de cada unidade e nesse particular não se pode distinguir gen de determinante.

Num particular, a Genética modificou para melhor a situação. Foi ao admitir que os meios celulares mudam no decurso do desenvolvimento e que os gens são chamados à atividade pelos substratos respectivos. Esse modo de entender a entrada dos gens em ação, põe o sistema em condições de funcionar por um processo muito mais elegante e viável, do que o imaginado por WEISMANN. Porém, o óbice, ficou na idéia de gens ativos e inativos no mesmo cromossômio. E' verdade que isso não ofereceria maiores inconvenientes, tivessem os gens mais de uma atividade, caso em que eles apenas perderiam a atividade relacionada com a produção do caráter considerado, continuando a desempenhar outros papéis no organismo. Essa concepção, que na verdade poderia tê-los salvo, não é compatível com a teoria, em primeiro lugar porque a única atividade dos gens é reproduzir-se pela duplicação da sua substância e em segundo, porque fazer os gens trabalhar diferentemente em cada célula para nela criar um meio próprio, seria tirar-lhes o caráter específico.

A Genética, por conseguinte, não pôde beneficiar-se daquilo que seria um grande progresso.

A admissão de uma unidade para cada caráter, seja qual fôr essa unidade, acarreta aquêles mesmos grandes inconvenientes encontrados na teoria de DARWIN, que NAEGELI e DE VRIES buscuram obviar: o número astronômico de unidades independentes necessário para produzir um organismo e a feição eminentemente preformista que a relação de um para um entre os elementos ativos e os seus produtos dá a qualquer sistema biológico.

De fato, NAEGELI e depois DE VRIES, conferiram aos feixes micelares e aos pângenes, respectivamente, a faculdade de trabalharem em cooperação, de sorte que da combinação de uma mesma unidade com esta ou quel'outra, diferentes caracteres pudessem resultar. Magnífica concepção! No sistema de DE VRIES, que mais se aproxima ao sistema genético atual, só não funcionou por falta do mecanismo coordenador das atividades individuais das partículas que deveriam entrar neste ou

naquele conjunto. A idéia, embora fértil, não frutificou com o seu patrono. Uma vez que uma dada unidade pode combinar-se com unidades diferentes, não seria necessário fazê-las repousar. Em tôdas as células do organismo em desenvolvimento tôdas as unidades trabalhariam organizadas em grupos diferentes. Sempre funcionando de conformidade com o seu caráter específico, cada unidade tomaria parte neste ou naquele grupo, desta ou daquela célula. Mas, não havendo nas células um elemento organizador dos grupos, caso uma única unidade de qualquer das espécies devesse trabalhar no citoplasma, essa unidade poderia entrar, arbitrariamente, para qualquer dos grupos a que pode pertencer, introduzindo dêsse modo graves irregularidades no processo de diferenciação do organismo. Caso, pelo contrário, um grande número de unidades de cada espécie entrassem em ação, elas acabariam formando, em cada uma das células, todos os grupos possíveis e nessas condições não haveria diferenciação. Por êsse motivo não pôde DE VRIES deixar de manter os seus pângenes em repouso enquanto um pequeno grupo entrava em função.

NAEGELI admitia que o morfoplasma fôsse diferente nas diversas categorias de células e que por essa razão ora uns feixes micelianos ora outros entravam em atividade. Essa mesma idéia encontra-se na moderna teoria da hereditariedade. Substratos diferentes, ou, o que é a mesma cousa, citoplasmas diferentes, chamam à atividade gens diferentes. Porém, de conformidade com a Genética, os meios diferentes são produzidos pelo trabalho dos gens incumbidos de preparar os terrenos adequados para a atuação de outros gens, ao passo que para NAEGELI, o morfoplasma surgia preformado no momento oportuno, quando feixes predestinados de micelas devessem deixar o repouso. Aqui, a composição química do morfoplasma de uma dada célula não dependeria das reações entre o morfoplasma da célula que lhe deu origem e os respectivos feixes de micelas. A Genética, neste particular, leva incontestável vantagem. Porém, nem esta, nem a teoria de NAEGELI, conseguiu evitar o repouso das unidades responsáveis pelos fenômenos hereditários.

DE VRIES aproximou-se enormemente da melhor solução para o problema da entrada das unidades em ação. Chegou a pensar fôsem elas capazes de produzir sortes distintas de enzimas destinadas a operar no citoplasma das células. Porém, imbuido da idéia preconcebida de que os pângenes é que são

os verdadeiros fatores da diferenciação, abandonou aquela luminosa idéia, pois que, para mantê-la, teria que reconhecer a diversificação celular antes mesmo que os pângenes entrassem em atividade, uma vez que enzimas diferentes exigem substratos diferentes.

A Genética soube valer-se de tão fecunda concepção. Assim é, que para alguns genetistas do presente os produtos primários dos gens podem ser considerados como enzimas, enquanto que para outros, os gens primeiramente enviam para o citoplasma os plasmagens, que são cópias dos próprios gens, e estes entrariam em atividade para formar as enzimas.

E' interessante notar que o conceito de gen e de pângene é absolutamente o mesmo. Um e outro se localizam em série linear nos cromossômios e aí se multiplicam. Ambos enviam réplicas para o citoplasma, onde se reproduzem ou entram em reação para determinar os caracteres. A Genética, a êsse respeito, leva uma vantagem: faz os gens emigrar para o citoplasma em obediência a um apêlo específico da parte dos substratos ou meios. DE VRIES despejava distintos lotes de pângenes nesta ou naquela célula, sem que condições especiais selecionassem aquêles que deveriam entrar em ação.

Quanto ao modo dos gens homólogos produzirem o caráter, a moderna Genética não conseguiu fazer melhor juízo. As suas concepções a êsse respeito recobrem exatamente os contornos do esboço preparado por DE VRIES.

Ao tratar de cada teoria corpuscular em separado, procurei mostrar as afinidades que por ventura existissem entre elas. Agora, após comparar a teoria do gen com as que a ela mais se assemelham, quero salientar, que a lesão maior que vitimou a tôdas reside no fato de haverem elas atribuído às respectivas partículas representativas dos caracteres, independência funcional na atuação determinadora. Nessas condições, ou as partículas deixam de entrar em ação por falta de estímulo adequado, ou, estimuladas, entram em atividade, para logo passarem ao repouso. Daí a necessidade de fazer as unidades trabalhar aos lotes. Êsse inconveniente, que aliás não encontra nenhuma justificativa, poderá ser evitado, aceitando-se, que dentro de limites estabelecidos no decurso do desenvolvimento filogenético do organismo, as unidades modificam o meio celular e o meio celular modifica as unidades. Se fôr assim, tôdas as uni-

dades serão chamadas a trabalhar em tôdas as células, o que quer dizer que todos os caracteres são condicionados por tôdas as unidades. Aliás, a adaptação a meios diferentes, ou seja, o reajustamento mútuo de funções, é uma das importantes características das atividades fisiológicas do organismo. Ou as unidades modificam as suas funções para poder tomar parte tanto na determinação de uma célula nervosa como na de uma fibra muscular, ou a diferenciação do organismo não lhes pode ser atribuída.

Aceitando-se que a mesma unidade atue de modo diverso em meios diferentes, poderemos reduzir o seu número a um limite, que nem NAEGELI, nem DE VRIES, nem qualquer outro dos grandes biólogos do passado, jamais imaginou. E como a faculdade adaptativa que se concede às unidades — partículas hipotéticas que parece nunca terem existido — pode-se conceder também e com muito mais razão, aos cromossômios — organóides de existência real, estruturados e diferenciados — seria mais conveniente abrir mão do conceito agonizante de elementos independentes que precisam entrar em repouso para justificar a sua existência.

E assim, teremos os cromossômios como as unidades responsáveis pelos fenômenos mendelianos da hereditariedade.

PAPEL DOS CROMOSSÔMIOS

Os cromossômios, além de outras atividades metabólicas que exercem na célula, são os principais responsáveis pela dissociação e recombinação de caracteres. Cada um funciona como um todo e contribui de modo específico para o resultado final que traduz o caráter, desde que o ôvo inicia a segmentação. Todos os cromossômios funcionam em tôdas as células do corpo, porém de modo diferente em células diferentes. Durante o desenvolvimento, os produtos da atividade do sistema celular, que se acumulam no citoplasma, repartindo-se diferencialmente, dão origem a sistemas diferentes, nos quais os cromossômios, sempre em conjunto, têm novo papel a desempenhar. Nenhum cromossômio repousa enquanto outros trabalham. Numa asa em formação todos os cromossômios desenvolvem a “função asa”. Nos olhos, a “função olhos”. Os cromossômios são sempre os mesmos em tôdas as partes do corpo, porém modificam a sua função, e às vezes a sua forma, para poderem corresponder às alterações de composição do citoplasma das diferentes células. Os cromossômios sofrem a influência do meio celular, como os organismos a do meio ecológico. Reagem de maneira diversa segundo o meio. Aliás, esta é a regra em todos os sistemas. O sistema “meio-organismo”, compara-se ao sistema “cromossômio-célula”.

Tôda e qualquer alteração estrutural do cromossômio o transforma num cromossômio diferente que já não responde da mesma maneira às solicitações do citoplasma. Em consequência disso, todo o sistema celular se modifica e o resultado final pode ser um caráter diferente do primitivo.

A modificação funcional que sofre um cromossômio em consequência de alteração estrutural num determinado ponto, é diferente daquela que êle sofre quando a alteração é num outro ponto.

Um dos fatos que mais têm contribuído para prender o genetista ao conceito do gen-partícula, é a permuta de partes entre cromossômios acompanhada da troca de gens, isto é, o crossing-over.

Temos, em primeiro lugar, que a perda de um segmento cromossômico acarreta a supressão de uma ou mais atividades gênicas. Como compreender esse fato à luz da teoria do cromossômio-unidade? Simplesmente admitindo que o fragmento restante, tornando deficiente em consequência da perda que sofreu, passou a constituir uma unidade diferente, de cuja contribuição ao organismo em desenvolvimento resulta um indivíduo sem alguns dos caracteres exibidos pelo indivíduo do sistema primitivo em que o referido cromossômio se conservava intacto. Se o cromossômio deficiente receber do homólogo um segmento que corresponda exatamente ao segmento perdido, ele se constituirá num sistema diferente do primitivo, porém aproximando-se do homólogo inteiro pela posse de uma região em comum. Dois cromossômios, o modificado e o homólogo inteiro poderão, em virtude da afinidade funcional que lhes confere a homologia estrutural, desempenhar, relativamente a certas atividades, o mesmo papel na hereditariedade.

Aí estão as bases para se compreenderem os efeitos genéticos do crossing-over citológico num sistema em que os cromossômios funcionam como unidades. (Cf. PIZA 1941, 1947).

SUMMARY

THE AGONY OF THE GENE

This paper deals with the present status of the theory of the corpuscular gene. The author makes a critical study of the most important corpuscular theories of heredity, starting with that of Buffon. Passing through Darwin, Spencer, Naegeli, De Vries and Weismann's theories, he came to the modern theory of the gene, showing that no corpuscular independent specific unit can resist criticism when considered as support to a biological system. The gene is nothing but a modified concept appearing under different denomination in other theories (gemmule, pangene, physiological unit, determinat, etc.). Each new name applied to the unit responsible for the determination of the characters of the individual denotes a change introduced by another authority into a former concept. And, no doubt, the concept changed because it did not satisfy. The present writer tried to find out the reasons by which the particles endowed with genetical properties have lost their magical power in the hands of those who have been devoted to the difficult task of explaining the mechanism of heredity. He thinks that he has discovered the pain which victimated the different concepts. Showing that the gene suffers from the same pain that killed its fore-runners, he passes to consider it as an agonizing entity.

With regard to the auto-synthetic property of the gene the author argues that this property is far from being a gene property. It is a property of all living matter and therefore of the cell and all its parts. Consequently, we may recognize in the chromosome the faculty of elaborating its own substance. It is, therefore, much more reasonable to extend to the gene a fundamental property of a really existing cell organ, than to do the inverse, that is, to confer to the chromosome a faculty of a hypothetical entity, only because it is supposed that chromosomes are constituted by the association of a number such entities. To say that genes, if they exist, do partake of the auto-elaborating function of the chromosomes sounds much better than to affirm that the chromosomes are endowed with the power of auto-synthetic multiplication because they are made up by a series of submicroscopical corpuscles having this power.

Two orders of facts have proved that genes do not exist :
a) the impossibility of chromosomal fragments devoid of kinetochores to continue to live despite the genes they contain,

and b) the change in the mind of the geneticists who are now considering the genes no more as a linear array of individual particles, but as segments of chromosomes of varying sizes exchangeable by crossing-over.

The author has shown that the mechanism of chromosome movements during meiosis may be understood without making an appeal to the genes. Attraction and repulsion are developed between whole chromosomes provided with kinetochores and not between specialized individual particles. Acentric fragments do not perform regular pairing despite the possession of a large number of genes. Considering the chromosomes as polarized elements which in some cases have developed a dorso-ventral differentiation, we can explain loop formation in inverted sections without the assumption of a point-by-point attraction. The concept of the gene has thus no material support.

The author considers some particular cases of delation as opposing to the gene concept. For instance, if one gene of a homozygous pair is lost with the corresponding piece of the chromosome and the heterozygous condition produces a particular effect, the homozygous being unviable, it seems clear that the effect cannot be attributed to the normal gene left in place, but is to be considered as the result of the activity of a new situation created by all the genes present in the heterozygous organism. The new phenotype is due to the fact that the new system ($n-1$) is different from the primitive one (n). The organs (eyes, wings) suppressing recessive genes are much illustrative in this respect. Indeed, if the recessive genes determine the absence of the wings, we use to assume that they are developing some kind of inhibitory activity against something which produces the wings. The wings producer in the Genetics sense is the normal allele for wings. However, this allele being absent in the homozygous recessive wingless organism, it follows that the inhibitory activity of the recessive genes is not against their allele for normality, but against the other genes. Therefore, the wings are not produced by a wing producing gene.

Discussing the chemical composition of the gene the author emphasizes that nothing at all is known in this respect. Which is a little known at present is the chemical composition of the chromosome. We know presently that the chromosome shows quantitative chemical differences along its body. However, we are yet too far from recognizing in the chromosome areas qualitatively different which could correspond to the claims of Genetics.

If genes do not exist, gene mutation also does not exist. In the opinion of the present writer all the phenomena described as point mutation are due to rearrangements in the chromosomes. In which concerns the mutagenic action of chemicals, the author did not find a single case that proves an alteration in the chromosome different from those caused by X-rays. This means that even the chemical substances produce nothing but structural alteration in the chromosomes.

In support of the idea that chromosome works physiologically as a whole, several questions concerning heterochromatin and euchromatin are discussed to show that the assumption of genetically active and inactive parts of the chromosome is no longer tenable.

With regard to the genetics of micro-organisms the author points out that more than once geneticists have killed the gene. For instance, admitting that the gene interferes specifically in a single point of a chain of reactions, the investigators of *Neurospora* and other micro-organisms have, unwilling, it is true, robbed the gene from its last flashing of life. In fact, as the author writes in the text: Genetics of biochemical reactions ruins the postulate of the autonomy of the gene in the elaboration of its own substance. The concept of the gene, in conformity to the results of the studies of heredity in micro-organisms, leads ourselves to deny may it be an unit capable of living independently. Leads ourselves still farther, making ourselves to deny the life of the gene. Really, living is the body endowed with the property of breaking down the substances of the medium and, with the resulting material, is capable of synthesizing its own essential constituents. In living bodies, only by means of specific enzymes this is possible. Yet, gene is not enzyme and not at least has the capacity to produce it as a completely active substance. Gene may only contribute to form enzymes working specifically in a single step of a chain of reactions. Moreover, its interference in a given reaction is due to a property graciously conferred to it: that of working in enzymatic fashion without being an enzyme. It is then evident that with a single reaction no living body would be capable of preparing its own substances. If the genes have at least the chemical composition of the proteins and if they are really specific in the sense that they develop their activity in a single point of a series of reactions, they should have the cooperation of other genes in order to make their body. It is clear, if genes are proteins and proteins are produced by a chain of reactions, genes cannot be produced otherwise. In the other

hand, if different steps of a chain of reactions are conditioned by different genes, many genes are necessary to make a gene. And, finally, if a given gene necessitates of several genes for making itself, it will be incapable of living independently. Auto-synthesis, therefore, can no longer be considered as a gene attribute. Yet, since a body devoid of that essential faculty cannot live, gene is not a living body.

Another important point against the gene concept is that concerning the unavoidable idea that the gene has periods of rest in the life of the developing organism. Indeed, when we ask a geneticist about what the genes of the wings are doing in the eyes of an insect, he cannot escape of giving one of the two alternative answers: Either the genes of the wings rest in the cell in which the genes of the eyes are working these structures, or they are preparing an adequate substrat for the activities of the eye genes. Neither the one nor the other does satisfy. The first one because the rest of a lote of units of vital importance in highly metabolic cells as those of a developing structure is inadmissible. The second one, because the assumption that the genes prepare the correct medium for the activity of the specific gene which will enter into play, is in disagreement with the idea of gene specificity. In fact, if all the genes except the character determiner can work in all the media, genes are not specific in their activities. It is preferable to say that all the genes are working in all the cells for making all the characters of the body. If we reject this highly biological view regarding the gene activity we may run the risc of reaching a very strange result. Suppose a gene which does characterize a single bristle of *Drosophila*. *Drosophila* having approximately 10.000 different genes, we are compelled to accept that while 9.999 genes working in a single trichogen cell are preparing the required substrate, an unic gene, the 10.000th one, enters with its specific ability for producing a particular type of bristle! It seems to me much more logic to affirm that 10.000 different genes working together in the trichogen cell finish by producing a characteristic bristle.

If gene and substrate are mutually specific, mutant genes cannot develop their activities due to the lack of the corresponding substrates. More than that, in the hybrid the genes introduced by the spermatozoa do not find in the egg their specific environment. The genes of the mother are able to prepare only the substrates for themselves and not for the father's genes which belong to a different race. In such a situation only the maternal genes of any heterozygous pair should produce

the corresponding phenotype. The solution, it seems, should be in the recognition that the mutual relation between genes and substrates are not of so rigid a specificity. Genes differing little from each other could work in the same substrate, and substrates not much different could be worked out by the same gene. Mutations which go beyond a certain limit may be lethal because the affected genes, having suffered a profound alteration became incompatible with the substrates of the corresponding alleles. All mutations under such an extreme limit should be viable.

The mutant gene working in the substrate the other genes have prepared for its wild homologue, would introduce into it alterations which force the next gene to come into play to change its usual activity. This one, by its turn, modifies the substrate for the next, and so on. The important question is to assume that substrates can alter gene activity, and genes can modify substrates. In other words, genes and substrates may adapt or adjust to each other.

If we concede in accepting the idea that genes have no rest periods in their whole life, that they all are active in all the cells of the developing organism, and that their activity changes from cell to cell, we consequently are prepared to abandon the old concept of the particulate gene for adopting the much more biological view that the chromosomes, as wholes, are the hereditary units. If so, the physiology of the chromosomes may be understood as follows :

The chromosomes, beside other metabolic activities in the cell, are to be considered as the principal responsible for the phenomenon of dissociation and recombination of characters. Each chromosome functions as a whole and contributes in a specific manner to the end result representing the character, being in activity since the beginning of the development of the egg. All the chromosomes have something to do in all the cells of the body, working differently in different cells. During development, the products of the activities of the cell system which accumulate in the cytoplasm, being differentially distributed, give rise to different systems in which the chromosomes have a new part to perform. Chromosomes do not rest while other chromosomes are in function. In a developing wing all the chromosomes develop their "wing activity", when in the eyes, their "eye activity". The chromosomes are always the same in any part of the body, but they change their function and sometimes also their shape in order to correspond to the modifications in the chemical composition of the different cellular

environments. The chromosomes suffer the influence of the cellular medium, as an organism that of the ecological one. They react in different ways with regard to the media. Indeed, this is the rule in every system. The "medium-organism" system may be compared to the "cell-chromosome" system:

Any structural alteration in the chromosome transform it into a different one which can no more respond in the same way to the appeal of the cytoplasm. Consequently, the whole cellular system is modified and the end result may be a new character. The functional changement shown by a chromosome as the consequence of a structural alteration at a given point is different from that resulting from an alteration at another point.

One of the facts that have contributed in a larger scale to bind the geneticists to the corpuscular gene concept is the exchange of parts between chromosomes accompanied by an exchange of genes, that is to say, the crossing-over.

We have, in the first place, that the loss of a chromosomal fragment accounts for the suppression of one or more genic activities. How to understand this fact on the light of a theory which regards the chromosome as the hereditary unit? Simply admitting that the remaining fragment which became deficient in consequence of a more or less important loss, passed to constitute a different unit from the contribution of which to the developing organism a different individual may result. If the chromosome gets from its homologue a fragment corresponding exactly to the lost fragment, it will constitute itself into a new sytem, differing from the primitive entire chromosome, but approaching it by the possession of a common region. Two chromosomes, the modified in such a manner and its unchanged homologue, may, due to the functional affinity resulting from the structural homology of parts, have in common some genetical activities. And, if a chromosome may perform some of its homologue's functions in consequence of having gotten a piece corresponding exactly to the lost fragment, the same should also occur to its partner in identical situation.

Here are the bases for understanding the genetical effects of the cytological crossing-over in a biological system in which the chromosomes function as units. (See PIZA 1941, 1947).

LITERATURA

- ALEXANDER, G., 1948 — Life. Its nature and origin. Reinhold Publ. Corp. New York.
- ALTENBURG, E., 1945 — Genetics. Henry Holt and Company, New York.
- ANDERSON, T. F., 1946 — Morphological and chemical relations in viruses and bacteriophages. *Cold Spring Harbor Symp. on Quant. Biol.* 11: 1-13.
- AUERBACH, C., 1949 — Discovery of the mutagenic action of mustard gas. *Proc. Eighth Intern. Congr. Genetics, Stockholm, Hereditas* (Suppl. Vol.): 128-147.
- 1950 — Differences between effects of chemical and physical mutagens. *Publ. della Stazione Zoologica di Napoli*, 22 (Supplemento): 1-21.
- BATESON, W., 1914 — Mendels Vererbungstheorien. Druck u. Verl. v. B. G. Teubner, Leipzig u. Berlin.
- BATTAGLIA, E., 1950 — Nuove sostanze inducenti frammentazione cromosomica. *Publ. della Stazione Zoologica di Napoli*, 22 (Supplemento): 125-157.
- BEADLE, G. W., 1945 — Biochemical genetics. *Chem. Rev.* 37: 15-96.
- 1945a. — Genetics and metabolism in *Neurospora*. *Phys. Rev.* 25: 643-663.
- BÉCHAMP, A., 1883 — Les microzymas dans leurs rapports avec l'hétérogénie, l'histogénie, la physiologie et la pathologie. J. B. Bailliere et Fils, Paris.
- BODENSTEIN, D., 1950 — The postembryonic development of *Drosophila*. In Demerec's *Biology of Drosophila*, J. Wiley & Son, Inc. New York, Chapman & Hall, Limited, London: 275-367.
- BONNER, D., 1946 — Biochemical mutations in *Neurospora*. *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* 11: 14-24.
- BOVERI, T., 1899 — Die Entwicklung von *Ascaris megalocephala* mit besonderer Rücksicht auf die Kernverhältnisse. Abdr. aus der Festschrift zum 70. Geburtstag von Carl von Kupffer. Gustav Fischer, Jena.
- 1904 — Ergebnisse über die Konstitution der chromatischen Substanz des Zellkerns. Verl. v. Gustav Fischer, Jena.
- 1910 — Die Potenzen der *Ascaris*-Blastomeren bei Abgeaenderter Furchung. Festschrift zum sechzigsten Geburtstag Richard Hertwig. Verl. von Gustav Fischer, Jena, 3: 192-214

- BUFFON, G. L. L., 1853 — Oeuvres complètes, par M. Flourens, T. Premier Garnier Frères, Libraires, Paris.
- BUZZATI-TRAVERSO, A., 1950 — Perspectives of research on mutagens. *Publ. della Stazione Zool. di Napoli*, 22 (Supplemento): 171-186.
- CASPERSON, T. O., 1950 — Cell growth and cell function. W. W. Northon & Company, Inc. New York.
- CATCHERSIDE, D. P., 1949 — The Genetics of Microorganisms. Pitman & Sons, Ltd. London.
- COLE, P. A. and E. SUTTON, 1941 — The absorption of ultraviolet radiation by bands of salivary gland chromosomes of *Drosophila melanogaster*. *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* 9: 66-71.
- CORRENS, C., 1901 — Bastarde zwischen Maisrassen, in *Gesammelte Abhandlungen*, Julius Springer, Berlin, 64-263.
- 1905 — Gregor Mendels Briefe an Carl Naegeli, in *Gesammelte Abhandlungen*, Julius Springer, Berlin, 1233-1297.
- DARLINGTON, C. D., 1950 — Physical and chemical breakage of chromosomes. *Publ. della Stazione Zool. di Napoli*, 22 (Supplemento): 22-31.
- DARLINGTON, C. D. & K. MATHER, 1950 — The elements of genetics. George Allen & Unwin Ltd. London.
- DARLINGTON, C. D. & P. T. THOMAS, 1941 — Morbid mitosis and the activity of inert chromosomes in *Sorghum*. *Proc. Royal Soc. London*, B. 130: 127-150.
- DARWIN, C., 1859 — On the origin of species by means of natural selection, etc. John Murray, London.
- 1868 — The variation of animals and plants under domestication. London.
- 1884 — The variation of animals and plants under domestication. II Vol. D. Appelton and Company, N. York.
- 1910 — Das Variieren der Tiere und Pflanzen im Zustande der Domestikation. Naegle & Dr. Sproesser. Stuttgart.
- DARWIN, F., 1888 — La vie et la correspondance de Charles Darwin. Tr. de H. C. de Varigny, C. Reinwald, Libraire-Editeur, Paris.
- DELAGE, Y., 1903 — L'hérédité et les grands problèmes de la biologie générale. Libr. C. Reinwald, Paris.
- DELAPORTE, B., 1950 — Observations on the cytology of bacteria. *Advances in Genetics*. Acad. Press Inc. Publ. New York, N. Y. 3: 1-32.

- DELBRUECK, M. and W. T. BAILAY JR., 1946 — Induced mutations in bacterial viruses. *Cold Sprig Harbor Symp. Quant. Biol.* 11: 33-37.
- DE VRIES, H., 1889 — Intracellulare Pangenesis. Gustav Fischer, Jena.
- DOBZHANSKY, T., 1943 — O gen como unidade auto-reprodutiva da fisiologia celular. *Rev. de Agr.* 18 (11-12): 387-395.
- DUBININ, N. P., 1932 — Step allelomorphism in *D. melanogaster*. *J. Gen.* 25: 163-181.
- 1932a. — Step allelomorphism and the theory of centres of the genes *Achetæ-Scute*. *J. Gen.* 26: 37-58.
- EYSTER, W. H., 1928 — The mechanism of variegation. *Zeit. Ind. Abst. Vererbbl. Supl. I*, Verl. v. Gebr. Borntraeger, Berlin: 666-686.
- FEDERLEY, H., 1939 — Geni e cromosomi. *Scientia Genetica*. 1 (2-3): 186-205.
- FERNANDES, A., 1948 — Sur la répartition d'un hétérochromatosome surnuméraire dans le pollen. *Bol. Soc. Brot.* 22 (II Série): 119-142.
- 1949 — Le problème de l'hétérocromatinisation chez *Narcissus bulbocodium* L. *Bol. Soc. Brot.* 23 (II Série): 1-69.
- FERNANDES, A. e J. A. SERRA, 1944 — Euchromatine et hétérochromatine dans leurs rapports avec le noyau et le nucléole. *Bol. Soc. Brot.* 19 (II Série): 67-124.
- FLEMMING, W., 1882 — Zellsubstanz, Kern und Zelltheilung, Leipzig.
- FREY-WISSLING, A., 1948. Submicroscopic morphology of protoplasm and its derivatives. Elsevier Publ. Comp. Inc. New York, Amsterdam, London, Brussels.
- GEITLER, L., 1938 — Chromosomenbau. Verl. v. Gebr. Borntraeger, Berlin.
- GLASS, B., 1950 — The genes and gene action. *Survey of Biol. Progr. Acad. Press Inc. Publ. New York. N. Y.* 1: 15-57.
- GOLDSCHMIDT, R., 1927 — Physiologische Theorie der Vererbung. Verl. v. Julius Springer, Berlin.
- 1938 — Physiological genetics. Mc Graw-Hill Book Comp. Inc. New York and London.
- 1940 — The material basis of evolution. Yale Un. Press, New Haven.
- 1944 — On some facts pertinent to the theory of the gene. *Science in the University, California*: 183-210.

- 1946 — Position effect and the theory of the corpuscular gene. *Experientia*, 2: 1-40.
- 1949 — Heterochromatic heredity. *Proc. Eighth Int. Congr. Genetics*, Lund. p. 244-255.
- GOLDSCHMIDT, R., ALOHA HANNAH and LEONIE KELLEN PITERNICK, 1951 — The podoptera effect in *Drosophila melanogaster*. *Univ. California Publ. in Zool.* 55 (3): 67-294.
- GOLDSCHMIDT, R. and P. LIN, 1947 — Ever since Boveri discovered. . . *Science* 105: 619.
- HADORN, E., 1950 — Weitere Ergebnisse "in-Vitro Behandlung" von *Drosophila*-Ovarien mit Phenol. *Publ. della Stazione Zool. di Napoli*, 22 (Suplemento): 32-49.
- HAECKEL, E., 1866 — *Generelle Morphologie der Organismen*. Verl. v. George Reimer, Berlin.
- 1868 — *Natürliche Schoepfungsgeschichte*. Berlin.
- 1877 — *Anthropogenie oder Entwicklungsgeschichte des Menschen*. Verl. v. Wilhelm Engelmann. Leipzig.
- HAECKER, V., 1890 — Ueber die Reifungsvorgaenge bei *Cyclops*. *Zool. Anz.* 13: 551-558.
- 1892 — Die Eibildung bei *Cyclops* und *Canthocamptus*. *Zool. Jahrb.* 5:211-248.
- 1895 — The reduction of the chromosomes in the sexual cells. *An. Bot.* 9: 95-102.
- HEGNER, R. W., 1948 — *Invertebrate Zoology*. The Macmillan Company, New York.
- HEITZ, E., 1928 — Das Heterochromatin der Moose. *Jahrb. f. wiss. Bot.* 69: 782.
- HENKING, H. von, 1891 — Untersuchungen über der ersten Entwicklungsvorgaenge in den Eiern der Insekten. *Zeit. Wiss. Zool.* 51: 685-736.
- HOFMEISTER, W., 1867 — *Die Lehre von der Pflanzenzelle*. Leipzig.
- HOROWITZ, N. H., 1950 — Biochemical genetics of *Neurospora*. *Advances in Genetics*, 3: 33-71.
- HOROWITZ, N. H. and D. BONNER, H. K. MITCHEL, E. L. TATUM and G. N. BEADLE, 1945 — Genic controll of biochemical reactions in *Neurospora*. *Am. Nat.* 79: 304-317.
- HUXLEY, J., 1949. — *Sovietic Genetics and world science*. Chatto and Windus, London.
- ILTIS, H., 1924 — *Gregor Johann Mendel Leben, Werk und Wirkung*. Verl. v. Julius Springer, Berlin.
- JOHANNSEN, W., 1926 — *Elemente der exakten Erblchkeitslehre*. Verl. v. Gustav Fischer, Jena.

- KNAYSI, G., 1951 — Elements of Bacterial Cytology. Comstock Publ. Comp. Inc. Ithaca, N. Y.
- KODANI, M., 1941 — The structure of the salivary gland chromosomes of *Drosophila melanogaster*. *J. Hered.* 32: 147-156.
- KOELLIKER, A., 1879 — Entwicklungsgeschichte des Menschen und der hoeheren Thiere. Verl. v. Wilhelm Engelmann, Leipzig.
- KORSHELT, E., 1936 — Vergleichende Entwicklungsgeschichte der Tiere. Verl. v. Gustav Fischer, Jena.
- KOSSWIG, C. and A. SHENGUEN, 1947 — Intraindividual variability of chromosome IV of *Chironomus*. *J. Hered.* 38 (8): 235-239.
- LE DANTEC, F., 1903 — Traité de Biologie. Félix Alcan Ed. Paris.
- LEDERBERG, J., 1947 — Gene recombination and linked segregation in *Escherichia coli*. *Genetics* 32: 505-525.
- LEDERBERG, J. and E. L. TATUM, 1946 — Novel genotypes in mixed cultures of biochemical mutants of bacteria. *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* 11: 113-114.
- 1946a. — Gene recombination in *Escherichia coli*. *Nature* 58: 558.
- LENOIR, M., 1926 — Évolution des chromatines. Biologie de la cellule. Gaston Doin & Cie. Paris.
- LEVAN, A. and J. H. TJIO, 1948 — Chromosome fragmentation induced by phenols. *Hereditas* 34: 250-252.
- LEWIS, E. B., 1950 — The phenomenon of position effect. *Advances in Genetics* 3: 73-115.
- LINDERGREN, C. C. and G. LINDERGREN, 1946 — The cytogene theory. *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* 11: 115-129.
- LURIA, S. E., 1946 — Spontaneous bacterial mutations to resistance to antibacterial agents. *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* 11: 130-138.
- 1947 — Reactivation of irradiated bacteriophage by transfer of self reproducing units. *Proc. Nat. Acad. Sc. U. S.* 33: 253-264.
- LWOFF, A., 1946 — Some problems connected with spontaneous biochemical mutation in bacteria. *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* 11: 139-155.
- MATHER, K., 1941 — Variation and selection of polygenic characters. *J. Genetics* 41: 159-193.
- MAZIA, D., 1941 — Enzyme studies on chromosomes. *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* 9: 40-46.

- MEYER, A. W., 1939 — The rise of Embryology. Stanford Un. Press, California, Oxford Un. Press. London.
- MILANI, R., 1949 — Studio sulla variabilità di una mutazione di *Drosophila melanogaster* (II Cr.). *Scientia Genetica* 3 (2): 89-99.
- MIRSKY, A. E. and A. W. POLLISTER, 1943 — Studies on the chemistry of chromatin. *Transa. New York Ac. Sc.* 5 (8), Ser. II: 190-198.
- MONOD, J., 1946 — Discutindo o trabalho de SPIEGELMAN 1946.
- 1950 — Adaptation, mutation and segregation in the formation of bacterial enzymes. *Biochemical Aspects of Genetics. Bioch. Soc. Symp. N. 4*, Cambridge Un. Press: 51-58.
- MORGAN, T. H., 1924 — Experimental Embryology. Columbia Un. Press. N. Y.
- 1928 — The theory of the gene. Yale Un. Press, New Haven.
- 1932 — The scientific basis of evolution. Faber & Faber Limited, London.
- MUENTZING, A., 1946 — Cytological studies of extra fragment chromosomes in rye. III. The mechanism of non-disjunction at the pollen mitosis. *Hereditas* 32: 97-119.
- NAEGELI, K. von, 1884 — Mechanisch-physiologische Theorie der Abstammungslehre. Druck u. Verl. v. R. Oldenbourg, Muenchen u. Leipzig.
- NEEDHAM, J., 1942 — Biochemistry and Morphogenesis. At the Un. Press, Cambridge.
- OPARIN, A. I., 1938 — The origin of life. The Macmillan Company, New York.
- OESTERGREN, G., 1947 — Heterochromatic B-chromosomes in *Anthoxanthum*. *Hereditas* 33: 261-296.
- 1949 — *Luzula* and the mechanism of chromosome movements. *Hereditas* 35: 445-458.
- 1951 — The mechanism of co-orientation in bivalents and monovalents. The theory of orientation by pulling. *Hereditas* 37: 85-156.
- PAINTER, T. S., 1941 — An experimental study of salivary chromosomes. *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* 9: 47-54.
- PARKS, H. B., 1936 — Relationship between the first cleavage spindle and mosaic formation. *J. Hered.* 27 (9): 367-376.
- PARKS, H. B., 1936a. — Cleavage patterns in *Drosophila* and mosaic formation. *An. Ent. Soc. Am.* 29: 350-381.

- PATTERSON, J. T., 1931 — The production of gynandromorphs in *Drosophila melanogaster* by X-rays. *J. Exp. Zool.* 60: 173-211.
- 1933 — The mechanism of mosaic formation in *Drosophila*. *Genetics* 18: 32-52.
- PEASE, D. C. and R. F. BAKER, 1949 — Preliminary investigations of chromosomes and genes with the electron microscope. *Science* 109: 8-10, 22.
- PIZA, S. de TOLEDO, 1928 — Sôbre a origem e a significação do vocábulo "gen". *Rev. de Agr.* 3 (5-6): 36.
- 1929 — Determinação do sexo em *Telenemus Fariai* Lima e considerações sôbre alguns problemas biológicos. *Rev. de Agr.* 4 (7-8): 2-15.
- 1930 — Localização dos fatores na linina nuclear como base de uma nova teoria sôbre a hereditariedade. Irmãos Perches & Cia. Piracicaba.
- 1935 — Continuidade e independência do geroplasma. *Bol. de Agr. N. Único*, S. Paulo.
- 1937 — Darwin e Wallace. *Rev. de Agr.* 12 (1-2): 3-41.
- 1938 — Moderna concepção do cromossômio como base de uma nova teoria da hereditariedade. *Rev. de Agr.* 13 (10-11-12): 3-12.
- 1941 — O citoplasma e o núcleo no desenvolvimento e na hereditariedade. *Tip. Jorn. de Piracicaba*.
- 1942 — Dorso-ventralidade dos cromossômios. *Rev. de Agr.* 17 (3-4): 154-168.
- 1943 — The uselessness of the spindle fibers for moving the chromosomes. *Am. Nat.* 77: 442-466.
- 1944 — Em tôrno do gen corpuscular. *Rev. de Agr.* 19 (1-2): 26-50.
- 1944a — A case of spontaneous end-to-end permanent union of two non homologous chromosomes in the brasilian scorpion *Tityus bahiensis* accompanied by irregularities in pairing. *Rev. de Agr.* 19: 133-147.
- 1944b — Hereditariedade da homeose. *An. Esc. Sup. Agr. "Luiz de Queiroz"* 1: 107-137.
- 1946 — Uma nova modalidade de sexo-determinação no grilo sul-americano *Eneoptera surinamensis*. *An. Esc. Sup. Agr. "Luiz de Queiroz"* 3: 69-88.
- 1946a — Soldadura por uma das extremidades de dois cromossômios homólogos do *Tityus*. *An. Esc. Sup. Agr. "Luiz de Queiroz"* 3: 339-346.
- 1947 — Dissecando o gen. *An. Esc. Sup. Agr. "Luiz de Queiroz"* 4: 101-167.

- 1947a — Notas sôbre cromossômios de alguns escorpiões brasileiros. *An. Esc. Sup. Agr. "Luiz de Queiroz"* 4: 169-182.
- 1950 — Variações cromossômicas do *Tityus bahiensis* de Ribeirão Preto. *Ciência e Cultura* 2 (1): 57-59.
- 1950a — Observações cromossômicas em escorpiões brasileiros. *Ciência e Cultura* 2 (3): 202-206.
- 1951 — Um par de autossômios heteromorfos no gafanhoto sul-americano *Zoniopoda iheringi* Pict. et Sauss. (Acridae-Cyrtacatharinae). *Scientia Genetica* 4 (1-2): 73-78.
- POLLISTER, A. W., 1939 — Centrioles and chromosomes in the atypical spermatogenesis of *Vivipara*. *Proc. Nat. Ac. Sc.* 25 (4): 189-195.
- 1943 — The relation between centriole and centromere in atypical spermatogenesis of *Viviparid* snails. *An. New York Ac. Sc.* 45: 1-48.
- PONTECORVO, G., 1946 — Genetic system based on heterocaryosis. *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* 11: 193-201.
- RESENDE, F., 1945 — Heterocromatina. Imprensa Lucas & Cia., Lisboa.
- SCHULTZ, J., 1929 — The minute reaction in the development of *Drosophila melanogaster*. *Genetics* 14: 366-419.
- 1936 — Variegation in *Drosophila* and the inert chromosome regions. *Proc. Nat. Ac. Sc. Wash.* 22: 27-33.
- 1941 — The evidence of the nucleoprotein nature of the gene. *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* 9: 55-65.
- 1941a — The function of heterochromatin. *Proc. Seventh Int. Con. Genetics*. Cambridge Un. Press. P. 257-262.
- SERRA, J. A., 1949 — Moderna Genética Geral e Fisiológica. Coimbra.
- 1950 — Une theorie du gene, de l'effet de position et de la mutation genique. *Gen. Iberica* 2 (2-3): 113-138.
- SERRA, J. A. e A. QUEIROZ-LOPES, 1945 — Données pour une Cytophysiologie du nucléole. I. L'activité nucléolaire pendant la croissance de l'oocyte chez des Helicidae. *Port. Acta Biol.* 1 (2): 51-94.
- SINNOT, E. W., 1949 — Growth and Morphogenesis. *Science* 109: 39 1-394.
- SPENCER, H., 1864 — The principles of Biology. London.
- SPIEGELMAN, S., 1946 — Nuclear and cytoplasmic factors controlling enzymatic constitution. *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* 11: 256-277.

- STERN, C., 1950 — Principles of human genetics. W. H. Freeman and Comp. San Francisco, California.
- STRASBURGER, E., 1880 — Zellbildung und Zelltheilung. Verl. v. Gustav Fischer, Jena.
- SUTTON, W. S., 1902 — On the morphology of the chromosome group in *Brachystola magna*. *Biol. Bul.* 4: 24-39.
- TATUM, E. L., 1944 — Biochemistry of fungi. *An. Rev. Bioch.* 13: 667-704.
- VAN CLEAVE, H. J., 1932 — Eutely or cell constancy in its relation to body size. *Quart. Rev. Biol.* 7 (1): 59-67.
- VOGT, M., 1950 — Urethane induced mutations in *Drosophila*. *Publ. della Stazione Zool. di Napoli*, 22 (Supplemento) : 114-124.
- WADDINGTON, C. H., 1950 — An introduction to modern genetics. George Allen & Unwin Ltd. London.
- WARD, H., 1943 — Charles Darwin and the theory of evolution. The New Home Library, New York.
- WEISMANN, A., 1892 — Das Keimplasma. Eine Theorie der Vererbung. Verl. v. Gustav Fischer, Jena.
- 1913 — Vortraege über Dezendenztheorie. Verl. v. Gustav Fischer, Jena.
- WHITE, M. J. D., 1945 — Animal cytology & evolution. At the Un. Press, Cambridge.
- 1951 A cytological survey of wild population of *Trimerotropis* and *Circotettix* (Orthoptera-Acrididae). II. *Genetics* 36 (1): 31-53.
- WINKLER, H., 1930 — Die Konversion der gene. Verl. v. Gustav Fischer, Jena.