

Considerações sobre a doutrina dos factores modificadores

PELO

PROF. A. DE SOUZA DA CÂMARA

do Instituto Superior de Agronomia

A análise dos caracteres quantitativos tem um alto interesse, tanto sob o ponto de vista da genética pura, como da genética aplicada ao melhoramento das plantas. No primeiro caso, proporciona dados para o estudo da expressão e interacção dos genes; no segundo, dá indicações de valia para o aperfeiçoamento das variedades culturais.

A pesar da curiosidade crescente que estes estudos despertam nos genetistas, nos melhoradores de plantas e nos agrónomos, experimentam-se tais dificuldades, na apreciação dessa hereditariedade particular, na determinação do número de genes que deverão intervir nesses processos e na definição dos seus efeitos, que ainda se não puderam juntar elementos bastantes para se ter uma idea exacta do comportamento de certos caracteres.

1

Com os progressos da genética, nestes últimos vinte anos, supõe-se que qualquer carácter quantitativo, como produção, altura, peso, etc., resulta de factores que tanto podem ter efeitos cumulativos como inter-relacionados.

Não obstante o assunto ser sumamente ingrato, por obrigar à observação dum elevadissimo número de indivíduos e a análises dum extremo rigor, com medições ou pesagens repetidas, contam-se já algumas contribuições de indiscutível utilidade.

Os trabalhos de Nilsson-Ehle (1909), East (1909), Warren (1924), Lindstrom (1926), Rasmusson (1927, 33, 35), Koller (1932), Wexel-

sen (1933, 1934), Green (1931, 1933), Richey and Sprague (1931), e Smith (1937), para só citarmos alguns dos mais conhecidos, são uma demonstração da actividade despendida neste âmbito particular da genética.

Uma curta revisão de alguns destes trabalhos parece ter interesse para melhor compreensão das considerações que seguidamente se apresentam.

Uma das primeiras contribuições, para o esclarecimento deste tipo particular de hereditariedade, deve-se, como é sabido, a Nilsson-Ehle, o sábio genetista de Svalov. Ao cruzar dois trigos de grãos diversamente coloridos, um vermelho-escuro e outro branco, este investigador verificou que a F_1 era, por assim dizer, intermédia em coloração, e que a F_2 se apresentava com grande variabilidade, estabelecendo todos os graus de transição, entre o vermelho-escuro, próprio dum dos genitores, e o branco característico do outro. Depois dum estudo meticoloso, Nilsson-Ehle conseguiu dar uma arrumação sistemática às várias classes, e pôde estabelecer não só a proporção dos indivíduos de grãos coloridos para os de grãos brancos, mas até definir quatro classes distintas das plantas de grãos vermelhos — muito escuros, escuros, médios e claros. Como a proporção, dos coloridos para os brancos, andava aproximadamente por 15:1, natural era atribuir a segregação de caracteres aos efeitos de dois pares de genes, interaccionados, de modo que cada par contivesse um alelo que produzisse alguma cor e outro que não desse cor alguma.

Quere dizer que se o trigo de grão vermelho-escuro, um dos genitores no cruzamento referido, fôsse representado por $AABB$ — a coloração do grão sendo resultante de dois genes de efeitos *cumulativos* — e se o outro, de grão branco, tivesse o genótipo $aabb$, os indivíduos da F_1 seriam de constituição $AaBb$, portanto de cor intermédia, e os da F_2 distribuir-se-iam segundo a proporção e classes seguintes:

1	$AABB$	trigo de grão muito escuro
2	$AABb$	» » » escuro
2	$AaBB$	» » » »
4	$AaBb$	» » » médio
1	$AAbb$	» » » »
1	$aaBB$	» » » »
2	$Aabb$	» » » claro
2	$aaBb$	» » » »
1	$aabb$	» » » branco

Em resumo: segundo a hipótese de Nilsson-Ehle, nas dezasseis combinações possíveis, encontrar-se-iam — um trigo de grão muito escuro, quatro de grão escuro, seis de grão médio, quatro de grão claro e um de grão branco.

A maneira engenhosa, como este cientista explicou a disjunção dos seus trigos, foi a mesma que East sugeriu, pela mesma época, quando analisou resultados particulares dos seus estudos sobre *Nicotiana*, embora trabalhasse sem qualquer conhecimento das experiências e resultados do primeiro. Esta concordância de espíritos é facilmente compreendida, se atentarmos que ambos trabalharam num período em que a doutrina mendeliana, confirmada por todos os lados, robustecida por inúmeras contribuições, sólida nos seus alicerces e nos materiais acumulados, adquirira foros dum dogma intangível. Não era de-facto crível que se buscassem outras explicações à margem da doutrina factorial. Assim, East e Nilsson-Ehle, em 1909, em perfeita comunhão de ideias, obedecendo aos princípios de Mendel, rasgaram uma larga perspectiva para todos os investigadores das questões de hereditariiedade.

A hipótese então formulada, que ficou conhecida na história da genética como dos *factores multiplos*, estabelecia que os alelos que produziam os efeitos considerados eram *cumulativos*, como já dissemos, o que significa que dois factores produzem efeitos mais intensos que um simples factor, que três terão maior acção que dois, quatro mais que três e assim sucessivamente.

Logo em outro trabalho Nilsson-Ehle alargou a concepção inicial. Num cruzamento de trigos, em que considerava o mesmo par de alelormorfos, grão vermelho *versus* grão branco, encontrou resultados diferentes na segunda geração. Embora os individuos se apresentassem igualmente intermédios na F_1 , na F_2 submetiam-se a uma segregação diversa, com classes mais numerosas e em que a combinação recessiva, a dos grãos brancos, só aparecia uma vez em cada 64 individuos dessa geração. Claramente, isto fazia acreditar que nesse cruzamento se envolviam três pares de factores, os quais dão, como é sabido, as 64 combinações possíveis. Então, neste caso, o trigo de grão vermelho muito escuro seria representado pela combinação dominante homozigótica, por exemplo *AABBCC*, e o trigo de grão branco pelo triplo recessivo *aabbcc*. Comprender-se-ia agora facilmente que os individuos da F_1 seriam da constituição genética *AaBbCc* e, por conseguinte, de fenotipo intermediário em relação aos fenotipos dos dois progenitores. E entender-se-ia mais como se podia dar o aparecimento de nu-

merasas gradações de coloração, consoante o número de factores dominantes que os genótipos contivessem.

2

Depois do que dissemos torna-se ocioso salientar a importância desta concepção, visto que desde já se abrange o alcance que ela tem no estudo dos caracteres quantitativos. A hipótese dos factores múltiplos, na sua primeira apresentação, partia do princípio que os factores considerados eram iguais e cumulativos nos seus efeitos. Evidentemente, se as coisas se passassem sempre desta forma, com facilidade determinaríamos o número de factores que interviessem em qualquer carácter quantitativo. De-facto se, ao examinarmos uma F_2 , um indivíduo, em cada 16, repetisse o tipo dum genitor, podíamos concluir que estávamos perante um caso que envolvia dois pares de factores alelomórficos. Se essa repetição do fenótipo apenas aparecesse uma vez em 64 é porque então o número de pares de factores se elevava a três. Claro está, quanto mais elevado fôsse o número dos factores, que interviessem na expressão dum carácter, tanto menos frequente haviam de ser as combinações idênticas aos genitores.

Ao determinar o número de combinações possíveis, verifica-se que este é elevado quando o número de pares de factores é apreciável e quando as combinações homozigóticas, que renovam a constituição dos genitores, não aparecem nos cruzamentos ordinários. Efectivamente, quando o número de pares de genes fôr de 20, por exemplo, a combinação dominante só aparecerá uma vez em cada 1.099.511.627.776 indivíduos da F_2 .

Assim se explica, cabalmente, como em tantos cruzamentos se não recobram os indivíduos idênticos aos genitores.

A noção dos factores múltiplos leva-nos, contudo, muito mais longe. Verifica-se algumas vezes que, ao contrário do que se referiu, não só se podem observar na F_2 indivíduos idênticos aos genitores como até outros que patenteiam expressões mais exageradas dos caracteres considerados. Calcula-se a importância extrema deste facto em melhoramento, quer seja de plantas, quer de animais, visto que nos permite obter, partindo de indivíduos pouco notáveis, formas apuradas de magníficas qualidades.

Através da hibridação de duas plantas *altas* de ervilhas, por exemplo, pode assistir-se ao aparecimento de indivíduos mais altos que

qualquer das plantas iniciais. Num cruzamento de dois milhos, pouco ricos em açúcar, pode obter-se uma forma muito mais açucarada que qualquer dos progenitores. Pela fusão de duas variedades de trigos precoces pode alcançar-se uma raça muito mais temporã que qualquer das originais. E como estes casos poderíamos citar muitos outros que testemunham a veracidade do fenómeno.

O facto é banal depois de Punnett ter dado a demonstração brilhante duma variação deste tipo, a qual ficou conhecida em genética como variação *transgressiva*. Serviu-se, para este efeito, dum exemplo entre animais, em casos observados nos cruzamentos de galinhas e galos das raças extremas de estatura: a Sebright bantam e Golden Hamburgh; apareciam na F_2 individuos de maior péso que os da raça mais pesada — a Golden Hamburgh — e outros muito mais pequenos que os da raça mais pequena — a Sebright.

A explicação dada por Prunnett, hoje apresentada em todos os livros textos de genética, consistia em que as duas raças diferiam em quatro pares de factores, sendo a fórmula genética da raça Hamburgh *AABBCCdd* e a da Sebright *aabbccDD*. Claro que através do seu cruzamento poderiam obter-se combinações do tipo *AABBCCDD* e *aabbccdd*, as quais seriam, de acôrdo com a doutrina dos factores múltiplos, muito mais extremas que as dos dois genitores.

3

Apontam-se estes exemplos curiosos porque traduzem o pensamento dos genetistas de há uns vinte anos atrás. Mas não quiere dizer que ainda hoje se participe integralmente d'ele. Reconhece-se que essas ideas rasgaram novas perspectivas, que permitiram mesmo compreender fenómenos até então incompreensíveis. Mas daí a aceitar totalmente a concepção do número de factores e da igualdade dos seus efeitos, d'eles serem forçosamente cumulativos, no mesmo sentido, vai uma grande distância.

É certo que em alguns casos, de análise genética cuidada, satisfazendo as naturais exigências dos biologistas modernos, os resultados parecem conformar-se aos principios anteriormente seguidos. Por exemplo, Wexelsen (1933) ao estudar a hereditariedade do comprimento dos entre-nós, nas espigas das cevadas, chegou à conclusão de que este carácter é comandado por dois pares de factores apenas. O cruzamento analisado envolvia duas variedades em que uma tinha os entre-nós com um comprimento de 2,1 mm., e a outra de 3,2 mm. A

F₁ apresentava, como era de esperar, um comprimento intermédio dos entre-nós de 2,7 mm., e a F₂ apresentava-se distribuída segundo uma curva simétrica de variação, com uma planta em cada 16 de carácter igual a um dos genitores.

É evidente que neste caso, uma vez que as combinações homozigóticas, dominante e recessiva, só apareciam uma vez em cada 16 indivíduos, eram dois pares de factores que intervinham no processo. Se buscássemos a interpretação deste tipo de hereditariedade, recorrendo aos mesmos símbolos que há pouco referimos, poderíamos dizer que o genitor de entre-nós longos era representado por AABB e o outro de entre-nós curtos por aabb. As plantas da F₁ teriam então por genótipo Aa Bb, significando que, para o carácter considerado — comprimento dos entre-nós do raquis — estes indivíduos eram intermediários, com 2,7 mm., como dissemos. Deduzir-se-ia assim que cada factor dominante deveria influir no alongamento dos entre-nós em $\frac{1}{4}$ de milímetro.

Estes exemplos são extremamente curiosos, e pela maneira como eles são habitualmente relatados fica-se com a ideia que há um grande fundo de verdade na explicação dos factores cumulativos. Demais a lista dos casos estudados é tão vasta, tanto em plantas como em animais, que não se pode contestar sem mais nem menos a valia das concepções originais. Com a aparente eloquência dos resultados, por um lado, e com a multiplicidade de casos em que eles se repetem, por outro, era lógico que os cientistas, interessados por essa expansão da doutrina mendeliana, aceitassem sem grandes dificuldades a verdade da doutrina.

Sem embargo há exemplos em que as coisas se não passam com a mesma regularidade. As descendências parecem fugir aos preceitos acima estabelecidos, as suas proporções são anormais, e com isso, a determinação do número de factores é problema particularmente difícil e arriscado.

Vimos que os genetistas tinham a noção que estes factores eram cumulativos nos seus efeitos e que estes se exerciam no mesmo sentido, com igual intensidade. Ora a experiência de muitos prova que há bastantes casos em que a acção desses factores não pode ser convergente e muito menos de igual intensidade.

Mas a complicação é maior ainda. Em muitas situações o número de factores — se fôsse verdadeira a hipótese dos factores modificadores — tinha de ser tão elevado que seria praticamente impossível obter

segundas descendências tão abundantes que se encontrassem as combinações homozigóticas extremas, quer elas fôsem dominantes, quer recessivas. Outras vezes os factores têm a sua acção prejudicada ou mesmo completamente inibida de se manifestar, pela coexistência de outros genes. Ainda em outras condições aparecem factores de esterilidade que impossibilitam as determinações acuradas das proporções na F_2 e assim, através delas, a determinação do número de factores abrangidos nesse fenómeno.

Há muito que se verificou que essa suposta idea dos factores igualmente cumulativos é errada. E todavia há que lhe reconhecer o mérito de enquadrar, dentro dos princípios mendelianos, tipos de hereditariedade que pareciam afastar-se deles e de simplificar questões cuja resolução parecia desde logo estar condenada a um longo adiamento.

Os livros textos de genética e os vários trabalhos de caracteres quantitativos encontram-se recheados de casos que atestam a dificuldade que se experimenta, por vezes, quando se estudam descendências da F_2 sujeitas a uma grande variabilidade.

Lindstrom analisou, por exemplo, um cruzamento de duas plantas de milho que diferiam em relação ao número de carreiras de bagos nas maçarocas. Uma dessas plantas, pertencente à variedade Golden Glów, tinha dezasseis carreiras, a outra apenas oito. Os indivíduos da F_1 apresentavam, como era de esperar, um número intermédio — as maçarocas tinham de-facto doze carreiras. A F_2 mostrava uma extrema variabilidade, apresentando maçarocas com números de carreiras oscilando entre oito e dezóito. Porém, entre cada trinta-e-duas plantas, uma era semelhante ao genitor das dezasseis, e outra à das oito carreiras.

Não é facilmente compreensível a proporção referida. Pode, evidentemente, atribuir-se a numerosas causas, mas resta apurar se essas interpretações seriam correctas. É possível que essas anomalias encontrem sua origem na dominância parcial, na esterilidade, em interacções que passam despercebidas, no simples ligamento factorial ou em variações cromosómicas.

Podiam citar-se mais exemplos para provar que o caso da hereditariedade quantitativa, posta de inicio com tanta clareza e tanta simplicidade, se não resolve com a ligeireza que se apontou. Crê-se, porém, que seria inútil, visto que a sua complexidade ficou já bem marcada.

4

Muitos problemas, embora tratados a comêço com certo grosseirismo, com o concurso de novas ideas e trabalhos, vão-se precisando, os seus contornos tornam-se compreensíveis, os erros corrigem-se e aquilo que de início era tôsko e confuso passa a ser claro e exacto. Sômente, com êsse aclaramento sacrifica-se frequentemente a simplificação inicial, e a doutrina, que de entrada era acessível a tôda a gente, passou a ser só de alguns, de quem tenha a preparação científica conveniente. Com a hipótese dos factores modificadores succedeu um pouco isto.

A principio era tudo muito simples, duma lógica transparente. Os vários escritores assentavam que os vários genes estão inter-relacionados, agindo aditivamente, pelos seus efeitos, na determinação do genotipo. Depois reconheceu-se, perante uma massa considerável de dados, fornecidos pelos melhoradores de plantas, que essa idea era demasiado simples para poder abranger todos os casos.

É evidente que a questão essencial consiste em determinar o número de factores que entram na revelação dum carácter. Muitas tentativas se têm feito para responder a essa questão. E, no entanto, é forçoso confessá-lo, dêsse esforço não se tirou recompensa apreciável.

Encontram-se, é certo, como vimos, na curta exposição que fizemos, alguns números aparentemente exactos. Mas notaremos que em todos êsses casos os números de factores eram extremamente baixos.

Há, de-facto, quem sustente que o número de genes nos caracteres quantitativos é relativamente baixo, entre dois e vinte. Entretanto, os genetistas da escola de Svalov — dum dos bérços da doutrina dos factores modificadores — são unânimes em afirmar que êsse número é pelo contrário muito elevado, entre cem e duzentos genes, para a maior parte dos caracteres quantitativos, em hibridações de tipos não afins. E é preciso notar que estes investigadores têm uma larga experiência em « melhoramento de plantas », absorvidos durante longos anos em trabalhos de criação de novas variedades.

Parece que a soma formidável de dados que estes accumularam, que não é contrabalançada por massa idêntica, de semelhante qualidade, do lado oposto — dos que crêem ser baixo o número dos genes modificadores — tem sufficiente eloquência para desde logo conquistar as opiniões imparciais.

Os estatísticos chamados a mostrar onde estava a razão inclinaram-se francamente para êste lado. Student, por exemplo, o famoso inves-

tigador, autor dos artigos célebres da revista *Biometrika*, que esconde sob semelhante pseudónimo o nome dum ilustre «melhorador de plantas», esse que pela primeira vez chamou as atenções dos agrónomos para a técnica dos ensaios científicos de campo, deu-se ao trabalho de calcular o número de genes que entravam num caso muito conhecido, de caracteres quantitativos: o da riqueza em óleo das plantas de milho, do genetista Richey. Ora, Student provou que em tal caso havia, pelo menos, duzentos factores responsáveis por esse carácter.

5

Entre os aspectos dos factores modificadores há que ter presente que, muitas vezes, existe um factor fundamental, bastante potente para executar uma dada acção, e que esta é ampliada, restringida ou modificada por outros factores secundários. Dir-se-ia que há como que diferença de valências entre os vários factores. Uns são potentes, outros mais discretos. Ora estes últimos, segundo toda a verosimilhança, devem existir em elevado número nos cromosomas, se dermos crédito à hipótese dos factores modificadores.

É preciso lembrar também que há casos em que um carácter é modificado, não porque intervenham factores modificadores de acréscimo insensível, mas porque aparecem outros, cuja acção é a bem dizer indirecta, por afectar caracteres diferentes, que por sua vez têm acção sobre os primeiros.

Se cruzarmos duas formas de trigos, por exemplo, de diverso comprimento do raquis, um com raquis curto, outro com êle longo, nos casos mais extremos, reconhecemos que êste carácter «comprimento do raquis» é afectado por outros caracteres, como a forma da espiga e a densidade.

Uma das maiores dificuldades com que se tem de lutar quando se estuda a hereditariedade de caracteres quantitativos, através de segundas gerações, de cruzamentos operados ádrede, entre individuos que apresentem os caracteres salientes, está na maneira, muitas vezes artificial, como se classificam as diversas classes. Todos que se têm aproximado destas questões saberão avaliar bem o que aqui se diz, lembrando-se das hesitações que colheram quando tiveram de arrumar individuos muito afins em classes contíguas. Nós, pela nossa parte, nos vários ensaios que temos procurado realizar, na apreciação de caracteres quantitativos, em *Drosóphila* e em trigo, confessamos que a distribuição por classes é, por vezes, extremamente arriscada,

podendo suceder que as cifras apuradas não correspondam a verdade.

Algumas vezes procura-se compensar as dificuldades na classificação, estabelecendo correlações entre os caracteres estudados e outros facilmente visíveis com os quais eles estejam «ligados». Mas de toda a maneira há que reconhecer que é sempre aleatória tal classificação e, por conseguinte, sempre perigosas as conclusões deduzidas de tais contagens, quando não há relações de *linkage* «claras» entre caracteres quantitativos e esses a que correntemente se denominam qualitativos. Ora, tais relações de ligamento são pouco conhecidas em plantas, conforme refere Wexelsen (1933).

Outra contrariedade, com que chocam os investigadores de factores modificadores, consiste no facto dos seus efeitos serem tão pequenos que eles são facilmente encobertos pelos da variação fluctuante.

Os trabalhos sobre caracteres quantitativos, nomeadamente sobre *estatura e peso*, que são, sem dúvida, os de maior interesse, tanto sob o ponto de vista especulativo como sob o ponto de vista utilitário, têm assentado quasi exclusivamente sobre a análise estatística das cifras. Por assim dizer, não houve progressos desde 1909, ano em que Nilsson-Ehle e East formularam, independentemente, as suas teorias, até ao ano de 1923, e isto tanto em relação a ideias novas, de concepção sobre tal hereditariedade, como sob o ângulo em que se há de ver a criação de novas técnicas experimentais ou da modificação das já existentes. Foi o investigador norte-americano Sax (1923) quem, pela primeira vez, alargou o horizonte, em que os cientistas pareciam confinar os seus trabalhos de hereditariedade quantitativa, apresentando resultados de experiências genéticas, efectuadas com o intuito de determinar as associações de diferenças de estatura, com o tipo e coloração da pigmentação, em *Phaseolus vulgaris*.

Depois deste estudo muitos outros surgiram, estabelecendo relações de ligamento factorial, de *linkage*, entre caracteres qualitativos e quantitativos.

As opiniões divergem quanto à maneira como os diversos factores intervêm cumulativamente na representação dum carácter quantitativo. Dum modo geral, pode dizer-se que há duas correntes de opinião distintas: uma considera os factores aditivos, contribuindo cada um para dada expressão do carácter, não obstante não lhes confira a igualdade de intensidade dos efeitos; outra, vê os factores como interaccionando-se

de modo que cada gene está dependente da natureza e número dos genes presentes, responsáveis pelo carácter considerado.

Não há dúvida que algumas investigações têm apoiado a primeira concepção, como outras apoiam a segunda. Wexelsen, por exemplo (1933), estudando caracteres quantitativos da cevada, como os que já referimos, deu a confirmação para os casos estudados da primeira sugestão. Mesmo, ainda há pouco, Smith (1937), ao estudar populações de «*Nicotiana Langsdorffii* X *N. Sanderae*», confirmou essa idea, notando que os genes considerados, relativos às dimensões da corola, se comportaram como actuando cumulativamente sem serem interaccionados com os genes da coloração.

Pelo contrário, Rasmussen (1933), fundamentado em o largo trabalho genético da Estação Experimental de Svalov, como já aludimos, afirma que «*the effect of each factor on the genotype is dependent on all the other factors present, the visible effect of a certain factor being smaller the greater the number of factors acting in the same direction*». Ainda o mesmo cientista, em 1935, ao relatar resultados de cruzamentos efectuados, para estudar a hereditariedade do comprimento dos entrenós e do período da floração em *Pisum sativum*, deu mais uma confirmação à sua hipótese.

Qualquer das explicações ou sugestões merece o nosso interesse. Mas, em face de outros exemplos nossos conhecidos, das nossas experiências, da extrema dificuldade sentida no estabelecimento de classes bem marcadas, que pudessem ser interpretadas por combinações génicas precisas, colhe-se a impressão de que há outros aspectos que ainda não foram revelados. Até agora têm-se visto os factores modificadores com efeitos aditivos ou interaccionando-se. Ora parece-nos que têm de ser vistos, ainda nas suas relações com outros genes responsáveis por outros caracteres quantitativos e, sobretudo, na maneira como são influenciados por certos factores fisiológicos.

Com efeito, um carácter quantitativo como a estatura não é só influenciado por genes modificadores dum factor fundamental da estatura, mas por outros genes, que, modificando ou agindo sobre caracteres fisiológicos, vêm alterar a expressão dos que queríamos estudar isoladamente. Compreende-se, por exemplo, que se um individuo herdar factores de fraco desenvolvimento radicular, não poderá absorver os nutrientes na quantidade bastante; e, muito embora possa herdar factores duma elevada estatura, nunca chegará a ter esse carácter com a expressão que lhe permitia a sua combinação génica.

Pelo que acabamos de dizer, colhe-se a impressão que a hipótese

dos factores múltiplos, na interpretação da hereditariedade quantitativa, exige novas contribuições, mais amplas, apoiadas em experimentações rigorosas e, sobretudo, com um sentido mais crítico, de modo a poder-se determinar quais devem ser as suas alterações, ou se ela tem ou não razão de existir entre as doutrinas genéticas da actualidade.

BIBLIOGRAFIA

- EAST, E. M., 1913. *Bot. Gaz.*, 55: 177-188.
- GREEN, C. V., 1931. *Amer. Natur.*, 65: 502-511.
1933. *Amer. Natur.*, 67: 377-380.
- KOLLER, CH. P., 1932. *Jour. Genet.*, 26: 215-229.
- LINDSTROM, E. W., 1926. *Res. Bull., Iowa State Coll. Agric.*, 142: 250-288.
- NILSSON-EHLE, H., 1909. *Lunds Univ. Arsskrift n. F. Avd. 2.*
- RASMUSSEN, J., 1927. *Hereditas*, 10: 1-152.
1933. *Hereditas*, 18: 245-261.
1935. *Hereditas*, 20: 161-180.
- RICHEY, F. D., and SPRAGUE, G. F., 1931. *USDA Tech. Bull.* 267.
- SAX, K., 1923. *Genetics*, 8: 552-560.
- SMITH, H. H., 1937. *Genetics*, 22: 361-375.
- WARREN, D. C., 1924. *Genetics*, 9: 41-69.
- WEXELSEN, H., 1933. *Hereditas*, 17: 323-341.
1934. *Hereditas*, 18: 307-348.