

10. Franco SCANGA. — Sul modo di riproduzione della *pasteurella pestis*.

Riassunto. — L'A., dopo una sommaria esposizione dei vari tipi di riproduzione cellulare (riproduzione sessuata, riproduzione mediante scissione semplice, mediante gonidi, mediante ramificazione, mediante spore e mediante gemmazione) riporta alcune osservazioni compiute, servendosi del microscopio elettronico, sul meccanismo di riproduzione della *Pasteurella pestis*. Questo microrganismo, del quale è già noto il marcato pleomorfismo, dimostra anche un complesso modo di riproduzione.

Accanto alla scissione semplice è stato osservato un meccanismo di riproduzione mediante scissione atipica e mediante la formazione di piccoli elementi rotondeggianti, coccoidi, riportabili, verosimilmente, a delle vere e proprie gemme. Numerose fotografie elettroniche documentano sufficientemente tale affermazione.

Résumé. — L'Auteur, après une exposition sommaire des différents types de reproduction cellulaire (reproduction sexuée, reproduction par scission simple, au moyen de gonidies, par ramification, au moyen de spores et par gemmation), relate le résultat de quelques observations qu'il a faites, se servant du microscope électronique, sur le mécanisme de reproduction de *Pasteurella pestis*. Ce microrganisme, dont le pléomorphisme marqué est déjà connu, montre aussi une manière de reproduction complexe.

A côté de la scission simple, il a été observé un mécanisme de reproduction par scission atypique et par la formation de petits éléments, de forme plus ou moins arrondie, semblables à des cocci, qu'on peut ramener, vraisemblablement, à des véritables gemmes. De nombreuses photos électroniques documentent suffisamment cette affirmation.

Summary. — After a brief survey of the various types of cell reproduction (sexual, simple scission, gonidiums, ramification, spora, buds), the Author reports on some observations he has made concerning the reproductions of *Pasteurella pestis* by means of electronic microscope. This microorganism, already noted for its marked pleomorphism, displays also a complex method of reproduction.

Side by side with the simple scission he observed also reproduction through atypic scission and through the formation of small rounded elements, coccoids, comparable probably to buds true and proper. Numerous electronic photographs document illustrate amply this statement.

Zusammenfassung. — Nach einer zusammenfassenden Übersicht der verschiedenen Reproduktionsweisen der Zellen (digene, monogene Fortpflanzung durch einfache Teilung. Sprossung, Stockbildung und Keimbildung) wird über einige Beobachtungen des Fortpflanzungsmechanismus der *Pasteurella pestis* im Elektronen-Mikroskop berichtet. Dieser Mikroorganismus, dessen ausgesprochener Pleomorphismus bekannt ist, weist auch eine komplexe Fortpflanzungsweise auf.

Neben einer einfachen Teilung wurde auch ein Fortpflanzungsmechanismus durch atypische Teilung und unter Bildung von kleinen rundlichen Elementen beobachtet, die wahrscheinlich auf wirkliche Keimbildungen zurückzuführen sind. Zahlreiche elektronische Aufnahmen veranschaulichen und bestätigen diese Annahme.

La questione se la cellula batterica si riproduca unicamente per scissione semplice o mediante processi riproduttivi più complessi è sub iudice. Sarebbe troppo lungo riportare anche sommariamente tutta la letteratura esistente su tale argomento; basterà solo ricordare, per chi desiderasse conoscere maggiori particolari, che nel 1921 LOOHNIS ⁽¹⁾ ha passato in rassegna la maggior parte delle osservazioni al riguardo, incominciando dall'inizio dell'era batteriologica, fino al 1916, e successivamente KLIENEGER ⁽²⁾ ha riferito tutte le osservazioni fatte fino al 1930.

In genere in tutti i lavori esistenti, se pure si è concordi nell'affermare che la riproduzione per scissione semplice è il mezzo più comune di moltiplicazione batterica, non mancano tuttavia dimostrazioni, sia pure relativamente non frequenti e non sempre esenti da critica, tendenti ad ammettere per qualche specie batterica un meccanismo di riproduzione più complesso. Noi passeremo in rassegna solo le più importanti ipotesi formulate al riguardo, descrivendo quindi, con l'ausilio di una ampia documentazione fotografica, i risultati delle nostre ricerche sul modo di riproduzione osservato nella *Pasteurella pestis*.

1) *Riproduzione sessuata*: l'ipotesi che i batteri possano riprodursi per via sessuata trova tuttora diversi sostenitori; secondo alcuni, anzi, tale ciclo di vita sarebbe una caratteristica naturale di tutte le specie batteriche, e la moltiplicazione per scissione binaria, che si osserva generalmente nelle culture giovani ed in condizioni normali di crescita, non rappresenterebbe che una semplice fase del complesso ciclo di vita ⁽³⁾.

LEDERBERGER e TATUM ⁽⁴⁾ sarebbero arrivati, mediante prove indirette, genetiche, a provare l'esistenza di una sessualità occasionale nei batteri.

BOIVIN e coll. (5-6) sono andati anche oltre, affermando che lo stato abituale dei batteri corrisponderebbe ad una fase aploide, ad un solo cromosoma che si moltiplicherebbe attivamente per divisione asessuata; in determinate condizioni potrebbe però prodursi una coniugazione, che condurrebbe ad una forma diploide a due cromosomi, del tutto transitoria, poichè essa non tarderebbe ad entrare in meiosi e a ridonare una forma aploide. SCHAUDINN (7-8) e successivamente DOBELL (9-10) hanno sostenuto, nel processo di riproduzione del *B. butschlii*, la teoria della coniugazione autogamica; ad identica conclusione sono anche pervenuti BADIAN (11-12) ed ALLAN (13). POTHOFF (14), LOOHNIS (15-16), MELLON (17), STOUGHTON (18) e NYBERG (19) sono invece sostenitori della teoria isogamica. Accanto a questi due modi primitivi di riproduzione sessuata (autogamica e isogamica), alcuni AA. (20), in verità pochi, prospettano anche la possibilità di una coniugazione eterogamica. Se però i batteri si riproducessero sessualmente, fa osservare LEWIS (21-22), dovrebbe essere possibile incrociare culture e specie vicine e determinare il loro comportamento genetico; non vi sono invece molti argomenti a sostegno della teoria che sopravvengono ibridi fra i batteri. E d'altra parte anche le ricerche di ALQUIST (23), di NYBERG (19), MELLON (17) di SHERMAN e WING (20) e dello stesso DIENES (24-25) non costituiscono una prova decisiva ed esente da osservazioni critiche.

2) *Riproduzione mediante scissione semplice*: indiscutibilmente il meccanismo più comune di riproduzione della cellula batterica è, in condizioni ottimali di cultura, la scissione semplice, vale a dire che ogni cellula si divide approssimativamente in due parti uguali. Nei bacilli e negli spirilli la divisione cellulare avviene ad angolo retto, con l'asse lungo della cellula; i cocci invece si dividono in uno, due o tre punti, o per piani successivamente perpendicolari, dando così origine a caratteristici raggruppamenti a catene, o a masse irregolari o a pacchetti cubici. Generalmente il processo di divisione vero e proprio è preceduto da una modificazione morfologica della cellula: nei bacilli e negli spirilli si osserva un aumento di volume ed un allungamento del corpo cellulare; nei cocci queste modificazioni sono meno appariscenti ed abitualmente consistono in alterazioni della forma sferica, con leggero allungamento di uno dei due diametri.

La descrizione particolareggiata del processo di divisione della cellula batterica è stata compiuta da diversi AA.; ma se si escludono le ipotesi formulate da MIGULA (27) e SCHAUDINN (7-8), entrambi ai principi del secolo, le teorie che attualmente risultano più affermate sono quelle di BISSET (20-28-29-30 e 31) e di KNAYS (32-33) ai cui lavori noi rimandiamo per maggiori particolari.

3) *Riproduzione per ramificazione*: la ramificazione è un mezzo di riproduzione degli streptomiceti (cellule allungate portanti permanentemente delle ramificazioni); nei batteri la ramificazione è solo occasionale e la cellula individuale è solo raramente e comunque mai permanentemente ramificata (²⁰). In alcune specie bacillari e particolarmente nel *C. diphtheriae* è stata spesso descritta una ramificazione rudimentale (³). Ramificazioni vere e proprie sono state descritte in un ceppo aviario di *Myc. tuberculosis*; molto più rare sarebbero invece nella varietà umana di bacillo tubercolare dove sembra che si debba piuttosto parlare di strutture più complesse a Y.

Anche nel gruppo tifo-colì sono state osservate delle forme ad Y, nelle quali il processo di moltiplicazione avveniva per allungamento e scissione di tutte e tre le estremità della Y. Spesso, se si usano comuni colorazioni, masse di bacilli aderenti fra loro possono dare l'apparenza di ramificazioni, mentre con la tecnica della colorazione della membrana cellulare, si notano al massimo delle escrescenze o delle gemme (false ramificazioni). In genere si osserva che le ramificazioni si formano quando il normale sviluppo è ostacolato dalla adesione di bacilli confinanti.

4) *Riproduzione mediante gonidi*: alcune cellule batteriche contengono nel loro interno formazioni granulari molto piccole e di forma generalmente sferica (da ¹ a ⁶), che sarebbero dei veri e propri corpi riproduttivi intracellulari (gonidi): questi, liberatisi per rottura, dalla cellula madre, sarebbero capaci di sviluppare nuove cellule tipiche e sarebbero, in determinate circostanze, anche filtrabili.

Fra i principali sostenitori di tale meccanismo di riproduzione cellulare ricordiamo OESTERLE (³⁴), THORNTON (³⁵), HADLEY (³⁶) e MORK (³⁷). I batteri nei quali sarebbe stato dimostrato questo tipo di riproduzione sono diversi; anche nei micobatteri i granuli di Much sono stati interpretati da alcuni AA. come formazioni gonidiali filtrabili e vitali. E' però da rilevare che spesso tale tipo di riproduzione è stato osservato in molte culture, che sovente avevano subito un notevole grado di essiccamento (³). HADLEY (³⁶) cerca di mettere in relazione tale tipo di riproduzione con il fenomeno della dissociazione batterica.

La teoria gonidiale trova però numerosi oppositori i quali sostengono: 1) la possibilità di riproduzione nel filtrato non è una prova decisiva, nè, d'altra parte, è sempre possibile dimostrare la filtrabilità di tali formazioni gonidiali; 2) le formazioni interpretate come gonidi possono essere benissimo inclusioni endocellulari, come granuli di volutina o corpuscoli di grasso, o addirittura prodotti di degenerazione della cellula (²⁰⁻²¹). Tali obiezioni rendono pertanto molto dubbia questa teoria.

5) *Riproduzione mediante spore*: secondo HENRICI ⁽³⁸⁾ le spore non hanno funzione riproduttiva, esse cioè rappresentano uno stadio di riposo della cellula. ZINSSER ⁽³⁹⁾ e LEWIS ⁽²¹⁾ attribuiscono invece alla spora un significato nel ciclo vitale della cellula, molto più grande che non la produzione di una forma di resistenza: si tratterebbe cioè di vere e proprie strutture riproduttive. Secondo ARNAUDI ⁽⁴⁰⁾ la sporificazione è da considerare come un mezzo di riproduzione vero e proprio, *che tende a mantenere la specie microbica nel tempo*, mentre la riproduzione per scissione può essere considerata come *una propagazione nello spazio*.

Attualmente è da ritenere che si hanno pochi motivi per considerare la spora come parte integrante di un ciclo di vita riproduttivo, anzitutto perchè la formazione della spora avviene quando per cause ambientali varie i processi metabolici vitali della cellula vengono rallentati, modificati, ostacolati nel loro normale andamento. Pertanto il processo riproduttivo che, geneticamente si verifica nella fase di maggiore attività cellulare, in questo caso si espleterebbe quando tali attività per motivi vari, sono portati al di sotto del loro livello normale. In secondo luogo, dato che di norma ogni bacillo forma una sola spora, è ovvio, fa osservare PUNTONI ⁽⁴¹⁾, che la sporificazione non può essere considerata come un vero processo di moltiplicazione: ha invece il carattere di un processo di conservazione.

6) *Riproduzione mediante gemmazione*: per gemmazione si intende la formazione di una protuberanza alla superficie della cellula madre, come una gemma, la quale aumenta gradatamente di volume fino a che, raggiunta una certa grandezza, si stacca dalla cellula madre formando così un nuovo individuo. LINDEGREEN ⁽⁴²⁾ distingue una gemmazione laterale ed una terminale, a seconda del punto in cui inizia la formazione della gemma.

La gemmazione è una maniera caratteristica di riproduzione degli ifomiceti; è però certo che in determinate condizioni tale processo di riproduzione si può anche riscontrare in alcune forme batteriche. STOUGHTON ⁽¹⁸⁾ nel descrivere la morfologia del *Bact. malvacearum*, microrganismo che produce una malattia nella pianta del cotone riferisce di avere osservato la formazione, per gemmazione, sulla superficie del bacillo, *di corpi a somiglianza di cocci*, che in seguito si sviluppano in bacilli ⁽³⁾. HESSELBROCK e FOSHAY ⁽⁴³⁾ hanno osservato che il *B. tularensis*, oltre che per scissione semplice, può anche moltiplicarsi per gemmazione (riproduzione « polygenethodic »). Anche BABUDIERI ⁽⁴⁴⁾ in un organismo ovoidale inquinante una cultura di *Leptospira canicola*, ha rilevato un processo di moltiplicazione per gemmazione. SMITH, MUDD e HILLIER ⁽⁴⁵⁻⁴⁶⁻⁴⁷⁾ hanno, a varie riprese, descritto un metodo di riproduzione cellulare mediante la formazione di lar-

ghi corpi rotondi, dai quali si originano più cellule figlie: alla superficie della cellula batterica, nella sua parte di mezzo od agli estremi, il citoplasma si spinge al di fuori in due o tre punti dando luogo alla formazione di corpi rotondi *i quali successivamente crescono staccandosi dalla cellula* (⁴⁸).

Anche per il gruppo delle spirochete è stata avanzata la possibilità di riproduzione mediante gemmazione. E' stata infatti osservata la presenza di corpicciuoli rotondi, disposti lungo il corpo cellulare od a un estremo, intimamente collegati con esso o liberi nel mezzo culturale, interpretati appunto come unità germinative. La loro costante ricorrenza nelle culture in sviluppo e la possibilità di ottenere dalla semplice cultura di questi corpicciuoli il normale sviluppo delle spirochete, avvalorerebbe l'ipotesi di una possibilità di riproduzione per gemmazione.

* * *

Ma se per motivi di esposizione e di chiarezza abbiamo fatto questa schematica suddivisione dei vari modi di moltiplicazione della cellula batterica, risulta spesso non solo che uno stesso germe può mostrare contemporaneamente diverse maniere di riprodursi (⁴³⁻⁴⁷⁻⁴⁹), ma anche che vi sono modi di moltiplicazione che chiameremo « di passaggio », in cui cioè non è chiaramente e nettamente dimostrabile un determinato tipo di riproduzione.

Ed appunto, studiando il meccanismo di riproduzione della *Pasteurella pestis*, noi abbiamo osservato un modo di riproduzione piuttosto complesso. Le ricerche su questo germe sono state compiute mediante osservazione al microscopio elettronico, secondo la tecnica e le modalità da noi esposte in precedenti lavori (⁵⁰⁻⁵¹⁻⁵²⁻⁵³). Il bacillo è stato coltivato in terreno nutritivo liquido a 24° C e osservato sistematicamente ogni 24-48 e 72 h. Il ceppo è di provenienza della collezione del nostro Istituto ed è stato isolato in un recente focolaio epidemico in Italia.

Nelle figg. 1-2 e 3 noi osserviamo il tipo usuale di scissione binaria, che si verifica nella parte centrale del corpo bacillare (⁵⁴). In queste figure il processo di divisione è rappresentato in tre stadi differenti: stadio iniziale nella fig. 1, in cui nella parte centrale del bacillo si rileva un restringimento del corpo cellulare, come una strozzatura, che però è ancora di limitate proporzioni; nella fig. 2 questo restringimento è ancora più accentuato, finchè nella figura 3 i due elementi appaiono quasi interamente separati.

Ma accanto a questo usuale tipo di scissione per divisione centrale, si rileva un processo di divisione che chiameremo atipico, perchè il restringimento del corpo bacillare non compare al centro, ma ad un estremo dell'elemento cellulare. Le figure 4 e 5 mostrano un chiaro esempio di tale divi-

sione atipica. In alcuni casi uno stesso elemento bacillare mostra contemporaneamente i due tipi di divisione (fig. 6), cioè l'inizio della divisione appare sia nella parte centrale (divisione tipica), sia ad un estremo del corpo bacillare (divisione atipica). Talvolta il restringimento terminale può osservarsi ad entrambi gli estremi del corpo bacillare (fig. 7).

Seguendo il successivo evolvere di questo atipico processo di divisione, noi osserviamo che l'elemento terminale neoformato tende ad un progressivo distacco dal corpo bacillare da cui si origina, acquistando in maniera sempre più chiara e netta l'aspetto di un corpicciuolo rotondeggiante, coccoidale, con un'entità morfologica a sè stante. Nella fig. 8 è visibile uno di questi corpicciuoli situato ad un estremo del corpo bacillare, avente un diametro leggermente inferiore a quello del bacillo da cui si origina, dal quale sembra essere quasi completamente separato. Nelle figg. 9 e 10 la separazione fra i due elementi appare netta ed evidente.

Questi elementi coccoidi staccatisi dal corpo cellulare aumentano progressivamente di dimensioni, pur conservando, per lo meno all'inizio, una forma rotondeggiante (fig. 11); nella figura 12 si vedono riuniti insieme quattro di questi corpicciuoli, di differente grandezza. Nella figura 13 sono visibili: un elemento bacillare che mostra il tipico processo di divisione binaria, ed altri due elementi che mostrano il processo di divisione atipico ed in cui i corpicciuoli neoformati appaiono di dimensioni differenti.

Ma, se finora queste nostre osservazioni microscopiche ci hanno sempre fatto pensare ad una semplice atipia del processo di scissione binaria, le successive figure mostrano invece un modo di riproduzione che a noi è sembrato del tutto differente.

Nelle figure 14-15-16-17 si osservano infatti alcuni elementi bacillari che presentano ad *uno degli estremi* un corpicciuolo di dimensioni talvolta piccolissime, il quale, pur così piccolo, appare già quasi interamente separato dal corpo bacillare; tale separazione è soprattutto evidente nelle figure 16 e 17, nelle quali si ha l'impressione che il corpicciuolo stia semplicemente accostato al corpo bacillare, senza più alcuna connessione con il bacillo da cui si origina. Interessanti le figure 14 e 16 perchè mostrano uno stesso elemento bacillare con un inizio di divisione binaria normale, mentre che una delle due cellule figlie mostra già il caratteristico corpicciuolo.

Ma oltre che in posizione terminale questi corpicciuoli sono stati da noi ritrovati anche *lateralmente al corpo bacillare* (fig. 18 e 19). Queste osservazioni noi pensiamo che ci debbano autorizzare ad ammettere che non si tratti più soltanto di un semplice processo di scissione atipica, ma che questi corpicciuoli debbano essere interpretati come delle vere e proprie gemmazioni. E del resto, come abbiamo precedentemente visto, la possibilità

che uno stesso germe possa contemporaneamente riprodursi mediante vari tipi di riproduzione è stato osservato da molti altri AA. per altri germi.

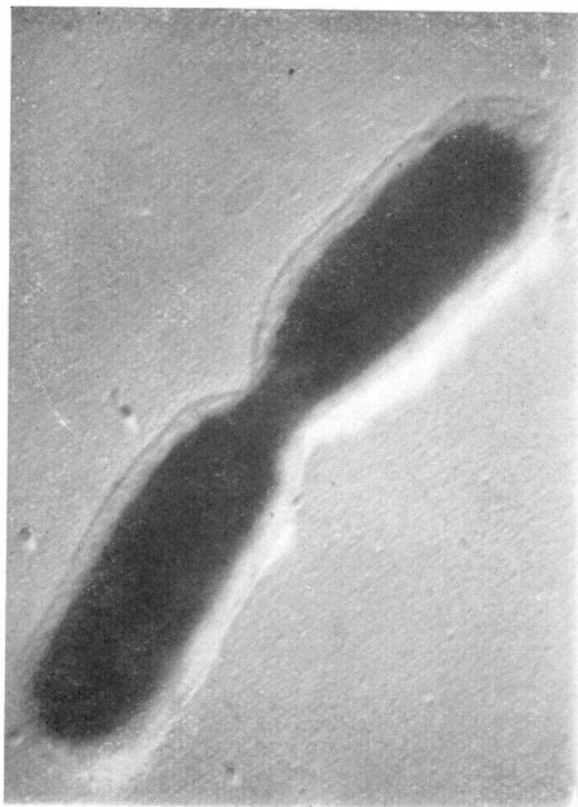
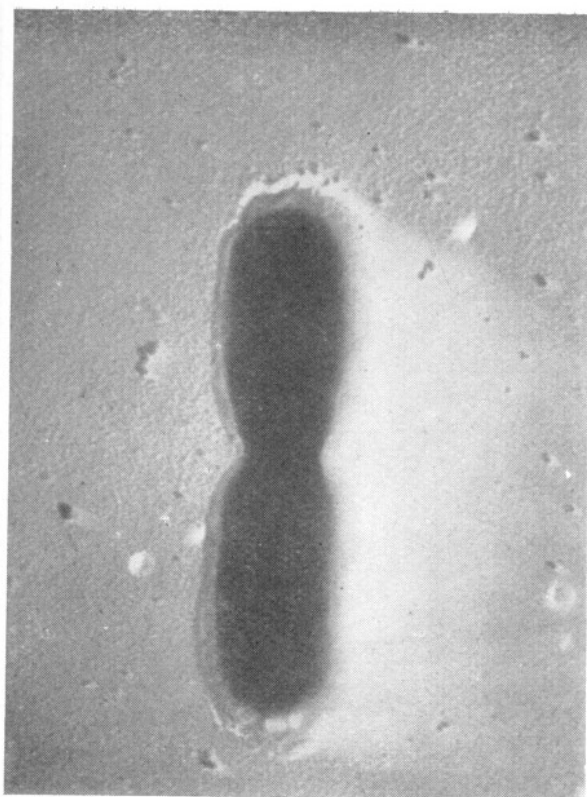
Nè è da pensare che le formazioni coccoidi riscontrate accanto alle normali forme bacillari e da noi interpretate come appartenenti ad un particolare ciclo di sviluppo, siano invece dovute alla presenza di un microrganismo associato in simbiosi, sul tipo di quelli osservati dalla KLIENEBERGER (2) in simbiosi con lo *Streptobacillus moniliformis*. Nella nostra documentazione fotografica è possibile seguire diversi momenti del ciclo formativo di tali elementi.

Ugualmente differente dal nostro è il reperto di DIENES (49) nel *Proteus vulgaris*: i corpi osservati da questo A. non sono prodotti dalle forme bacillari vere e proprie, ma solo da filamenti lunghi mediante un processo che è stato descritto sotto il nome di plasmoptisi.

Le figure 20-21-22 mostrano che i corpi da noi osservati possono talvolta essi stessi dividersi mediante un processo di scissione semplice, come se fossero dei cocci; in qualche caso la divisione interviene fra due elementi quasi di uguale grandezza (fig. 20); talvolta invece i due corpicciuoli appaiono di dimensioni differenti, come se si trattasse di divisioni che si susseguono (divisioni successive). Lo stesso elemento bacillare può presentare talvolta da due (fig. 23) a quattro (fig. 24) elementi coccoidi.

Nonostante le dimensioni estremamente piccole di questi corpicciuoli ($> 0,3 \mu$) tutti i nostri tentativi di coltivazione del filtrato sono però riusciti infruttuosi. Nè questo è da meravigliare, poichè è risaputo che nel processo di filtrazione entrano in gioco oltre alle dimensioni del materiale da filtrare, molti altri fattori.

In base a queste considerazioni pensiamo che la *Pasteurella pestis*, la quale, come è noto, presenta un aspetto morfologico così variato, riveli ugualmente un processo di riproduzione piuttosto complesso: scissione semplice tipica in alcuni casi, scissione atipica in altri e, sovente, un tipo di riproduzione mediante la formazione di piccoli elementi rotondeggianti, coccoidi, che all'osservazione microscopica risultano occupare una posizione terminale o laterale rispetto al corpo cellulare da cui si originano. Tutto induce a ritenere che in tali casi non si possa più parlare di una semplice divisione atipica, come vorrebbe KNAYSI, ma di un processo di divisione per gemmazione, come del resto è stato ammesso da altri AA. per diverse specie batteriche.



Figg. 1-2. - *Pasteurella pestis*: si osserva il tipo normale di scissione binaria ($\times 20.000$).

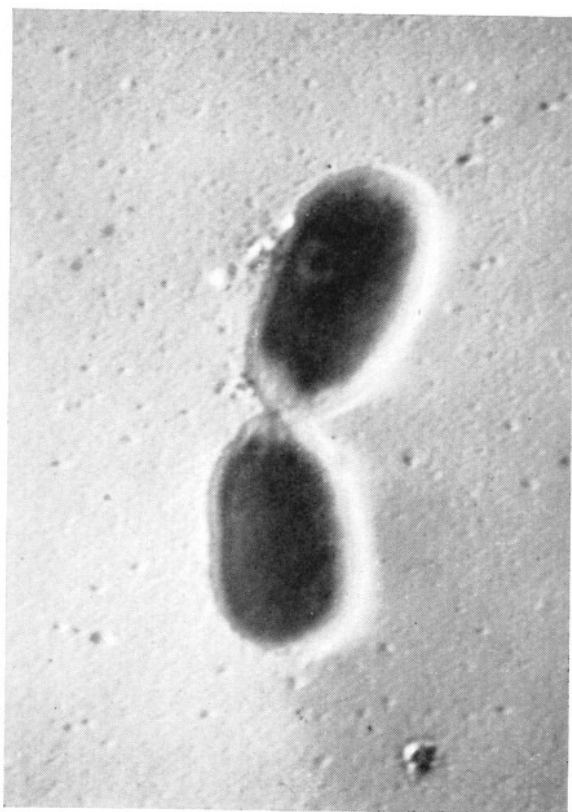


Fig. 3. - Il processo di divisione è quasi ultimato: le due cellule batteriche sono prossime a separarsi.

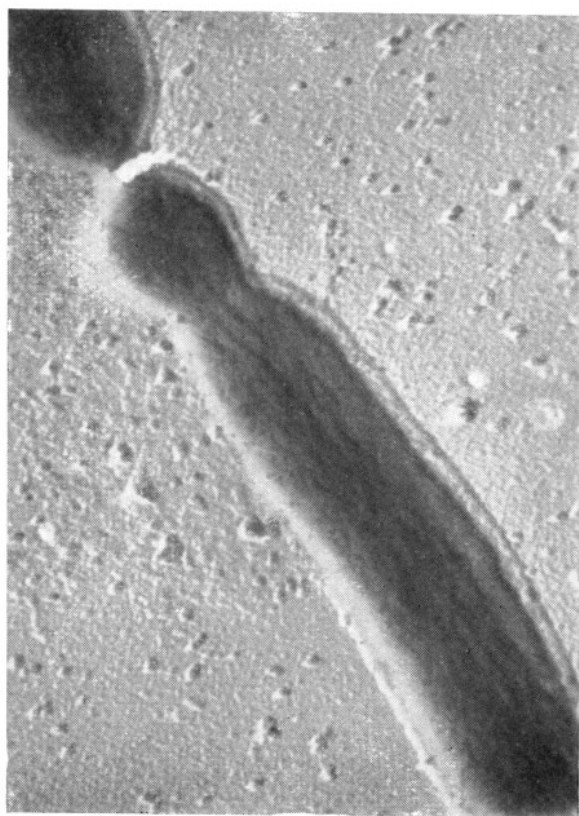


Fig. 4. - Divisione atipica: anzichè in posizione centrale il restringimento del corpo cellulare è terminale.

Scanned by *Digitization Unit 1: Period*

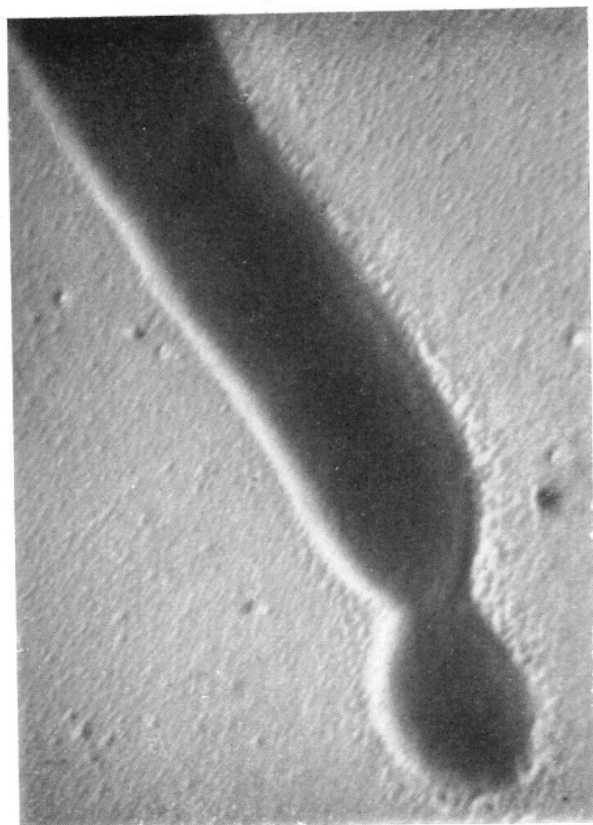


Fig. 5. - Fase più avanzata del processo di divisione atipico.



Fig. 6. - Uno stesso elemento bacillare mostra contemporaneamente la divisione tipica centrale e quella atipica, terminale.

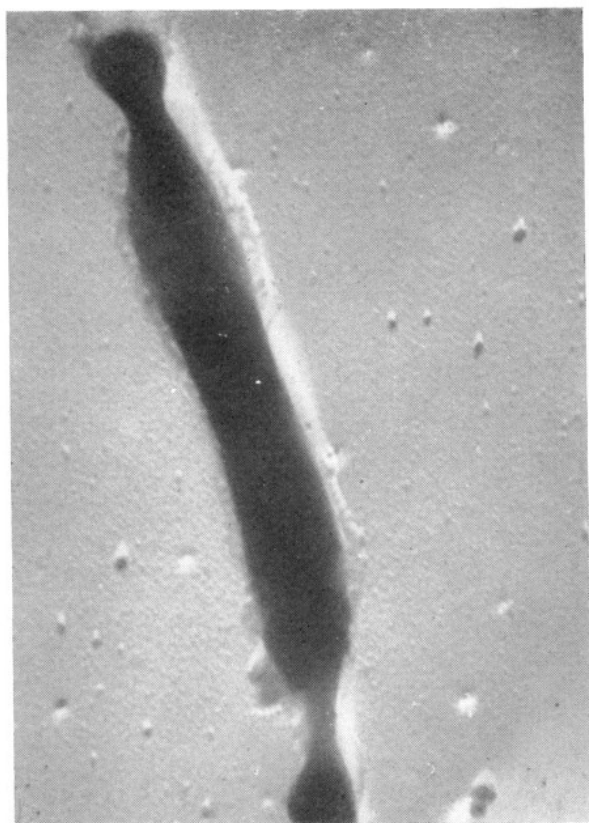


Fig. 7. - Il restringimento terminale si presenta ad entrambi gli estremi del corpo bacillare.

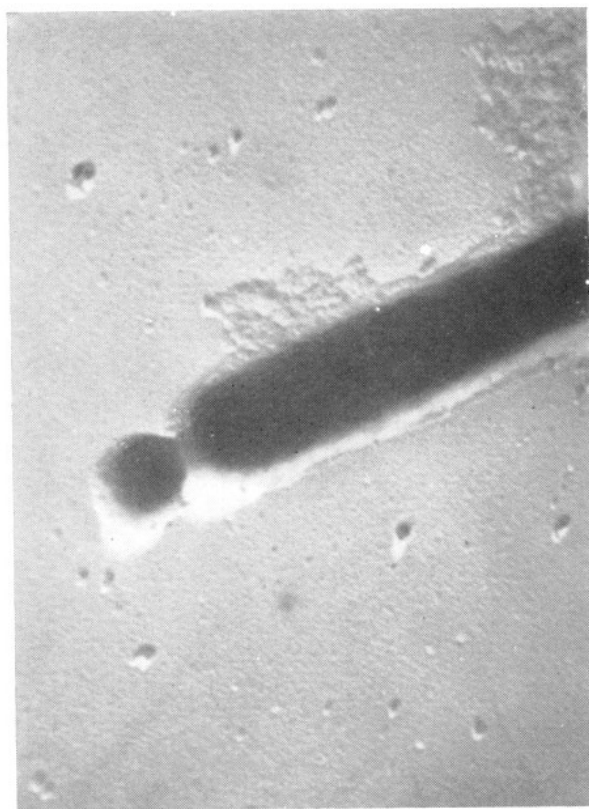
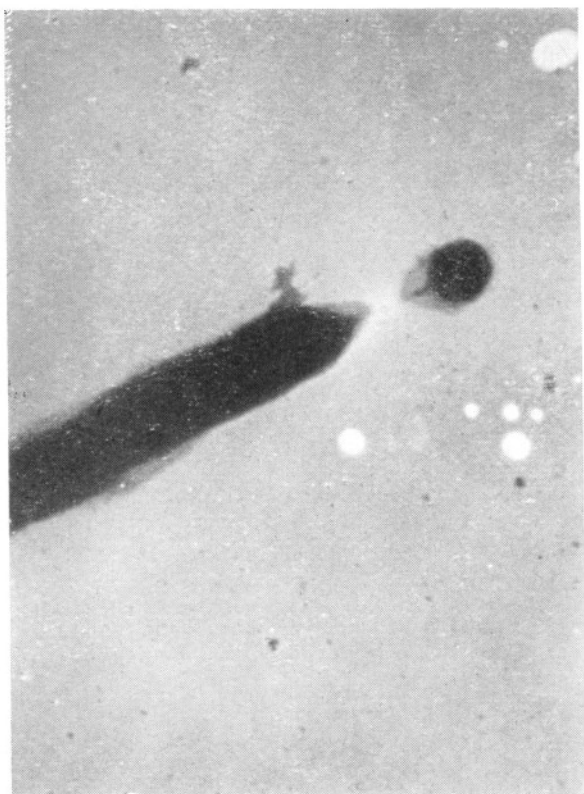


Fig. 8. - Formazione coccoide situata ad un estremo del bacillo, dal quale appare quasi completamente separata.



Figg. 9-10. - Formazioni coccoidi nettamente separate dal corpo bacillare.

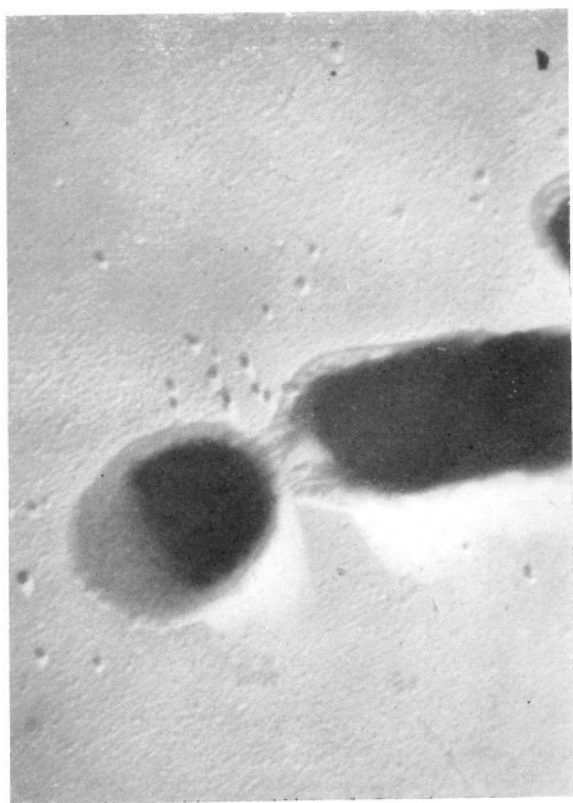


Fig. 11. - Si osserva un corpicciuolo in fase di progressivo sviluppo.

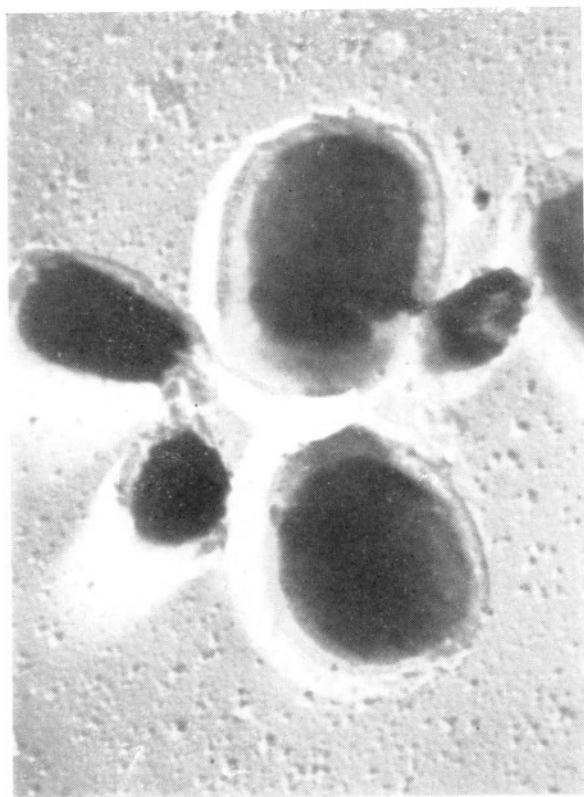


Fig. 12. - Formazioni coccoidi di differenti dimensioni.



Fig. 13.

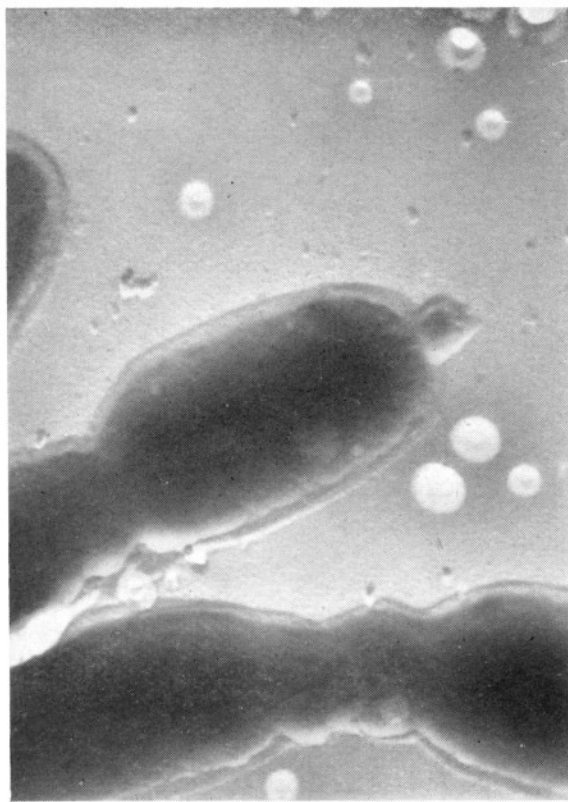


Fig. 14.

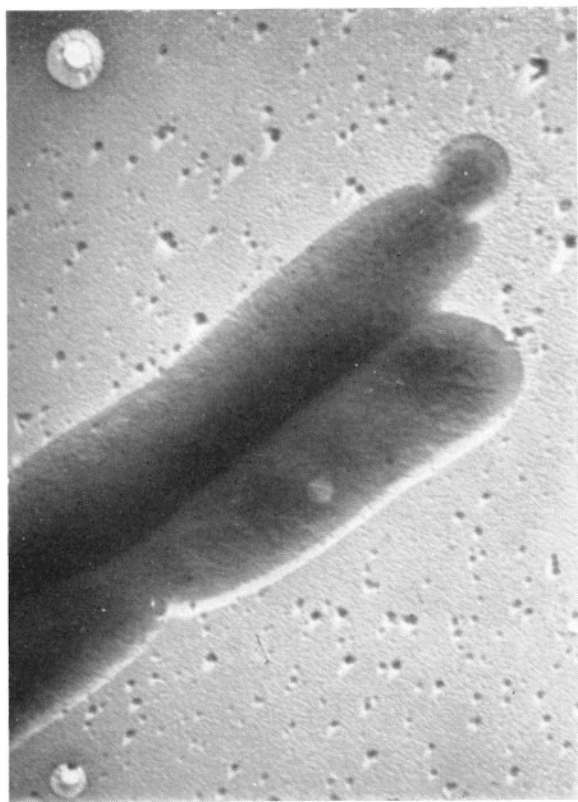


Fig. 15.



Fig. 16.

Fig. 13. - Accanto ad un elemento bacillare, che mostra il tipico processo di divisione binaria, si osservano due elementi in differente stadio di divisione atipica.

Figg. 14-15-16. - Si osservano, agli estremi dei corpi bacillari, delle formazioni piccolissime, rotonde, che talvolta appaiono quasi separate dal bacillo.

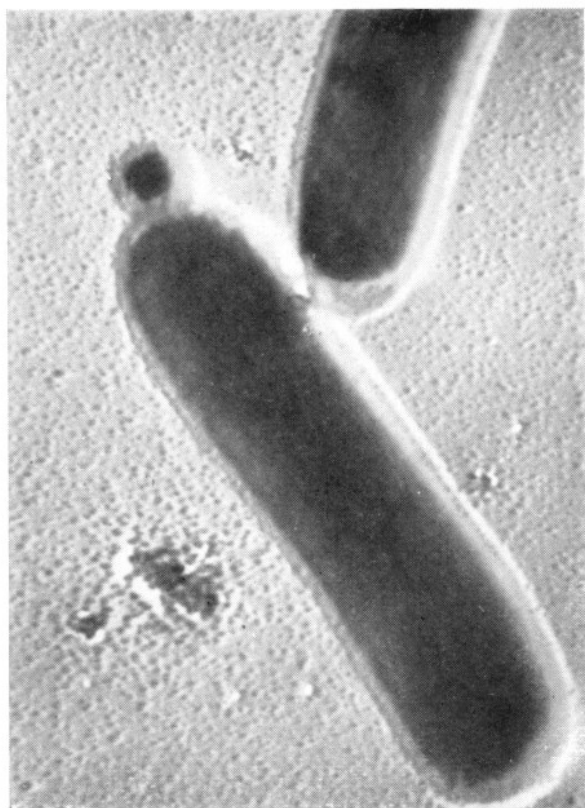


Fig. 17.

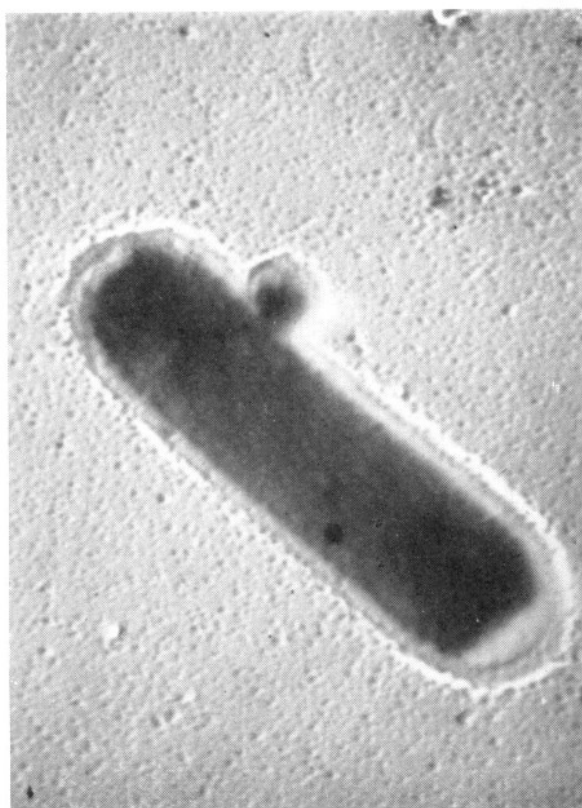


Fig. 18.



Fig. 19.

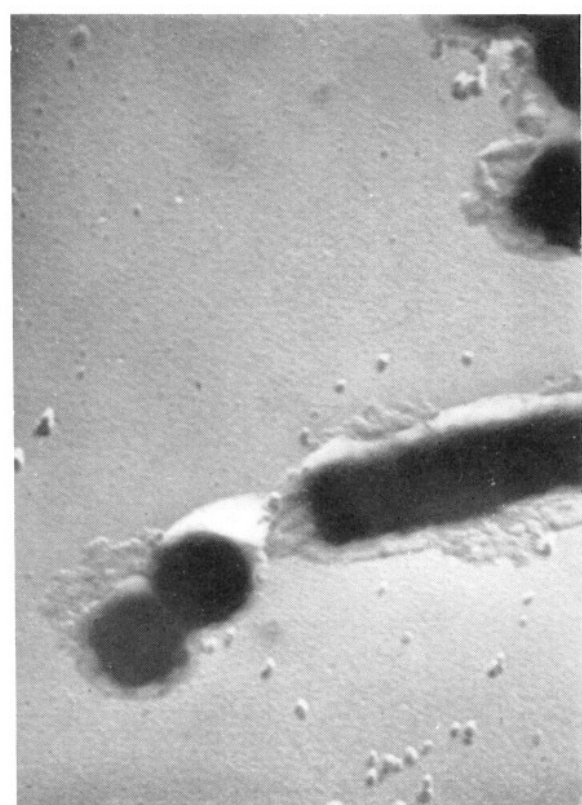
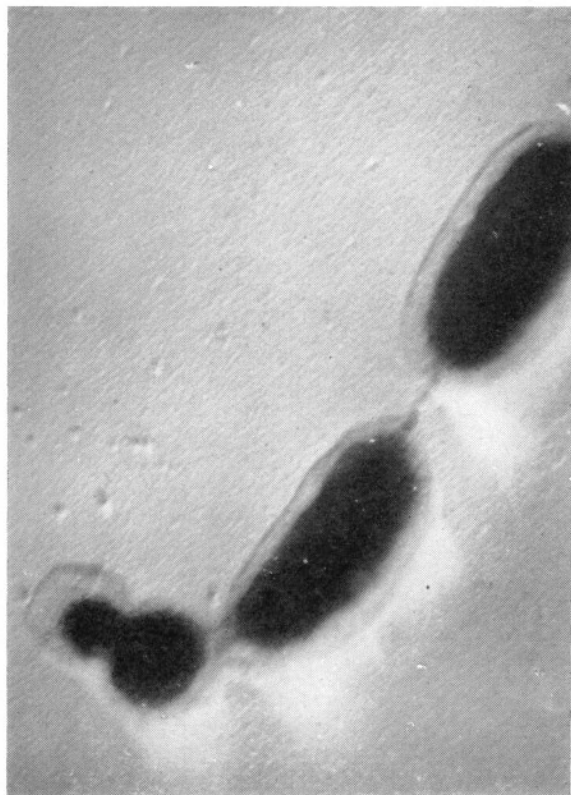
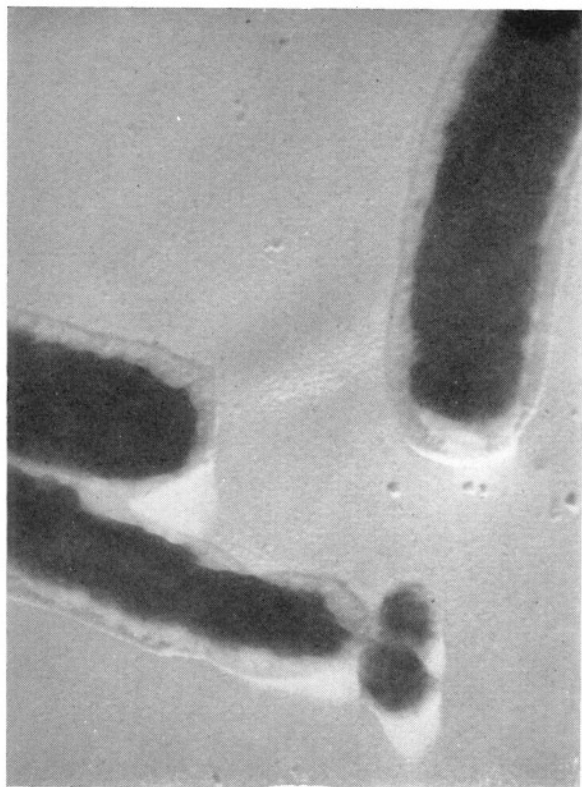


Fig. 20.

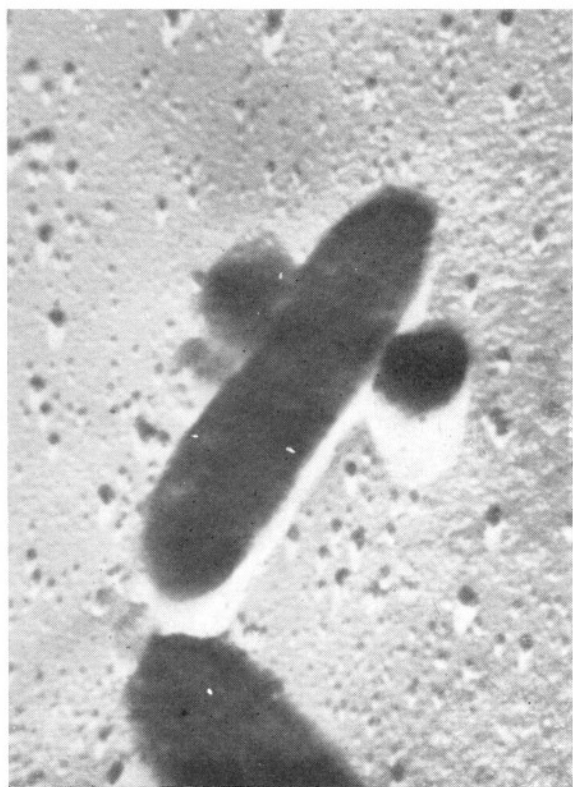
Fig. 17. - Si osservano, agli estremi dei corpi bacillari, le stesse formazioni piccole, rotonde, delle figure precedenti.

Figg. 18-19. - Oltre che ad un estremo del corpo bacillare, queste neoformazioni possono anche essere situate lateralmente al bacillo.

Fig. 20. - Si osservano alcuni corpicciuoli neoformati anch'essi in fase di divisione semplice.



Figg. 21-22. - Altri corpicciuoli neoformati anch'essi in fase di divisione semplice.



Figg. 23-24. - Presenza contemporanea di più corpicciuoli lateralmente al corpo bacillare.

BIBLIOGRAFIA

- (1) LÖHNIS F. a. SMITH N. R.: Life cycle of the bacteria. - J. Agr. Research, 6, 675 (1916).
- (2) KLIENEGER E.: Bakterienpleomorphismus und Bakterienwicklungsgänge. - Ergeb. Hyg. 11, 499 (1930).
- (3) TOPLEY a. WILSON.: Principles of Bacteriology and Immunity. - Williams a. Kilins (1946).
- (4) LEDEBERG a. TATUM.: Gene recombination in *Escherichia coli*. - Nature, 158, 558 (1946).
- (5) BOIVIN A.: Les acides nucléiques dans la constitution cytologique et dans la vie de la cellule bactérienne. - Comp. Rend. Soc. Biol., 142, 1258 (1948).
- (6) BOIVIN, TULASNE, CENDRELY et MINCK: Le noyau des bactéries. - Arch. Sciences physiol., I, 307 (1947).
- (7) SCHAUDINN F.: Beiträge zur Kenntnis der Bakterien und verwandter Organismen. I: *Bacillus bütschlii*. - Arch. Protistenk., I, 306 (1902).
- (8) SCHAUDINN F.: Beiträge zur Kenntnis der Bakterien und verwandter Organismen. II: *Bacillus sporonema* u. sp. - Arch. Protistenk., 2, 421 (1903).
- (9) DOBELL C.: On the so-called «sexual» method of spore-formation in the disporic bacteria. - Quart. J. Microscopic Sci., 53, 579 (1909).
- (10) DOBELL C.: Contribution to the cytology of the bacteria. - Quart. J. Microscopic Sci., 56, 395 (1911).
- (11) BADIAN J.: Eine cytologische Untersuchung über das Chromatin und den Entwicklungszyklus der Bakterien. - Arch. Mikrobiol., 4, 409 (1933).
- (12) BADIAN J.: Sur la cytologie du *Bacillus megatherium*. - Acta Soc. Botan. Poloniae, 12, 69 (1935).
- (13) ALLAN L. A., APPLEBY J. C. a. WOLF J.: Cytological appearances in a spore-forming bacillus. Evidence of meiosis. - Z. Bakt. Parasitenk., 100, 181 (1939).
- (14) POTHOFF H.: Zur Entwicklungsgeschichte der Bakteriengattungen *Chromatium*, *Spirillum* und *Pseudomonas*. - Z. Bakt. Parasitenk., 61, 249 (1924).
- (15) LÖHNIS F.: Studies upon the life cycles of the bacteria. - Mem. Nat. Acad. Sci., 7, 1 (1921).
- (16) LÖHNIS F. a. SMITH N. R.: Life history of *Azotobacter*. - J. Agr. Research, 23, 401 (1923).
- (17) MELLON R. R.: Studies in microbic heredity. I: Observation on a primitive form of sexuality (Zygospore formation), in the colon-typhoid group. - J. Bact., 10, 481 (1925).
- (18) STOUGHTON R. H.: The morphology and cytology of *Bacterium malvacearum*, E. F. S. Part. II: Reproduction and cell fusion. - Proc. Roy. Soc. (London), 111, 46 (1932).
- (19) NYBERG C.: Morphologie du *Bacillus mycoides*. - Soc. Sci. Fennica Commentationes Biol., 3, 1 (1927).
- (20) BISSET K. A.: The cytology and life, history of bacteria. - Edimburgh. - Livingstone c. (1950).
- (20) LEWIS J. M.: The cytology of bacteria. - Bact. Rev. 5, 181 (1941).
- (22) LEWIS J. M.: The genus *Spirillum* Ehb. with special reference to cell inclusions and the chromidial theory. - J. Bact., 40, 271 (1940).
- (23) ALMQUIST E.: Investigations on bacterial hybrids. - J. Infectious Diseases, 35, 341 (1924).
- (24) DIENES L. a. SMITH W. E.: Chromatin structures suggesting a nuclear apparatus in the large bodies of *B. funduliformis*. - Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 53, 195 (1943).
- (25) DIENES L. a. SMITH W. E.: Reproduction of bacteria from the large bodies of *B. funduliformis*. - Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 51, 1942 (1942).

- (26) PARVIS D.: Nuclei e acidi nucleici nelle cellule batteriche. - Boll. I. S. M., 28 (1948).
- (27) MIGULA W.: System der Bakterien. - Gustav Fischer, Jena I, 1 (1897).
- (28) BISSET K. A.: The cytology of smooth and rough variation in bacteria. - J. Gen. Microbiology, 2, 83 (1948).
- (29) BISSET K. A.: Nuclear fusion and reorganisation in a Lactobacillus and a Streptococcus. - J. of Gen. Microb., 2, 248 (1948).
- (30) BISSET K. A.: The cytology of the Gram-positive cocci. - J. Gen. Microbiol., 2, 126 (1948).
- (31) BISSET K. A.: Observation upon the cytology of corynebacteria and mycobacteria. - J. Gen. Microb., 3, 93 (1949).
- (32) KNAYSI G.: Cytology of bacteria. - Botan. Rev. 4, 83 (1938).
- (33) KNAYSI G.: Elements of bacterial cytology. - Costock Publ. Comp. (1946).
- (34) OESTERLE P. u. STAHL C. A.: Untersuchungen über den Formenwechsel und die Entwicklungs bei Bacillus mycoides. - Z. Bakt. Parasitenk., II, 1 (1929).
- (35) THORNTON H. G.: The life-cycle of bacteria. A system of bacteriology in relation to medicin. - Med. Res. Council, London L., 170 (1930).
- (36) HADLEY P., DELVES E. a. KLJMEK J.: The filtrable forms of bacteria. I: A filtrable stage in the life history of the Shiga dysentery bacillus. - J. Infect. Disease, 48, 1 (1931).
- (37) MORK D.: Ueber die Formen der Bakteroiden bei den einzelnen Spezies der Leguminosen. Inaug. Diss. Leipzig (1891).
- (38) HENRICI A. T.: The biology of bacteria. - D. C. Heath a. C. (1948).
- (39) ZINSSER H. a. BAYNE-JONES S.: A textbook of bacteriology. - 7th. ed. Appleton, New York (1934).
- (40) ARNAUDI C.: Microbiologia Generale. - Ambrosiana, Milano (1948).
- (41) PUNTONI V.: Microbiologia medica. - Bocciarelli (1950).
- (42) LINDEGREN C. C.: Genetical studies of bacteria. I: The problem of the bacterial Nucleus. - Z. Bakt. Parasitenk., 92, 40 (1935).
- (43) HESSEK BROCL W. a. FOSHAY L.: Tre morphology of Bacterium tularense. - J. Bact., 49, 209 (1945).
- (44) BABUDIERI B.: Natura delle cosiddette « S-formen » delle leptospire. Loro identificazione con Hyphomicrobium vulgare Stutzer e Hartleb. - Studio di quest'ultimo germe (in stampa).
- (45) SMITH W. E.: Observations indicating a sexual mode of reproduction in a common bacteria (Bacteroides funduliformis). - J. Bact., 47, 417 (1944).
- (46) SMITH W. E., MUDDS S. a. HILLIER J. - L-type variations and bacterial reproduction by large bodies as seen in electron micrographic studies of Bacteroides funduliformis. - J. Bact., 56, 603 (1948).
- (47) SMITH W. E., HILLIER J. a. MUDD S. - Electron micrograph studies of two strains of pleuropneumonia like (L) organisms of human derivation. - J. Bact., 56, 589 (1948).
- (48) TULASNE R. a. MINCK R.: La formation des corps larges chez les bactéries et sa signification. - Compt. Rend. Acad. Sci., 226, 2186 (1948).
- (49) DIENES L.: Complex reproductive processes in bacteria. - Cold Spring Harbor Symposia on quantitative Biology, vol. XI.
- (50) SCANGA F.: L'azione della streptomina sui germi, osservata al microscopio elettronico con la tecnica delle ombre. - Rend. Ist. Sup. Sanità, XI (1948).
- (51) SCANGA F.: L'azione della streptomina, dei solfone e di alcuni disinfettanti sui germi, studiate al microscopio elettronico. - Rend. Ist. Sup. Sanità, XI (1948).
- (52) SCANGA F.: Il microscopio elettronico ed il microscopio a contrasto di fase. - Recenti Progressi in Medicina, V, 6 (1948).
- (53) SCANGA F.: Ricerca sulla resistenza acquisita dai germi verso la penicillina e la streptomina. - Rend. Ist. sup. Sanità XIII (1950).
- (54) SCANGA F.: La cellula batterica. - Studio citologico (in corso di stampa).