

REVISIÓN DE LA HIPÓTESIS DE LA MATRIZ FUNCIONAL 4.

La antítesis epigenética y la síntesis analítica

Traducción

Título original: The functional matrix hypothesis revisited. 4. The epigenetic antithesis and the resolving synthesis

Melvin Moss

Profesor emérito del Departamento de Anatomía y Biología Celular de la Universidad de Columbia, Nueva York, E.E.U.U.

Am J Orthod Dentofac Orthop 1997;112-410-7

Traductores: Dres. Edith Losoviz y Mario Beszkin

En dos artículos interrelacionados se presenta la revisión actual de la Hipótesis de la Matriz Funcional (HMF) para una reconsideración de los roles relacionados de los procesos genómicos y epigenéticos y los mecanismos en la regulación (control, causalidad) del crecimiento y desarrollo craneofacial. Para analizar este problema fue elegido el método dialéctico pues claramente permite la más completa presentación de una tesis genómica, una antítesis epigenética y una síntesis resolutive. Las dos últimas son presentadas aquí, donde la síntesis sugiere que tanto los factores genómicos como los epigenéticos son causas necesarias, que ninguno por sí solo es causa suficiente, interactuando juntos, suministrando ambos la/s causa/s necesarias de la ontogénesis. Este artículo también proporciona una bibliografía abarcativa que introduce lo nuevo, aún en evolución, de las disciplinas que pueden proveer puntos de vista alternativos capaces de resolver esta continua controversia; la repetición de la presente base teórica para argumentar las dos caras de estas cuestiones no parece productiva. En su lugar, se sugiere que el grupo de disciplinas, bajo el difundido término Complejidad, sería el que más probablemente lo amplíe con consideraciones más profundas y su aplicación en el estudio de la ontogénesis

“Es una falacia que el genoma, la totalidad de las moléculas de ADN, es el principal repositor para el desarrollo de la información; por ejemplo que allí exis-

te un programa genético, o copiadador, teóricamente capaz de crear un organismo entero.”⁹⁸

Mecanismos y procesos biológicos definidos

Este artículo continua el análisis dialéctico de los roles de los procesos genómico y epigenético y los mecanismos en el control del crecimiento y desarrollo craneofacial. Previamente fue reseñada la tesis genómica y varios términos críticos fueron definidos.⁹⁹ El proceso dialéctico concluye aquí con una antítesis epigenética y una síntesis resolutive, después de dos definiciones adicionales: (1) Un proceso es una serie de acciones u operaciones que conducen hacia un resultado particular. (2) Un mecanismo es el proceso/s fundamental físico o químico involucrado o responsable de una acción, reacción u otro fenómeno natural.¹⁰⁰ Esto es, mecanismos que sustentan los procesos. Por ejemplo, la carga de un fémur es un proceso epigenético: la/s posible/s modificación/es resultante/s del ADN de la célula ósea (por ejemplo por metilación^{101, 102}) o el ADN condrocítico (por ejemplo como reflejado en la regulación diferencial de manera biosintética¹⁰³), son mecanismos epigenéticos. Similarmente, los pasos específicos de la activación y desactivación de apropiadas partes del genoma de las células óseas, asociado con el trío de respuestas osteoblásticas posibles a la carga (aposición, reabsorción o mantenimiento del tejido óseo) son otros ejemplos de los mecanismos epigenéticos que controlan el genoma. En este sentido, la versión original de la hipótesis de la matriz funcional (FMH) describió sólo procesos epigenéticos,⁴⁻⁸ en tanto las versiones recientes también describieron mecanismos epigenéticos.^{9, 10} Las correcciones fundamentales a las descripciones anteriores de la FMH están soportadas por investigaciones más recientes.^{104, 105}

La Antítesis Epigenética

Alguna de las principales fortalezas de esta antítesis proviene de las definiciones precisas de qué es y qué no es un gen. Por ejemplo: a) “gen. La unidad de la heren-

cia: una o más secuencias de ácidos nucleicos incorporando información necesaria para la generación de un péptido en particular o ARN”¹⁰⁶ y b) “es suficiente saber sobre la maquinaria genética...[conocer]... que ésta es virtualmente el único tipo de información que las moléculas polinucleótidas son inherentemente capaces de contención: nada allí en absoluto sobre cuáles proteínas serán expresadas en cuáles células, en qué momento y en qué cantidad.”⁹⁸ La tesis genómica es negada porque ambas son reduccionistas y moleculares; esto es descripciones de la causalidad (control, regulación) de todos los procesos morfogénéticos más complejos jerárquicamente más elevados y estructuralmente más complejos son reducidos para explicar los mecanismos a nivel molecular (ADN). Por ejemplo, la tesis genómica de la ontogénesis craneofacial pasa directamente de las moléculas a la morfogénesis: directamente de las moléculas de ADN a la morfología total adulta, ignorando el rol/es de muchos procesos epigenéticos y mecanismos intervinientes en el control (regulación, causa) del gran número de intervenciones y de estadios de desarrollo estructuralmente más complejos^{13,18} particularmente y son también visiones igualmente reduccionistas de la odontogénesis.^{17,22,60,107,108.}

La antítesis epigenética, detallando los mecanismos y procesos, es integradora,¹⁰⁹ buscando clarificar la cadena causal entre genoma y fenotipo. Su objetivo es identificar y describir comprensivamente las series de procesos biológicos iniciados y sus relaciones subyacentes (bioquímicas, biofísicas) mecanismos sensibles que son efectivos a cada nivel jerárquico de incremento de la complejidad estructural y operacional.¹¹⁰

Este artículo revisa algunos de los procesos y mecanismos epigenéticos clínicamente significativos existentes a varios niveles organizacionales (estructural, funcional) que regulan (dirigen, controlan, causan) la morfogénesis esquelética cefálica y craneofacial (músculo).

Epigénesis craneofacial

“Hablando ampliamente, la epigénesis se refiere a la serie total de interacciones entre células y productos celulares que conducen a la morfogénesis y a la diferenciación. Así el desarrollo craneal total es epigenético por definición”. Esta visión es sostenida aquí,^{15,19,20,111} a pesar de las continuadas expresiones sobre la regulación genómica de la morfogénesis craneofacial.^{13,14}

Como se indicó previamente,⁹⁹ los factores epigenéticos incluyen 1) todos los factores extrínsecos, extra-

orgánicos, macroambientales como por ejemplo alimentos, luz y temperatura incluyendo cargas mecánicas y campos electromagnéticos) que afectan las estructuras vitales y 2) todos los eventos intrínsecos intra-orgánicos biofísicos, biomecánicos y microambientales bioeléctricos que ocurren sobre, en y entre células individuales, materiales extracelulares y células y sustancias extracelulares.

En términos de ortodoncia clínica y del FMH, toda terapia aplicada es epigenética y toda la aparatología (y muchas otras terapias) actúan como matrices protéticas funcionales. Las terapéuticas clínicas comprenden un número de procesos epigenéticos cuya principal operación evoca un número de mecanismos epigenéticos. Esto último a su vez fundamenta los procesos observados de adaptación tisular por las unidades esqueléticas y las matrices funcionales.

Procesos y mecanismos epigenéticos

En la morfogénesis craneofacial, actualmente se conoce más sobre procesos que sobre mecanismos. A pesar de esto no es suficiente para entender los procesos del “ambiente intrauterino que pueden regular el crecimiento mandibular fetal”.¹¹² El objetivo futuro debería ser dilucidar los mecanismos moleculares, genómicos¹⁰¹ cuya activación fundamenta los procesos de crecimiento adaptativo de los componentes funcionales craneales de la mandíbula (esto es de las unidades esqueléticas mandibulares y sus relaciones con las matrices funcionales).

Cargas

Muchos procesos epigenéticos diferentes pueden estimular mecanismos capaces de modificar el ADN.¹¹³⁻¹¹⁶ A niveles estructurales clínicamente significativos, las cargas físicas son incuestionablemente de la mayor importancia. “Entre los numerosos factores epigenéticos que influyen la cara de los vertebrados están las cargas mecánicas”¹¹⁸. Es útil considerar los procesos epigenéticos de carga y algunos de los mecanismos epigenéticos que estos procesos estimulan.

La carga per se. Las cargas pueden ser aplicadas a muchos niveles estructurales. Mientras que las observaciones clínicas generalmente son macroscópicas, las cargas actúan microscópicamente, a nivel molecular y/o celular.¹¹⁷ Las cargas son capaces de regular varias alternativas moleculares (celular), mecanismos de muchos tejidos, incluyendo hueso,¹¹⁸ por ejemplo, el entorno mecánico es importante en el mantenimiento

de fenotipos diferenciados de células óseas.¹⁰² Debería notarse que la carga puede ser dinámica (por ejemplo, contracción muscular) o estática (esto es, gravedad); para ser efectivas, las cargas deben aumentar, decrecer o mantenerse constante.

Es conocido que la carga mecánica influye en la expresión del gen.^{119,120} Es de interés clínico (y de la FMH), que la carga musculoesquelética extrínseca puede cambiar rápidamente 1) la síntesis y mineralización de moléculas intercelulares de ambos cartílagos articulares,¹²² y 2) la expresión osteoblástica del gen (unidad esquelética).^{123,124} Los procesos epigenéticos de carga incluyen variaciones gravitacionales que evocan mecanismos únicos de síntesis molecular.¹²⁵

Deformación de la matriz extracelular. La carga en el tejido musculoesquelético inevitablemente deforma la matriz extracelular (ECM) que no es desarrolladamente inerte. Más bien, en varias formas, ECM regula la formación, desarrollo y mantenimiento de sus células incluidas que sintetiza la ECM.¹²⁶⁻¹²⁹ Más aún, la ECM puede regular la morfogénesis de tejidos multicelulares y contribuir a la regulación genómica de las células incluidas.¹³¹

Cambio de la forma celular. La carga sobre los tejidos puede también alterar la forma celular. Esto inevitablemente deforma los constituyentes intracelulares, incluyendo el citoesqueleto.¹³²⁻¹³⁴ Los procesos epigenéticos de cambio de la forma celular recuerdan los mecanismos epigenéticos de mecanotransducción de fuerzas biofísicas en señales regulatorias genómicas y morfológicas.¹³⁵⁻¹³⁸

Los procesos de cambio de la forma celular pueden también activar otros mecanismos epigenéticos, por ejemplo, canales en el cartílago de iones activados por estiramiento y otros mecanismos mecánicamente iniciados de señales celulares.¹³⁹⁻¹⁴² Existe recientemente un interés ortodóxico en los cambios de las formas de las células no esqueléticas.¹⁴³

El cambio de la forma de la célula puede conducir a una deformación del núcleo. Esto, a su vez es un mecanismo que puede directamente causar (regular) una consecuente alteración de los mecanismos de actividad genómica.¹⁴⁰

Procesos epigenéticos de señales celulares. Varios procesos de carga pueden regular la expresión genómica. Uno, previamente descrito, comienza con la mecanorrecepción y mecanotransducción del estímulo de la carga en una señal intercelular que sufre procesamientos paralelos a través de una red intercelular conectada de células óseas.^{9,10} El detalle de las señales celulares son revisados extensamente en otra parte.¹⁴⁴

Cadenas de palancas moleculares intracelulares. Un segundo proceso celular epigenético comienza con la deformación de la ECM. Esta matriz tiene un rol regulatorio epigenético en la morfogénesis, en virtud de las moléculas que lo integran que físicamente interconectan varios componentes moleculares del entorno intracelular (citoesqueleto) y extracelular (cartílago).^{145,127,128,146-148} Mientras la forma (tamaño y forma) del citoesqueleto puede ser físicamente controlada por un amplio espectro de cargas,^{133,149} responde idénticamente a todo.¹⁵⁰

El mecanismo epigenético mencionado consiste de una serie de palancas macromoleculares intracelulares, actuando como una palanca, extendiéndose desde la membrana celular a múltiples sitios específicos en cada cromosoma.¹⁴⁶ La cadena molecular actúa como un sistema de transferencia de la información entre el entorno extracelular y el genoma, transmitiendo señales generadas por deformaciones de la ECM directamente al genoma intracelular.^{9,10} De hecho, tal transferencia de información entre células y ECM es dinámica, recíproca y continua.¹⁵¹

Otros procesos y mecanismos. 1) la metilación del ADN es un potente evento epigenético. Está involucrado en muchos mecanismos intracelulares, extracelulares e intercelulares.¹⁰¹ Esto puede “introducir originales características de la función celular removida de la lejana visión Mendeliana clásica de los genes, cromosomas, y herencia... con información que respaldaba el nivel del ADN y los cambios en la expresión del gen,”^{152,153} siendo ahora considerado el genoma como un sistema de respuestas sofisticadas y un portador de la información,¹⁵⁴ un sistema activado por varios procesos y mecanismos epigenéticos.¹⁵⁵ Existen numerosos ejemplos de otros procesos y mecanismos de regulación epigenética del genoma.^{113,115,156-159} 3) Además, ha sido demostrado que (botánica) factores epigenéticos pueden imponer cambios hereditarios metaestables en el genoma de la planta,¹⁶⁰⁻¹⁶³ un problema no trivial no considerado en detalle aquí.

Regulación epigenética de los niveles estructurales más altos

Además de los procesos y mecanismos moleculares y celulares comentados, una centuria atrás la disciplina de la mecánica en desarrollo (entwicklungsmechanik) estableció que los procesos epigenéticos de cargas extrínsecas juegan un rol principal en la regulación del tejido óseo y en el órgano de crecimiento óseo, desarrollo y morfología.^{118,164,167}

A nivel tisular, existen varias diferencias causales, como la tensión específica en la microestructura del tejido óseo.¹⁶⁸⁻¹⁷¹ Mecanismos y procesos epigenéticos muy similares son observados en la respuesta adaptativa a la carga de todos los tejidos conectivos, incluyendo al cartílago.^{164,165,172-175}

A nivel de órgano, la habilidad de los procesos de movimiento y de función articular para regular su morfología es bien conocida¹⁷⁶⁻¹⁷⁸ y, por supuesto, los procesos de actividad física regulan las respuestas adaptativas del órgano esquelético.¹⁷⁹ Otros procesos epigenéticos que afectan al tejido óseo incluyen factores vasculares locales.¹⁸⁰

Regulación de las matrices funcionales. Las matrices periostales funcionales están igualmente bajo un estrecho control epigenético. Las cargas mecánicas regulan el fenotipo del músculo esquelético (matriz funcional periostal)¹⁸¹ y la estimulación crónica puede cambiar su fenotipo.¹⁸²⁻¹⁸⁴ Numerosos estudios establecen el rol neurotrófico de la inervación neural en la regulación genómica del músculo.¹⁸⁵⁻¹⁸⁹ Falta destacar lo obvio que, para el músculo y para el hueso, los factores epigenéticos mecánicos, claramente condenados a la función (o ejercicio), controlan significativamente el crecimiento del músculo esquelético, el desarrollo^{187,189,190} y el mantenimiento de atributos estructurales y fisiológicos.¹⁹¹⁻¹⁹³

Síntesis analítica

“Es visto que en el próximo minuto ellos descubrirían una solución. Aun fue claro para ambas que el final está aun lejos, remoto, y que la más ardua y complicada parte está solamente recién iniciada” Antón Chejov – La dama del perrito.

Como indica el epígrafe, es cierto que no importa qué argumentos, construcciones teóricas y datos experimentales de soporte sean presentados aquí. La tensión prevalente entre la tesis genómica y la antítesis epigenética continuará sin debilitarse. A pesar de ello, una síntesis analítica clarificará, al menos, las bases para continuar la discusión.

El argumento fundamental de esta síntesis acordada, basada en un análisis de causalidad, fue presentado anteriormente,¹¹ y posteriormente ampliado.⁹⁹ Ella defiende que la morfogénesis está regulada (controlada, causada) por la actividad tanto de los procesos y mecanismos genómicos como epigenéticos. Ambos son causas necesarias; ninguno por sí solo es causa suficiente; y sólo sus actividades integradas proveen las

causas necesarias y suficientes de crecimiento y desarrollo. Los factores genómicos son considerados como causas intrínsecas y previas; los factores epigenéticos son considerados como causas extrínsecas y próximas. Los datos que soportan esta tesis son provistos aquí y anteriormente.⁹⁹

Es reconocido que la validez de esta síntesis dialéctica es significativamente dependiente de la validez de su antítesis epigenética. A su vez, una antítesis epigenética defendible sugeriría convincentemente algún proceso/s y/o mecanismo/s que pueden regular (dirigir, controlar, causar) la morfogénesis. Es defendido aquí que estos son provistos por las novedosas disciplinas emergentes de la complejidad.

Complejidad y autoorganización

Las actuales teorías de la ontogenia y la filogenia están siendo significativamente revigorizadas por las nuevas y evolucionadas ciencias de la complejidad que integran tópicos de las matemáticas (por ejemplo, automatismo celular, fractales, atractores extraños), biología (por ejemplo algoritmos genéticos, simulación artificial de la vida, redes neuronales, emergencia, sistemas adaptativos, conectividad) y físicos, mientras se minimizan distinciones entre ellas. La Teoría de la Complejidad (TC) también integra específicamente tópicos relacionados con la bio-ingeniería y las ciencias de la computación; por ejemplo: caos, informática y teorías jerárquicas, lógica fuzzy, así como mecanismos celulares (tejido) y moleculares (nano).¹⁹⁴⁻²¹²

Debido a que los procesos y mecanismos epigenéticos son mejor explicados como ejemplo de la TC, una demostración clara del rol de la TC en la ontogenia craneofacial, en algún punto, es tanto necesaria y posible. Pero en este lugar sólo con este resumen, una vista previa intuitiva es posible. La imparcialidad de la novedad y la riqueza conceptual de la TC exige hacer una presentación comprensiva generalmente inteligible, en consecuencia se repasará substantivamente.

La TC provee descripciones de la conducta de sistemas biológicos complejos que existen como “conjuntos” de varios tejidos y órganos y no como grupos individuales de células y substancia intercelular. Tal como un conjunto (idéntico a un componente craneal funcional en la FMH) es estipulado aquí como un sistema adaptativo complejo (SAC), estructuralmente formado como un continuum vital. Este término es definido aquí como lo es en varios métodos analíticos de elementos finitos (MEF) recientemente introducidos en la ortodoncia y en la antropología física.²¹³⁻²²¹

La teoría de la complejidad proporciona en forma compacta, descripciones estadísticas de la conducta de crecimiento del conjunto del complejo adaptativo del sistema. Durante la ontogenia, el sistema complejo adaptativo vital exhibe la creación de un orden recio, espontáneo y emergente.

Un algoritmo para el mando de semejante sistema adaptativo complejo requiere que pueda alterarse a sí mismo en respuesta a la información (epigenética) producida por el sistema que está intentando controlar. En un sistema adaptativo complejo, cambios menores por la entrada epigenética pueden causar gran fluctuación en el producto morfológico.

La teoría de la complejidad, utilizada como información teórica, asumió que una información de procesos del sistema adaptativo complejo (tanto genómico como epigenético) es de modo paralelo, no seriado.¹⁰ Si bien muchas teorías biológicas previas del desarrollo estuvieron basadas sobre un método determinístico (determinado genómicamente), la mecánica clásica, la información teórica y la teoría de la complejidad, son probabilísticas (epigenéticamente autoorganizadas y emergentes), y están basadas sobre el método de la mecánica estadística. Es probable que la ontogenia involucre procesos no lineales y no es totalmente predecible; esto es, el crecimiento y el desarrollo, a una extensión significativa, exhibe tanto una conducta aleatoria como frecuentes perturbaciones. Para clarificar este punto, nótese que la mayoría de los modelos biológicos usados previamente lo estudiaron como si ellos fueran lineales. Esto es, donde sus fórmulas matemáticas fueron graficadas, ellas se observan como líneas rectas. Los sistemas lineales son predecibles: los cálculos muestran los cambios en sus estadíos y estadísticas (especialmente análisis regresivos) reducen sus datos a una línea. Sin embargo, la teoría de la complejidad marca con claridad que la mayoría de los sistemas biológicos son no lineales y no son la mayoría correctamente descritos por estas técnicas matemáticas: son necesarias formulaciones no lineales.

Las propiedades morfológicas altamente ordenadas del sistema biológico complejo del adulto (por ej., matrices funcionales y unidades esqueléticas) resultan de la operación de una serie de procesos y mecanismos ontogénicos espontáneos y autoorganizados.^{194,200}

Tal emergente de eventos de autoorganización pueden crear variabilidad fenotípica bajo constante genética y otras condiciones epigenéticas extra-organismo.²²²

La operación de la complejidad puede ser sugerida como sigue: por lo tanto, los factores ambientales juegan un rol decisivo en todo el proceso ontogénico.

Pero es el organismo en sí mismo que, como un sistema integrado, dicta la naturaleza de cada uno y cada respuesta del desarrollo... el organismo viviente se autoorganiza sobre la base de su propia estructura interna, en interacción continua con el ambiente en el cual el mismo se encuentra.¹¹³

Conclusiones

La integración de los avances pertinentes en biomedicina y bioingeniería permitieron una continuada revisión de la hipótesis de la matriz funcional. Los primeros dos artículos de esta serie, enfatizaron los roles de un número de factores biofísicos y biomecánicos en la regulación de la morfogénesis, implícitamente defendió la exactitud de la importancia epigenética de la hipótesis de la matriz funcional. Sin embargo, debido a la tensión conceptual entre las hipótesis que sugieren la primacía regulatoria de factores genómicos (genética) o factores epigenéticos y/o los procesos en la morfogénesis continúan en discusión, pareció útil reevaluar esta cuestión no trivial, usando el método dialéctico de presentación de una tesis, una antítesis y una síntesis analítica como es ilustrada en estos dos artículos interrelacionados.

Yo creo que la conclusión más apropiada permitida por la base de datos en este momento es usar la frase directiva contemporánea “es una situación de ganar o ganar”. Nuevamente, usando una frase popular, los procesos genómicos y epigenéticos son “manzanas y peras”. Más correctamente, son ejemplos de tipos de causalidad totalmente diferentes –causa esencial genómica y causa epigenética eficiente. Individualmente ambas son causas necesarias, pero independientemente ninguna sola de las causas es suficiente. Juntas ellas proveen tanto las causas necesarias como suficientes para el control (regulación) de la morfogénesis. No obstante, los procesos y eventos epigenéticos son las causas inmediatamente próximas al desarrollo y como cada una de ellas son acciones principales. La más completa y exacta demostración de cómo los eventos epigenéticos llevan a cabo sus roles serán considerados en otra parte en el contexto de una revisión de las implicancias de la teoría de la complejidad para la hipótesis de la matriz funcional.

Bibliografía

1. Jacob F. The logic of life. New York: Pantheon Books; 1973;
2. Kessler DS, Melton DA. Vertebrate embryonic induction: mesodermal and neural patterning. Science. 1994;266:596–604
3. Moss ML, Young R. A functional approach to craniology. Am J

- Phys Anthropol. 1960;18:281–292
4. Moss ML. The functional matrix. In: Kraus B, Reidel R editor. *Vistas in orthodontics*. Philadelphia: Lea & Febiger; 1962;p. 85–98
 5. Moss ML. The primacy of functional matrices in orofacial growth. *Trans Br Soc Study Orthod and Dent Pract*. 1968;19:65–73
 6. Moss ML. Twenty years of functional cranial analysis. *Am J Orthod*. 1972;61:479–485
 7. Moss ML, Salentijn L. The primary role of functional matrices in facial growth. *Am J Orthod*. 1969;55:566–577
 8. Moss ML, Salentijn L. The capsular matrix. *Am J Orthod*. 1969;56:474–490
 9. Moss ML. The functional matrix hypothesis revisited. 1. The role of mechanotransduction. *Am J Orthod Dentofac Orthop*. 1997;111:8–11
 10. Moss ML. The functional matrix hypothesis revisited. 2. The role of an osseous connected cellular network. *Am J Orthod Dentofac Orthop*. 1997;112:221–226
 11. Moss ML. Genetics, epigenetics, and causation. *Am J Orthod*. 1981;80:366–375
 12. Johnston MC, Bronsky PT. Prenatal craniofacial development: new insights on normal and abnormal mechanisms. *Crit Rev Oral Biol Med*. 1995;6:368–422
 13. Dixon MJ. Positional cloning of a gene involved in the pathogenesis of Treacher Collins syndrome. *Nature Genetics*. 1996;12:130–136
 14. Winter RM. Whats in a face?. *Nature Genetics*. 1996;12:24–29
 15. Herring SW. Epigenetic and functional influences on skull growth. In: Hanken J, Hall BK editor. *The skull*. 1:Chicago: University of Chicago Press; 1993;p. 153–206
 16. Dawkins R. *The selfish gene*. Oxford: Oxford University Press; 1976;
 17. Harold FM. Ionic and electrical dimensions of hyphal growth. In: Wessels JG, Meinhardt F editor. *The Mycota*. 1:Berlin: Springer Verlag; 1994;p. 89–107
 18. Harold FM. From morphogenes to morphogenesis. *Microbiol*. 1995;141:2765–2778
 19. Herring SW. Formation of the vertebrate face: epigenetic and functional influences. *Am Zool*. 1993;33:472–483
 20. Hall BK. Epigenetic control in development and evolution. In: Goodwin BC, Holder N, Wylie CG editor. *Development and evolution*. Cambridge: Cambridge University Press; 1983;p. 353–379
 21. Holliday R. DNA methylation and epigenetic mechanisms. *Cell Biophys*. 1989;15:15–20
 22. Holliday R. Epigenetics: an overview. *Dev Genet*. 1994;16:453–457
 23. Lewontin RC. The dream of the human genome. *New York Review of Books*. 1992;39:31–40
 24. Lewontin RC. *Biology as ideology. The doctrine of DNA*. New York: Harper-Collins; 1992;
 25. Lewontin RC, Rose S, Kamin LJ. *Not in our genes*. New York: Pantheon Books; 1984;
 26. Ho MW, Saunders PT. Beyond neo-Darwinism—an epigenetic approach to evolution. *J Theor Biol*. 1979;78:573–591
 27. Lovtrup S. *Epigenetics. A treatise on theoretical biology*. London: John Wiley & Sons; 1974;
 28. Brien P. *Le vivant: epigenese, evolution, epigenetique*. Brussels: Ed. de L'Universite de Bruxelles; 1974;
 29. Bleschschmidt E, Gasser RF. *Biokinetics and biodynamics of human differentiation*. Springfield: C. C. Thomas; 1978;
 30. Corner MA. Reciprocity of structure-function relations in developing neural networks: the Odyssey of a self-organizing brain through research fads, fallacies and prospects. *Prog Brain Res*. 1994;102:3–31
 31. Jablonka E, Lamb MJ. *Epigenetic inheritance and evolution*. Oxford: Oxford University Press; 1995;
 32. Holland JH. *Hidden order. How adaptation builds complexity*. Reading MA: Addison-Wesley; 1995;
 33. Bonner JT. *The evolution of complexity by means of natural selection*. Princeton: Princeton University Press; 1988;
 34. Edelman GM. *Topolgy: an introduction to molecular embryology*. New York: Basic Books; 1988;
 35. Gell-Mann M. *The quark and the jaguar: adventures in the simple and the complex*. New York: Freeman; 1994;
 36. Holland JH. *Adaptation in natural and artificial systems: an introductory analysis for adaptation in machine and nature*. Amsterdam: North-Holland; 1992;
 37. Waldrop MM. *Complexity: the emerging science at the edge of order and chaos*. New York: Simon & Schuster; 1992;
 38. Bassingthwaite JB, Liebovitch JS, West BJ. *Fractal physiology*. New York: Oxford University Press; 1994;
 39. Grande L, Rieppel O. *Interpreting the hierarchy of nature*. San Diego: Academic Press; 1994;
 40. Kauffman SA. *The origins of order*. New York: Oxford University Press; 1993;
 41. Mitchell M. *An introduction to genetic algorithms*. Cambridge: MIT Press; 1996;
 42. In: Langton CG editors. *Artificial life. An overview*. Cambridge: MIT Press; 1995;
 43. Salmivirata K, Gullberg D, Hirsch E, Altruda F, Ekblom P. Integrin subunit expression associated with epithelial-mesenchymal interactions during murine tooth development. *Dev Dyn*. 1996;205:104–113
 44. Huysseune A. Phenotypic plasticity in the lower pharyngeal jaw dentition of Astatoreochromic alluadi (Teleostei:Chichlidae). *Arch Oral Biol*. 1995;40:1005–1014
 45. Meyer A. Ecological and evolutionary consequences of the trophic polymorphism in *Cichasoma citrnellum* (Pices: Chichlidae). *Biol J Linn Soc*. 1990;39:279–299
 46. Vandewalle P, Huysseune A, Aerts P, Verraes W. The pharyngeal apparatus in teleost feeding. In: Bels V, Chardon M, Vandewalle P editor. *Biomechanics of feeding invertebrates*. Berlin: Springer Verlag; 1994;p. 59–92
 47. Slavkin H. Editorial. Genetic and epigenetic challenges in tooth development. *J Craniofac Genet Dev Biol*. 1988;8:195–198
 48. Lodish H, Baltimore D, Berk A, Zipursky SL, Matsudaira P, Darnell J. *Molecular cell biology*. 3rd ed. New York: Sci Am Books, WH Freeman and Company; 1995;
 49. Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts , Watson JD.

- Molecular biology of the cell. 2nd ed. New York: Garland Publ; 1989;
50. Bishop JE, Waldholz M. The genome. The story of the most astonishing scientific adventure of our time. The attempt to map all the genes in the human body. New York: Simon & Schuster; 1992;
 51. Wills C. Exons, introns, and talking genes: the science behind the human genome project. New York: Basic Books; 1992;
 52. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. Pathologic basis of disease. Philadelphia: WB Saunders; 1994;
 53. Darnell J, Lodish H, Baltimore D. Molecular cell biology. 2nd ed. New York: Sci Am Books; 1990;
 54. Morgan TH. The theory of the gene. New Haven: Yale University Press; 1926;
 55. Sinnott EW, Dunn LC. The principles of genetics. New York: McGraw-Hill Book Company; 1939;
 56. Kevles DJ. In the name of eugenics: genetics and the uses of human heredity. New York: Knopf; 1985;
 57. Gould S. The mismeasure of man. New York: WW Norton; 1981;
 58. Mayr E, Provine WB. The evolutionary synthesis. Cambridge: Harvard University Press; 1981;
 59. Davis J. Mapping the code: the human genome project and the choices of modern science. New York: John Wiley; 1992;
 60. Olson MV. A time to sequence. *Science*. 1995;270:394–396
 61. Crystal RG. Transfer of genes to humans: early lessons and obstacles to success. *Science*. 1995;270:404–409
 62. Mann CC. Behavioral genetics in transition. *Science*. 1994;264:1686–1689
 63. Bouchard TJ. Genes, environment and personality. *Science*. 1994;264:1700–1701
 64. Crabbe JC, Belknap JK, Buck KJ. Genetic animal models of alcohol and drug abuse. *Science*. 1994;264:1715–1723
 65. Myers MP, Wager-Smith K, Wesley CS, Young WY, Segal A. Positional cloning and sequence analysis of the *Drosophila* clock gene, timeless ... *Science*. 1995;270:805–808
 66. Blum K, Cull JG, Braverman ER, Comings DE. Reward deficiency syndrome. *Am Sci*. 1996;84:132–145
 67. Herrnstein RJ, Murray C. The Bell curve. New York: The Free Press; 1994;
 68. Reddi AH. Cartilage morphogenesis: the role of bone and cartilage morphogenetic proteins, homeobox genes and extracellular matrix. *Matrix Biol*. 1994;14:599–606
 69. Atchley WR. Genetic and developmental aspects of variability in the mammalian mandible. 1993. In: Hanken J, Hall BK editor. *The skull*. 1:Chicago: University of Chicago Press; 1993;p. 207–247
 70. Ignelzi MA, Liu Y-H, Maxson RE, Sneed ML. Genetically engineered mice: tools to understand craniofacial development. *Crit Rev Oral Biol Med*. 1995;6:181–201
 71. Ishiguro K. Genetic study of mandibular prognathism by multivariate analysis. *Jpn J Stomat Soc*. 1972;38:58–72
 72. Lovell DP, Johnson FM. Quantitative genetic variation in the skeleton of the mouse. 1. Variation between inbred strains. *Genet Res Camb*. 1983;42:169–182
 73. Festing M. A multivariate analysis of subline divergence in the shape of the mandible in C57BL/Gr mice. *Genet Res Camb*. 1973;21:121–132
 74. Bailey DW. Genes that affect the shape of the murine mandible. Congenic strain analysis. *J Hered*. 1985;76:107–114
 75. Bailey DW. Genes that affect the shape of the murine mandible. Recombinant-inbred strain analysis. *J Hered*. 1986;77:17–25
 76. Bailey DW. Mandibular-morphogenesis gene linked to the H-2 complex in mice. *J Craniofac Genet Dev Biol*. 1986;2(Suppl):S33–S39
 77. Lacombe D. Clinical dysmorphology beyond developmental genetics: recent advances in some human developmental genes. *Int Rev Genet*. 1995;38:137–144
 78. Balme DM. 1992 Aristotle. *De Partibus Animalium I and De Generatione Animalium 1*. Oxford: Clarendon Aristotle Series. Clarendon Press; 1992;
 79. Boyd E. Origins of the study of human growth. Portland, OR: University of Oregon, School of Dentistry; 1980;
 80. In: Ross WD, Smith JA editor. *Works of Aristotle*. Oxford: Oxford University Press; 1908-12;
 81. Singer C. A short history of anatomy and physiology from the Greeks to Harvey. 2nd ed. New York: Dover Publ; 1957;
 82. Vogl C, Atchley WR, Cowley D, Crenshaw P, Murphy JD, Pomp D. The epigenetic influence of growth hormone on skeletal development. *Growth Dev Aging*. 1993;57:163–182
 83. In: Scandalios JG editors. *Genomic responses to environmental stress*. San Diego: Academic Press; 1990;
 84. Bernard C. An introduction to the study of experimental medicine. London: Macmillan; 1855; (translation 1927)
 85. Counce SJ. Archives for developmental mechanics. In: Roux W editors. *Roux's Arch Dev Biol*. 204:1994;p. 79–92 (1894-1924)
 86. Churchill FB, Chabry, Roux and the experimental method in nineteenth-century embryology. In: Giere RN, Westfall RS editor. *Foundations of the scientific method: the nineteenth century*. Bloomington: Indiana University Press; 1973;
 87. Kauffman S. The origins of order. Self-organization and selection in evolution. Oxford: Oxford University Press; 1993;
 88. Kauffman S. At home in the universe. The search for the laws of self-organization and complexity. Oxford: Oxford University Press; 1995;
 89. Waldrop MM. Complexity. The emerging science at the edge of order and chaos. New York: Simon & Schuster; 1992;
 90. Lewin R. Complexity. Life at the edge of chaos. New York: Macmillan; 1992;
 91. Holland JH. *Hidden Order*. How adaptation builds complexity. Reading MA: Addison-Wesley; 1995;
 92. Teasta B, Kier LB. Complex systems in drug research. 1. The chemical levels. *Complexity*. 1996;1(4):29–36
 93. Rose G, Siebler M. Cooperative effects of neuronal assemblies. *Exp Brain Res*. 1995;106:106–110
 94. Hopfield JJ. Neural networks and physical systems with emergent computational abilities. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1982;79:2254–2258
 95. Segel LA. Grappling with complexity. *Complexity*. 1995;1(2):18–25

96. Wallace WA. Causality and scientific explanation. Ann Arbor: University of Michigan Press; 1974;
97. Muragaki Y, Mundlos S, Upton J, Olsen BR. Altered growth and branching patterns in synpolydactyly caused by mutations in HOXD13. *Science*. 1996;272:548–551
98. Corner MA. Reciprocity of structure-function relations in developing neural networks: the Odyssey of a self-organizing brain through research fads, fallacies and prospects. *Prog Brain Res*. 1994;102:3–31
99. Moss ML. The functional matrix hypothesis revisited. 3. The genomic thesis. *Am J Orthod Dentofac Orthop*. 1997;112:338–342
100. In: Gove PB editors. Webster's seventh new collegiate dictionary. Springfield MA: GC Merriam Co; 1970;
101. Hodgkin J. Epigenetics and the maintenance of gene activity states in *Caenorhabditis elegans*. *Dev Genet*. 1994;15:471–477
102. Roelofsen J, Klein-Nulend J, Burger EH. Mechanical stimulation by intermittent hydrostatic compression promotes bone-specific gene expression in vitro. *J Biomech*. 1995;28:1493–1503
103. Kim Y-J, Grodzinsky AJ, Plaas AHK. Compression of cartilage results in differential effects on biosynthetic pathways for aggrecan link protein and hyaluronan. *Arch Biochem Biophys*. 1996;328:331–340
104. Civitelli R. Cell-cell communication in bone. *Calcif Tissue Int*. 1995;56(Suppl 1):S29–S31
105. Duncan RI, Turner CH. Mechanotransduction and the functional response of bone to mechanical strain. *Calcif Tissue Int*. 1995;57:344–358
106. In: Meier AE editors. A is for ... gene. *Sci Med*. 3:1996;p. 72
107. Vernon RB, Gage EH. Between molecules and morphology. Extracellular matrix and the creation of vascular form. *Am J Pathol*. 1995;147:873–883
108. Sunohara M, Tanzawa H, Kaneko Y, Fuse A, Sate K. Expression patterns of Raf-1 suggest multiple roles in tooth development. *Calcif Tissue Int*. 1996;58:60–64
109. Noble D, Boyd CAR. The challenge of integrative physiology. In: Noble D, Boyd CAR editor. *The logic of life. The challenge of integrative physiology*. Oxford: Oxford University Press; 1993;p. 1–13
110. Green DG. Emergent behavior in biological systems. In: Green DG, Bossmaier TJ editor. *From biology to computation*. Amsterdam: IOS Press; 1993;p. 424–435
111. Ruff CB, Trinkhaus E, Walker A, Larsen CS. Postcranial robusticity in *Homo*. 1. Temporal trends, mechanical interpretation. *Am J Phys Anthropol*. 1993;91:21–53
112. Sasaki Y, Nonaka K, Nakata M. The effects of four strains of recipients on the intrauterine growth of the mandible in mouse fetuses. *J Craniofac Genet Dev Biol*. 1994;14:118–123
113. Latham KE, McGrath J, Solter D. Mechanistic and developmental aspects of genetic imprinting in mammals. *Int Rev Cytol*. 1995;160:53–98
114. Jorgensen R. Developmental significance of epigenetic impositions on the plant genome: a paragenetic function for chromosomes. *Dev Genet*. 1994;15:523–532
115. Moehrle A, Paro R. Spreading the silence: epigenetic transcriptional regulation during *Drosophila* development. *Dev Genet*. 1994;15:478–484
116. Meinhardt H. Pattern formation and the activation of particular genes. In: Goldbetter A editors. *Cell-cell signaling: from experiment to theoretical models*. London: Academic Press; 1989;
117. Cell mechanics. 1995. *J Biomech*. 1995;28:1411–1569
118. Herring SW. Development of functional interactions between skeletal and muscular systems. In: Hall BK editors. *Bone*. 9:Boca Raton: Academic Press; 1994;p. 165–191
119. Sandy JR, Farndale RW, Meikle MC. Recent advances in understanding mechanically induced bone remodeling and their relevance to orthodontic theory and practice. *Am J Orthod Dentofac Orthop*. 1993;103:21–22
120. Nebe B, Rychly J, Knopp A, Bohn W. Mechanical induction of (beta)1-integrin-mediated calcium signaling in a hepatocyte cell line. *Exp Cell Res*. 1995;218:479–484
121. Visser NA, Vankampen GPJ, Dekoning MHMT, Vanderkorst JK. The effects of loading on the synthesis of biglycan and decorin in intact mature articular cartilage in vitro. *Connect Tissue Res*. 1994;30:241–250
122. Van't Veen SJ, Hagen JW, van Ginkel FC, Prah-Andersen P, Burger EH. Intermittent compression stimulates cartilage mineralization. *Bone*. 1995;17:461–465
123. Raab-Cullen DM, Thiede DN, Petersen DN, Kimmel DB, Recker RR. Mechanical loading stimulates rapid changes in periosteal gene expression. *Calcif Tissue Int*. 1994;55:473–478
124. Stanford Cm, Stevens JW, Brand RA. Cellular deformation reversibly depresses rt-pcr detectable levels of bone-related mRNA. *J Biomech*. 1995;28:1419–1427
125. Guignandon A, Vico L, Alexandre C, Lafarge-Proust M-H. Shape changes of osteoblastic cells under gravitational variations during parabolic flight—relationship with PGE2 synthesis. *Cell Struct Funct*. 1995;20:369–375
126. Rodan GA, Rodan SB. The cells of bone. In: 2nd ed. Riggs BL, Melton LJ editor. *Osteoporosis: etiology, diagnosis and management*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publ; 1995;p. 1–39
127. Golombick T, Dajee DR, Bezwoda WR. Extracellular matrix interactions: 1. Production of extracellular matrix with attachment and growth-sustaining functions by UWOV2 ovarian cancer cells growing in protein-free conditions in vitro. *Cell Dev Biol*. 1995;31:387–395
128. Yamada KM, Miyamoto S. Integrin transmembrane signaling and cytoskeletal control. *Curr Opin Cell Biol*. 1995;7:681–689
129. Ekblom P. Extracellular matrix in animal development—an introduction. *Experientia*. 1995;51:851–852
130. Gumbiner BM. Cell adhesion: the molecular basis of tissue architecture and morphogenesis. *Cell*. 1996;84:345–357
131. Roskelley CD, Bissel MJ. Dynamic reciprocity revisited: a continuous, bidirectional flow of information between cells and the extracellular matrix regulates mammary epithelial cell function. *Biochem Cell Biol*. 1995;73:391–397
132. Carvalho RS, Scott JE, Suga DM, Yen EHK. Stimulation of signal transduction pathways in osteoblasts by mechanical strain potentiated by parathyroid hormone. *J Bone Miner Res*. 1994;9:999–1011
133. Wang N, Ingber DE. Control of cytoskeletal mechanics by extracellular matrix, cell shape and mechanical tension. *Biophys J*. 1994;66:2181–2189
134. Iwig M, Czeslick E, Muller A, Gruner M. Growth regulation by

cell shape alteration and organization of the cytoskeleton. *Europ J Cell Biol.* 1995;67:147–157

135. Gordon R. Mechanical engineering of the cytoskeleton in developmental biology. *Int Rev Cytol.* 1994;150
136. Ingber DE, Dike L, Karp S, Liley H. Cellular tensegrity: exploring how the mechanical changes in the cytoskeleton regulate cell growth, migration and tissue pattern during morphogenesis. *Int Rev Cytol.* 1994;150:173–220
137. Belousov LV, Savaliev SV, Naumidi , Novoselov VV. Mechanical stresses in embryonic tissues: patterns, morphogenetic role and involvement in regulatory feedback. *Int Rev Cytol.* 1994;150:1–33
138. Goodwin BC. What causes morphogenesis?. *Bioessays.* 1985;3:35–36
139. Wright M, Jobanputra PM, Bavington C, Salter DM, Nuki G. Effects of intermittent pressure-induced strain on the electrophysiology of cultured human chondrocytes: evidence for the presence of stretch-activated membrane ion channels. *Clin Sci.* 1996;90:61–71
140. Matyas J, Edwards P, Miniaci A, Shrive N, Wilson J, Bray R, et al. Ligament tension affects nuclear shape in situ: an in vitro study. *Connect Tissue Res.* 1994;31:45–53
141. Duncan RL, Hruska KA. Chronic, intermittent loading alters mechanosensitive channel characteristics in osteoblast-like cells. *Am J Physiol.* 1994;267:F909–F916
142. Guilak F, Ratcliffe A, Mow VC. Chondrocyte deformation and local tissue strain in articular cartilage: a confocal microscopy study. *J Orthop Res.* 1995;13:410–421
143. Norton LA, Andersen KL, Arenholt-Bindslev D, Andersen L, Melsen B. A methodical study of shape change in human oral cells perturbed by a simulated orthodontic strain in vitro. *Arch Oral Biol.* 1995;40:863–872
144. Banes AJ, Tsuzaki M, Yamamoto J, Fischer T, Brigman B, Brown T, et al. Mechanoreception at the cellular level: the detection, interpretation, and diversity of responses to mechanical signals. *Biochem Cell Biol.* 1995;73:349–365
145. Holmvall K, Camper L, Johansson S, Kimura JH, Lundgren-Akerlund E. Chondrocyte and chondrosarcoma cell integrins with affinity for collagen type II and their response to mechanical stress. *Exp Cell Res.* 1995;221:496–503
146. Puck TT, Krystosek A. Role of the cytoskeleton in genome regulation and cancer. *Int Rev Cytol.* 1992;132:75–108
147. Wilson E, Sudhir K, Ives HE. Mechanical strain of rat vascular smooth muscle cells is sensed by specific extracellular matrix/integrin interactions. *J Clin Invest.* 1995;96:2364–2372
148. Couchman JR, Woods A. Transmembrane signaling generated by cell-extracellular matrix interactions. *Kidney Int.* 1995;47(Suppl 49):S8–S12
149. Ingber DE. The riddle of morphogenesis: a question of solution chemistry molecular cell engineering?. *Cell.* 1993;75:1249–1252
150. Haskin C, Cameron I. Physiological levels of hydrostatic pressure alter morphology and organization of cytoskeletal and adhesion proteins in MG-63 osteosarcoma cells. *Biochem Cell Biol.* 1993;71:27–35
151. Roskelley CD, Srebrow A, Bissell MJ. A hierarchy of ECM-mediated signalling regulates tissue-specific gene expression. *Curr Opin Cell Biol.* 1995;7:736–747
152. Holliday R. Mechanisms for the control of gene activity during development. *Biol Rev.* 1990;65:431–471
153. Holliday R. DNA methylation, epigenetic inheritance. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 1990;326:329–338
154. Jablonka E, Lamb MJ. Epigenetic inheritance and evolution. Oxford: Oxford University Press; 1995;
155. Janousek B, Siroky J, Vyskot B. Epigenetic control of sexual phenotype in a diecious plant, *Melandrium album*. *Mol Gen Genet.* 1996;250:483–490
156. Latham KE. Strain-specific differences in mouse oocytes and their contribution to epigenetic inheritance. *Development.* 1994;120:3419–3426
157. Bestor TH, Chandler VL, Feinberg AP. Epigenetic effects in eukaryotic gene expression. *Dev Genet.* 1994;15:458–462
158. Wolpert L. Positional information and pattern formation in development. *Dev Genet.* 1994;15:485–490
159. MacLeod MC. A possible role in chemical carcinogenesis for epigenetic, heritable changes in gene expression. *Mol Carcinog.* 1996;15:241–250
160. Jorgensen R. Developmental significance of epigenetic impositions on the plant genome: a paragenetic function for chromosomes. *Dev Genet.* 1994;15:523–532
161. Mikula BC. Environmental programming of heritable epigenetic changes in paramutant r-gene expression using temperature and light at a specific stage of early development in maize seedlings. *Genetics.* 1995;140:1379–1387
162. Clifton KH. Comments on the evidence in support of the epigenetic nature of radiogenic initiation. *Mutat Res.* 1996;350:77–80
163. McClintock B. The control of gene action in maize. *Brookhaven Symp Biol.* 1965;18:162–184
164. Biewener AA, Bertram JEA. Mechanical loading and bone growth in vivo. In: Hall BK editors. *Bone. Bone growth-B. 7*: Boca Raton: CRC Press; 1993;p. 1–36
165. Burger EH, Veldhuijzen JP. Influence of mechanical factors on bone formation, resorption and growth in vitro. In: Hall BK editors. *Bone. Bone growth-B. 7*: Boca Raton: CRC Press; 1993;p. 37–56
166. Schaffer JL, Rizen M, L'Italien G, Benbrahim A, Megerman J. Device for the application of a dynamic biaxially uniform and isotropic strain to a flexible cell culture membrane. *J Orthop Res.* 1994;12:709–719
167. Skedros JG, Mason MW, Bloebaum RD. Differences in osteonal micromorphology between tensile and compressive cortices of a bending skeletal system: indications of potential strain-specific differences in bone microstructure. *Anat Rec.* 1994;239:405–413
168. McMahon JM, Boyde A, Bromage TG. Pattern of collagen fiber orientation in ovine calcaneal shaft and its relation to locomotor-induced strain. *Anat Rec.* 1995;242:147–158
169. Raspanti M, Guizzardi S, Stocchi R, Ruggeri A. Different fibrillar architectures coexisting in Haversian bone. *Ital J Anat Embryol.* 1995;100(Suppl 1):103–112
170. Petryl M, Hert J, Fiala P. Spatial organization of the haversian bone in man. *J Biomech.* 1995;29:161–169
171. Suh J-K, Li Z, Woo L-Y. Dynamic behavior of a biphasic cartilage model under cyclic compressive loading. *J Biomech.* 1995;28:357–364

172. Kantomaa T, Tuominen M, Pirttiniemi P. Effect of mechanical forces on chondrocyte maturation and differentiation in the mandibular condyle of the rat. *J Dent Res*. 1994;73:1150–1156
173. Ronning O. Cartilage, function and craniofacial morphogenesis. *Proc Finn Dent Soc*. 1991;87:231–237
174. Visser NA, Vankampen GPJ, Dekonong MH, Vanderkorst JK. The effects of loading on the synthesis of biglycan and decorin in intact mature articular cartilage in vitro. *Conn Tissue Res*. 1994;30:241–250
175. Garcia AM, Black AC, Gray ML. Effects of physicochemical factors on the growth of the mandibular condyle in vitro. *Calcif Tissue Int*. 1994;54:499–504
176. Persson M. The role of movements in the development of sutural and diarthrodial joints tested by long-term paralysis of chick embryos. *J Anat*. 1933;137:591–599
177. Batmanabane M. Whether mobility influences osteometric features at the articular ends of the metacarpal bones. *Acta Morphol Neerl-Scand*. 1982;20:111–115
178. Engelsma SO, Janssen HWB, Duterloo HS. An in-vivo transplantation study of the growth of the mandibular condyle in a functional position in the rat. *Arch Oral Biol*. 1980;25:305–311
179. Price JS, Jackson B, Eastell R, Russell RG, Lanyon LE. The response of the skeleton to physical training: a biochemical study in horses. *Bone*. 1995;17:221–227
180. Critchlow MA, Bland YS, Ashhurst DE. The effects of age on the response of rabbit periosteal osteoprogenitor cells to exogenous transforming growth factor-(beta)2. *J Cell Sci*. 1994;107:499–516
181. Voytik SL, Przyborski M, Badlak SF, Konieczny S. Differential expression of muscle regulatory factor genes in normal and denervated adult rat hindlimb muscles. *Dev Dyn*. 1993;198:214–224
182. Jarvis JC, Sutherland H, Mayne CN, Gilroy SJ, Salmons S. Induction of fast-oxidative phenotype by chronic muscle stimulation: mechanical and biochemical studies. *Am J Physiol*. 1996;270:C306–C312
183. Mayne CN, Sutherland H, Jarvis JC, Gilroy SJ, Craven AJ, Salmons S. Induction of a fast-oxidative phenotype by chronic muscle stimulation: histochemical and metabolic studies. *Am J Physiol*. 1996;270:C313–C320
184. Rouaud T, Fontaine-Perus J, Gardahaut MF. Seasonal variation in the phenotype of the adult ferret cremaster muscle. *Experientia*. 1996;52:184–187
185. Moss ML. An introduction to the neurobiology of orofacial growth. *Acta Biotheor*. 1972;22:236–259
186. Moss ML. Neurotrophic regulation of craniofacial growth. In: McNamara JA editors. *Control mechanisms of craniofacial growth*. Ann Arbor: University of Michigan Press; 1975;p. 25–50 Monogr 3
187. Walker DW, Luff AR. Functional development of fetal limb muscles: a review of the roles of activity, nerves and hormones. *Reprod Fertil Dev*. 1995;7:391–398
188. Grinnell AD. Dynamics of nerve-muscle interaction in developing and mature neuromuscular junctions. *Physiol Rev*. 1965;75:789–834
189. Cooper DM. Evidence for the mechanisms of exercise modulation of growth—an overview. *Med Sci Sports Exerc*. 1994;26:733–740
190. Rafuse VF, Landmesser LT. Contractile activity regulates isoform expression and polysialization of NCAM in cultured myotubes: involvement of Ca²⁺ and protein kinase C. *J Cell Biol*. 1996;132:969–983
191. Kawakami Y, Abe T, Kuno S-Y, Fukunaga T. Training-induced changes in muscle architecture and specific tension. *Eur J Appl Physiol*. 1995;72:37–43
192. Duchateau J. Bed rest induces neural and contractile adaptations in triceps surae. *Med Sci Sports Exerc*. 1995;27:1581–1589
193. Kannus P, Sievanen H, Vuori I. Physical loading, exercise and bone. *Bone*. 1996;18(Suppl):1S–3S
194. Hess B, Mikhailov A. Self-organization in living cells. *Science*. 1994;264:223–224
195. In: Boyd CAR, Noble D editor. *The logic of life. The challenge of integrative physiology*. Oxford: Oxford University Press; 1993;
196. Bak P, Paczuski M. Complexity, contingency and criticality. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995;92:6689–6696
197. Gunther R, Shapiro B, Wagner P. Complex systems, complexity measures, grammars and model inferring. *Chaos Solitons and Fractals*. 1994;4:635–651
198. Shea MC. Complexity and evolution: what everybody knows. *Biol Phil*. 1991;6:302–324
199. Casti JL. *Connectivity, complexity and catastrophe*. New York: John Wiley; 1979;
200. Stein AA. Self-organization in biological systems as a result of interaction between active and passive mechanical stresses: mathematical model. In: Akkas N editors. *Biomechanics of active movement and division of cells*. Berlin: Springer Verlag; 1994;p. 459–464 NATO ASI Series 484
201. Mendel JM. *Fuzzy logic systems for engineering: a tutorial*. Proc IEEE. 1995;83:345–377
202. Corbit JD, Garbary DJ. Fractal dimension as a quantitative measure of complexity in plant development. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*. 1995;262:1–6
203. Yates FE. Order and complexity in dynamical systems—hemodynamics as a generalised mechanics for biology. *Math Comput Model*. 1994;19:49–74
204. Crutchfield JP. Observing complexity and the complexity of observation. In: Atmanspracher H editors. *Inside versus outside*. Berlin: Springer Verlag; 1993;p. 235–272
205. Haken H. *Information and self-organization: a macroscopic approach to complex systems*. Berlin: Springer Verlag; 1988;
206. Badii R. Complexity and unpredictable scaling of hierarchical structures. In: Bountis T editors. *Chaotic dynamics, theory and practice*. New York: Plenum Press; 1994;
207. Grassberger P. Information and complexity measures in dynamical systems. In: Atmanspracher H, Scheingraber H editor. *Information dynamics*. New York: Plenum Press; 1991;
208. Gell-Mann M. *The Quark and the Jaguar—adventures in the simple and the complex*. London: Little, Brown & Co; 1994;
209. Bonner JT. *The evolution of complexity*. Princeton: Princeton University Press; 1988;
210. Crutchfield JP. Is anything ever new? Considering emergence. In:

Cowan G, Pines D, Melzner D editor. Complexity: metaphors, models and reality. Redwood City: Addison-Wesley; 1994;p. 479-497

211. Mitchell M, Hraber PT, Crutchfield JP. Revisiting the edge of chaos: evolving cellular automata to perform computations. *Complex Systems*. 1993;7:89-130
212. Sipper M. Studying artificial life using a simple, general cellular model. *Artif Life J*. 1995;1:1-35
213. Moss ML. Finite element method comparison of murine mandibular form differences. *J Craniofac Genet Dev Biol*. 1988;8:3-20
214. Moss ML, Skalak R, Patel H, Sen K, Moss-Salentijn L, Shinozuka M, et al. Finite element modeling of craniofacial growth. *Am J Orthod*. 1985;87:453-472
215. Cheverud JM, Hartman SE, Richtsmeier JT, Atchley WR. A quantitative genetic analysis of localized morphology in mandibles of inbred mice using finite element scaling analysis. *J Craniofac Genet Dev Biol*. 1991;11:122-137
216. McGuinness N, Wilson AN, Jones M, Middleton J, Robertson NR. Stresses induced by edgewise appliances in the periodontal ligament—a finite element study. *Angle Orthod*. 1992;62:15-22
217. Hart RT, Hennebel VV, Thongpreda N, VanBuskirk WC, Anderson RC. Modeling the biomechanics of the mandible: a three-dimensional finite element study. *J Biomech*. 1992;25:261-286
218. Lele S, Richtsmeier JT. On comparing biological shapes: detection of influential landmarks. *Am J Phys Anthropol*. 1992;87:49-65
219. Fine MB, Lavelle CLB. Diagnosis of skeletal form on the lateral cephalogram with a finite element-based expert system. *Am J Orthod Dentofac Orthop*. 1992;101:318-329
220. Richtsmeier JT. Comparative study of normal, Cruzon and Apert craniofacial morphology using finite element scaling analysis. *Am J Phys Anthropol*. 1987;74:473-493
221. Koriath TWP, Romilly DP, Hannam AG. Three-dimensional finite element stress analysis of the dentate human mandible. *Am J Phys Anthropol*. 1992;88:69-96
222. Molenaar PCM, Boomsma DI, Dolan CV. A third source of developmental differences. *Behav Genet*. 1993;23:519-524

Datos de los traductores
ateneo@ateneo-odontologia.org.ar