

O órgão da forma: em direção a uma teoria da forma biológica

Francisco J. Varela
CREA. Ecole Polytechnique, Paris, France
e
Samy Frenk
Rolf Institute, Boulder. Colorado. EUA

As células e a matriz extracelular (MEC) imediatamente ao seu redor se envolvem em determinações recíprocas. Mas a MEC também é uma estrutura global porque é contínua em todo o corpo. Argumentamos que essa articulação local-global é um elemento central na determinação de uma forma animal e mostraremos como ela participa de todas as outras dimensões da vida animal. Serão discutidas implicações experimentais específicas e consequências adicionais dessa visão.

O que é forma?

Os organismos vivos tem forma. Essa é uma sentença tão clara que nós a tomamos como certa e se torna óbvio o fato de que não há teoria adequada para a forma viva e a forma na biologia contemporânea. Nesse artigo, quando empregarmos uma teoria da forma, nos preocuparemos não apenas com os princípios que determinam os padrões espaciais dos corpos, mas também como esses padrões participam de *todas* as dimensões da vida animal, tais como movimento, cognição, doença e comunicação. Assim, estamos preocupados com a forma, não apenas em termos de relações e proporções geométricas, como desenvolvido na tradição de Arcy Thompson (1961), mas, além disso, com a forma como um componente integral na dinâmica de um sistema vivo. Nesse artigo, apresentaremos um esboço para essa teoria da forma biológica.

Nossa abordagem é baseada em pesquisas biológicas atuais. No entanto, não é um mero agregado de fatos atuais, mas sim uma estrutura conceitual de um ponto de vista muito específico. Ele define um sistema vivo como uma totalidade e como os fenômenos próprios da vida se desdobram a partir dessa organização peculiar. Essa estrutura foi apresentada extensivamente em outros lugares (Maturana & Varela, 1980; Varela, 1979) Em vez de recapitular essas ideias aqui, devemos usá-las no contexto da forma; o leitor vai assim, entender essas ideias através de exemplos de seu uso.

As distinções da forma

Como primeira aproximação, podemos definir uma forma viva como uma coleção de *distinções* espaciais em um organismo. Uma distinção é o ato de definir o que constitui os componentes de uma dada unidade. A forma de uma mesa, por exemplo, é uma coleção de relações espaciais entre os componentes (tampo e pernas da mesa) da mesa da unidade. Portanto, uma discussão sobre a forma deve começar explicitando as distinções que fazemos em um organismo como uma unidade composta e suas relações espaciais.

Tradicionalmente, a forma biológica tem sido a província da anatomia (literalmente: separando as partes). Os estudos anatômicos começaram seriamente com Vesalius e seu monumental *De Fabrica Corporis Humana* em 1543. Desde então, suas observações tem sido refinadas substancialmente para constituir uma base de dados na qual a maioria dos cientistas consideraria "estável" ou alcançados, no mesmo sentido básico, embora alguns detalhes menores sejam continuamente adicionados. Isso, é claro, se aplica a anatomia humana. A anatomia animal é um campo mais aberto devido à imensa diversidade de espécies.

O espírito do trabalho de Vesalius está presente quase inalterado na anatomia humana que um estudante de medicina deve aprender hoje. Quais são as distinções fundamentais implícitas nessa venerável tradição? Eles podem ser facilmente descritos: as partes de um

organismo que podem ser distinguido (e relacionado no espaço) são aqueles que resultam das *ações de uma faca*.

Vesalius iniciou seus próprios estudos em um contexto cultural em que a caça e o abate eram difundidos. Evidentemente, ele partiu desse contexto e, mais importante, dos instrumentos distintivos usados na época. A faca foi refinada para se tornar um bisturi, mas o princípio permanece o mesmo. A lâmina da faca separa o que cai dos dois lados como componentes distintos. Ela separa o osso do músculo e o músculo da víscera. Assim, chegamos à separação entre partes moles, músculos e esqueleto que parece tão familiar para nossas mentes ocidentais.

O que dissemos até agora diz respeito ao que a maioria dos biólogos chamaria de anatomia humana *clássica*. A biologia moderna desenvolveu ferramentas adicionais para disseções e instrumentos cujas distinções implícitas são radicalmente diferentes. Esses instrumentos penetram no nível celular e molecular e pertencem à anatomia microscópica e à biologia celular e molecular.

A mais importante dessas novas ferramentas usadas para fazer distinções é o microscópio, que revelou no século XVIII uma distinção fundamentalmente diferente em relação aos corpos: as células. O microscópio, e as ferramentas para separação molecular desenvolvido posteriormente, podem distinguir unidades delimitadas por membranas que são componentes fundamentais de todo organismo vivo.

O que pode não ser tão aparente é o fato de que delimitar células revela, por contradição, o que *não* é limitado por células no corpo. Esse agregado de substância não celular é o chamado *tecido conjuntivo* (ver fig. 1). Isso inclui o espaço abaixo de um epitélio coberto, as lacunas entre os feixes musculares, o espaçamento entre as vísceras, bem como ligamentos e fásia. A coisa mais notável sobre esse componente não celular é que ele é uma *continuidade*.

Para tornar esse ponto aparente, vamos considerar uma seção transversal do pescoço de um corpo humano (Fig. 2). Vamos passar pelo tecido de fora para dentro. Na superfície externa, encontramos a pele que aparece como uma camada circundante toda a seção transversal. Imediatamente abaixo dele encontramos tecido conjuntivo, primeiro na forma de uma membrana basal sob as células epiteliais e depois como uma camada subcutânea. Note que, embora existam alguns elementos celulares nesse tecido conjuntivo, como fibroblastos e células sanguíneas, normalmente essa é uma matriz não celular de material fibroso e viscoso. Nós retornaremos à constituição do tecido conjuntivo abaixo. Indo um pouco mais fundo na seção transversal, entramos em contato com feixes de músculos onde os elementos celulares predominam claramente, embora possamos ver o tecido conjuntivo na forma de fásia que envolve o músculo. O grau de condensação do tecido conjuntivo associado com elementos musculares que variam de extremamente frouxo de um pacote espesso, como é encontrado em um tendão. Indo ainda mais fundo, encontramos ossos, que também estão em continuidade com o restante do tecido conjuntivo. Ele se difere dele por deposição de elementos minerais, especialmente cálcio, e o arranjo de padrões geométricos precisos produzidos por uma população ativa de células esparsas.

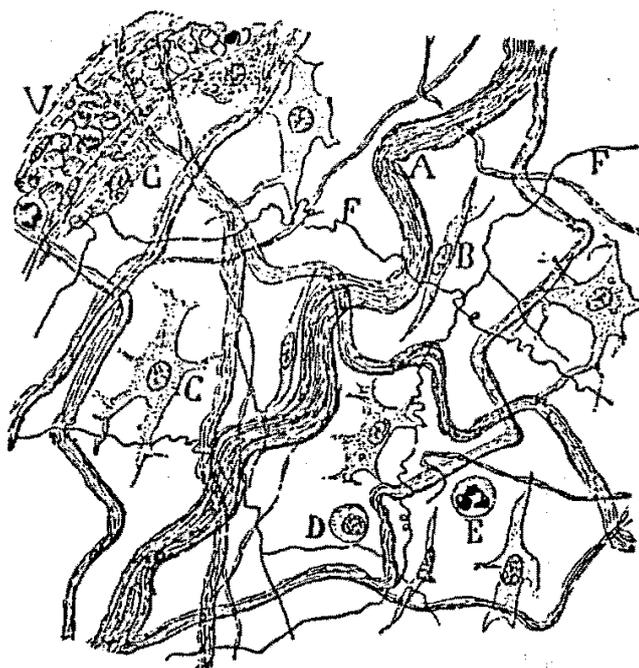


Fig. 1. Uma visão microscópica da rede de elementos dentro de uma pequena seção de tecido conjuntivo frouxo em porquinhos-da-índia corados com o método Bizzozero; x 800 A: feixe de feixes de colágeno. B: C: fibroblastos. F: fibras elásticas. V: vasos sanguíneos. Extraído de Ramony Cajal & Tello y Muñoz (1950: Fig. 191)

Em suma, dessa breve jornada através de uma seção transversal de um pescoço, vemos que as habituais descrições anatômicas implícitas nas ações da faca produzem separações no tecido que equivale a distinções arbitrárias de graus de densidade, em vez de constituintes qualitativamente diferentes da forma do pescoço. Uma distinção mais adequada é entre agregados celulares (epitélio, feixes musculares etc.) e o espaço circundante, que é preenchido com uma *matriz extracelular* (MEC).

Vamos agora estender esse ponto de vista da continuidade do espaço entre os elementos celulares além das duas dimensões das seções descritas acima para as três dimensões inteiras do corpo. Assim, vamos considerar o ombro além do antebraço, depois o tronco, até abranger o corpo inteiro. Talvez seja mais fácil evocar o que queremos dizer com mais um experimento mental. Imagine que pegamos o cadáver de um animal, digamos um gato, e jogamos tudo em um detergente que dissolve apenas elementos celulares, deixando o MEC intocável. Deixamos no detergente por tempo suficiente para extrair todas as peças dos componentes celulares e, em seguida, puxamos as células menos as de gatos do banho de detergente. O que veríamos ainda é a forma de um gato, só que por negativo, onde apenas o espaço ao redor das células permanece visível. A forma do gato é contínua: não existe uma transição preciosa entre a membrana basal da pele, a fáscia dos músculos, dos ossos, ou só tecido conjuntivo entre as vísceras.

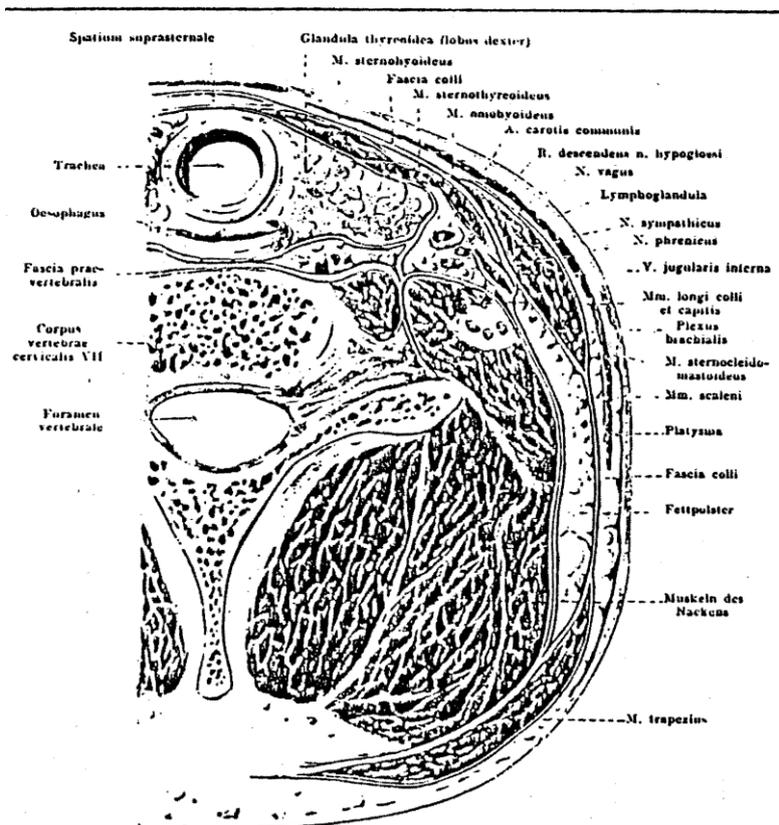


Fig.2. Uma seção transversal do pescoço de um ser humano no nível da traqueia, com vista de cima. Extraído de Spatholz (1902; fig. 307). Feupolster = camada de gordura; Muskeln des Nackens = músculos do pescoço.

Nossa intenção básica aqui é discutir por que a continuidade (ou interconectividade global) da MEC deve ser trazida para o primeiro plano como uma chave essencial para a compreensão da forma biológica. De fato, acreditamos que constitui um *órgão da forma*. As seções a seguir revelam os argumentos para apoiar a adequação dessa designação e suas consequências.

A biologia da matriz extracelular

Os estudos sobre a MEC foram realizados principalmente nos últimos 20 anos e ainda estão em um estágio em que não são tão familiares para biólogos quanto para não-biólogos, embora isso esteja mudando rapidamente. Nos últimos 20 anos, técnicas de bioquímica, ultraestrutura e imuno-histoquímica, revelaram a universalidade fundamental do componente MEC (Hay, 1981a).

Como uma primeira aproximação, a MEC é uma matriz de materiais fibrosos secretados pelas células de vários tipos e unidas em intrincados emaranhados. O mais conspicuo e primeiro a ser descrito, desses componentes fibrosos é o colágeno, uma proteína ubíqua que pode existir em vários graus de agregação. Ao lado do colágeno em abundância estão os polissacarídeos e uma combinação de polissacarídeos e proteínas ou glicoproteínas. Há também uma rica variedade de mucopolissacarídeos, incluindo hilonato, sulfato de condroitina, coletivamente chamados glicosaminoglicanos (GAG) (Fig. 3).

De um modo geral, essas caracterizações bioquímicas permaneceram separadas da biologia celular até recentemente. O interesse nessa área aumentou devido ao acúmulo constante de observações, apontando para a relação precisa e extensa entre a MEC e as superfícies de todas as células do corpo. De acordo com essas observações, existem várias maneiras pelas quais o colágeno, glicoproteínas e GAG podem ser organizados para formar links altamente específicos para receptores localizados nas membranas das células. Assim, o MEC está em

posição de exercer mudanças específicas e dramáticas na dinâmica celular, tanto quanto, digamos, um hormônio ou um neurotransmissor (Fig. 4).

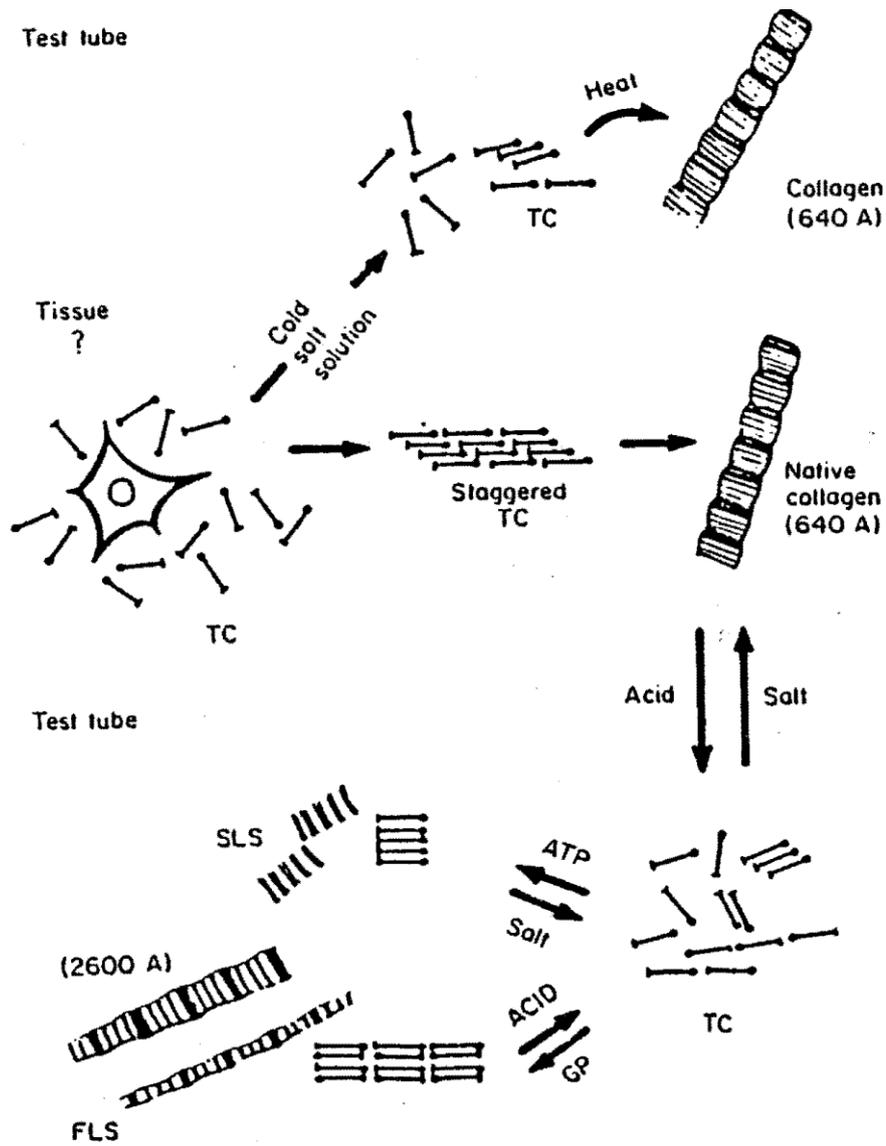


Fig. 3. O colágeno é uma proteína que pode assumir muitas formas diferentes, dependendo das condições. O tropocolágeno (TC) é o bloco de construção que polimeriza de várias maneiras mostradas no diagrama. Extraído de Hay (1981a).

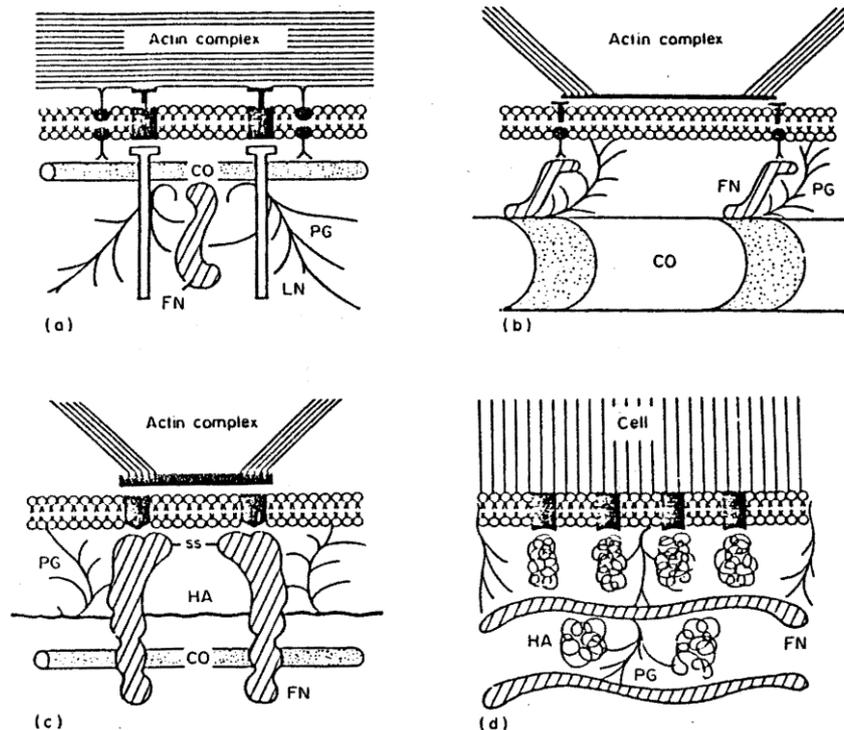


Fig. 4. Diagramas de vários modelos que descrevem a possível relação de moléculas de MEC com a superfície celular. Todos os modelos avaliam receptores celulares específicos para vários componentes fibrilares do MEC. Extraído de Hay (1981a).

Em resumo, o ambiente íntimo de todas as células do corpo não é uma sopa branda e homogênea de nutrientes. Em vez disso, esse ambiente íntimo possui uma arquitetura precisa fornecida por todas as complexidades dos componentes da MEC, com uma troca dinâmica contínua com a superfície da célula.

Morfociclos e o órgão da forma

Tendo introduzido as perguntas básicas sobre a forma e as principais qualidades da MEC, agora podemos nos voltar para a idéia central que queremos introduzir aqui. Consiste em considerar simultaneamente *as qualidades locais e globais* da MEC. A ligação entre global e local é dada pela natureza cíclica (ou autorreferencial) das interações entre as células e o espaço circundante que contém a MEC. Vamos esclarecer isso.

Em todo local, a MEC é produzida por elementos celulares dessa região específica. Mas a MEC local também pode influenciar a dinâmica celular, constituindo um ciclo de interação recíproca entre constituintes celulares e não celulares. Mas essa reciprocidade local não é a história toda, pois qualquer ação local que ocorre é necessariamente condicionada pela continuidade de cada MEC local com a MEC adjacente e, através delas, todo o corpo. Como na noção de um campo e suas partículas correspondentes, existe na forma viva uma complementaridade dinâmica: toda a forma global do corpo afeta as condições locais da relação MEC / célula, mas ao mesmo tempo a dinâmica local condiciona como todo o corpo é realmente construído.

Chamamos essa determinação recíproca entre os elementos celulares de um animal multicelular e a matriz extracelular contínua como um *morfociclo*. Assim, um morfociclo é um processo, que é uma inicialização contínua, na qual uma forma é produzida pelas células do corpo. Mas essa forma, por sua vez, condiciona (através da continuidade da MEC) o que as células fazem. Ou, em outras palavras, um morfociclo é o processo pelo qual uma ação local entre a MEC e as superfícies celulares produz o efeito global da forma e, por sua vez, é restringida por ela.

Nesse tipo de dinâmica de reciprocidade mútua e complementar, é tentador tomar um lado do processo como dominante (Goguen & Varela, 1979). No entanto, é claro que a qualquer momento, um corpo é o resultado de uma história muito prolongada de morfociclos ininterruptos, e o que é devido às células e o que é devido à forma é inseparável. De fato, mesmo se retrocedemos os passos da forma de um corpo no tempo, o problema não está resolvido, pois mesmo o zigoto não existia no vácuo, mas já dentro de outra forma.

Pelo que dissemos, parece apropriado referir-se a toda a MEC contínua como um órgão de forma, uma vez que é através dela que a existência e a forma se tornam inseparáveis.

Casos

Vamos considerar alguns exemplos que ilustram as ideias acima em ação.

Morfologia do desenvolvimento dos órgãos

A maneira pela qual um tipo específico (isto é, local) da MEC pode condicionar a diferenciação das células, além disso, ser parte integrante da especificação da morfologia característica de um órgão é uma possibilidade recente e muito debatida (Hay, 1984; Lewis, 1984). Por exemplo, por muitos anos, os pesquisadores tentaram induzir a diferenciação normal das glândulas mamárias *in vitro* com a ajuda dos hormônios indutores. Tais tentativas tiveram pouco ou nenhum sucesso. No entanto, quando as células mamárias são cultivadas na presença da MEC da glândula mamária, ocorre diferenciação adequada e produz glândulas mamárias funcionais. Além disso, essa diferenciação é possível apenas com o estroma mamário (ex. componentes fibrosos isolados da MEC local) e na ausência de qualquer hormônio indutor. Se a flexibilidade da MEC for inibida por vários meios (como acessibilidade ao oxigênio), a capacidade de diferenciação será correspondentemente perdida (Shannon & Pitelka, 1981). Assim, a MEC é capaz de reagir às células por mecanismos que envolvem repressão e desrepressão genética, dando origem a alterações nas células que eles encerram que, por sua vez, produzem uma MEC peculiar à sua configuração. Além disso, o papel dos fibroblastos, a classe celular encontrada esparsamente na MEC está começando a ficar mais claro. Eles foram encontrados para ter propriedades de tração notáveis através da secreção de uma matriz colagênica, capaz de ditar grande parte da estrutura do esqueleto, localização dos músculos, rotas dos nervos e padronização da pele (Chevallier & Kinney, 1982; Lewis *et al.* 1981). Assim, os morfociclos estão envolvidos centralmente na diferenciação da função e forma dos órgãos.

Câncer e o tecido conjuntivo

Um dos aspectos mais devastadores do câncer é a capacidade dos tumores se espalharem de seu local primário para outros órgãos. Parte da dificuldade de entender esses processos, que é uma chave para o tratamento preventivo do câncer, é a diversidade de células no tumor primário e a maneira pela qual os tumores metastáticos são selecionados adequadamente. Vários locais diferentes do corpo selecionam diferentes classes celulares nas quais iniciam o crescimento de um tumor maligno. Previsivelmente, essa seleção ocorre com o encontro das células dos órgãos-alvo. Além disso, essa seleção também ocorre com a participação do tipo específico de MEC porque está entre as células malignas invasoras e o futuro local de crescimento tumoral (Fidler & Hart, 1982; Auerbach & Auerbach, 1981).

Assim, um tumor maligno pode não crescer nos linfonodos do pescoço, mas o faz ativamente nos linfonodos da axila. Assim, uma chave para o mecanismo de metástase é a presença de morfociclos em andamento em cada local.

Os músculos agem puxando os tendões?

A interpretação padrão de como um músculo age é que ele puxa o tendão no qual termina. A tração produzida pelo encurtamento do músculo é transmitida diretamente através do tendão para o osso, que é deslocado mecanicamente. Nós podemos perguntar, no entanto, quais são as evidências para essa visão ser aceita? Se fosse verdade, nós esperaríamos algum tipo de continuidade mecânica entre as células musculares e o colágeno circundante. Do ponto de vista ultraestrutural, essa continuidade não é tão clara. As fibras musculares são circundadas, mas não

diretamente ligadas, a sua MEC circundante. Isso levanta a possibilidade de uma interpretação alternativa da ação muscular, que enfatiza ainda mais a continuidade e a integridade do órgão da forma. De fato, quando o músculo se contrai, ele não somente se encurta, mas se engrossa. O diâmetro das fibras é correspondentemente aumentado, o que faz com que a bainha conjuntiva seja puxada perpendicular à linha de encurtamento dos sarcômeros. Se há uma forte continuidade na bainha conjuntiva, o aumento do diâmetro também resultará em uma tração no tendão e no osso. Experimentos recentes mostram, de fato, que enfraquecer a continuidade do tecido conjuntivo ao redor do ventre muscular também enfraquece sua capacidade de ação (Kirkwood, Maturana & Varela, dados não publicados). É possível, é claro, que ambos os mecanismos atuem em uníssono. Mas é apenas se pensarmos no órgão da forma como uma continuidade que o segundo, e talvez o modo de ação predominante da ação muscular, seja adequadamente entendido.

Os casos mencionados nessa seção variam dos muito do detalhado ao sugestivo e do molecular ao macroscópico. Eles pretendem mostrar como a perspectiva atual pode ser projetada em problemas específicos e contribuir com novas alternativas.

História natural do órgão da forma

Do ponto de vista apresentado aqui, o órgão da forma é a estrutura específica que possibilita a coexistência espacial das células em um agregado que opera como uma unidade como um organismo inteiro. Assim, forma é sinônimo da própria existência de um *metazoário* ou animal multicelular.¹ Além disso, a bioquímica da MEC é surpreendentemente universal em toda a gama de vida de vertebrados e talvez também de invertebrados (Hay, 1981). Essa universalidade também está presente em outras dinâmicas fundamentais da vida, como o código genético, transporte de membrana ou vias metabólicas. Assim, os efeitos mútuos entre a MEC e a dinâmica celular tendem a serem mecanismos muito conservadores ao longo da evolução, como blocos de construção fundamentais que raramente são, se alguma vez, sujeitos a modificações.

Esse é um fato muito interessante quando considerado à luz da natureza universal da multicelularidade. Ao contrário das visões tradicionais, agregados celulares que constituem um organismo com uma forma distinta não existem apenas entre as criaturas macroscópicas, vertebrados e invertebrados. A multicelularidade está presente em todos os cinco reinos: monera (ou seja, semelhante a bactérias), protista (ou seja, protozoários), fungos, plantas e animais (Margulis & Schwartz, 1982). Em todos esses reinos, pode-se encontrar indivíduos multicelulares, embora no caso dos vertebrados, essa é uma característica obrigatória. Nos três primeiros reinos, por outro lado, muitos membros levam uma vida como independentes, células independentes e de vida livre (Fig. 5).

Há evidências da presença de animais multicelulares que datam do período edicariano no início do Fanerozoice em cerca de 3 bilhões de anos atrás. Esse é o período em que os fósseis vivos mais antigos conhecidos foram encontrados (Cloud & Glaessner, 1982). Como a multicelularidade é tão antiga quanto a vida, a forma, no sentido aqui entendido, é quase tão antiga quanto a vida. Corpos e formas não começaram com peixes ou lagartos.

¹ Embora essa discussão não exclua, em princípio, as formas das plantas, há pouco material comparativo na MEC vegetal. O que se segue, portanto, se aplica a todos os reinos, com a possível exceção das plantas.

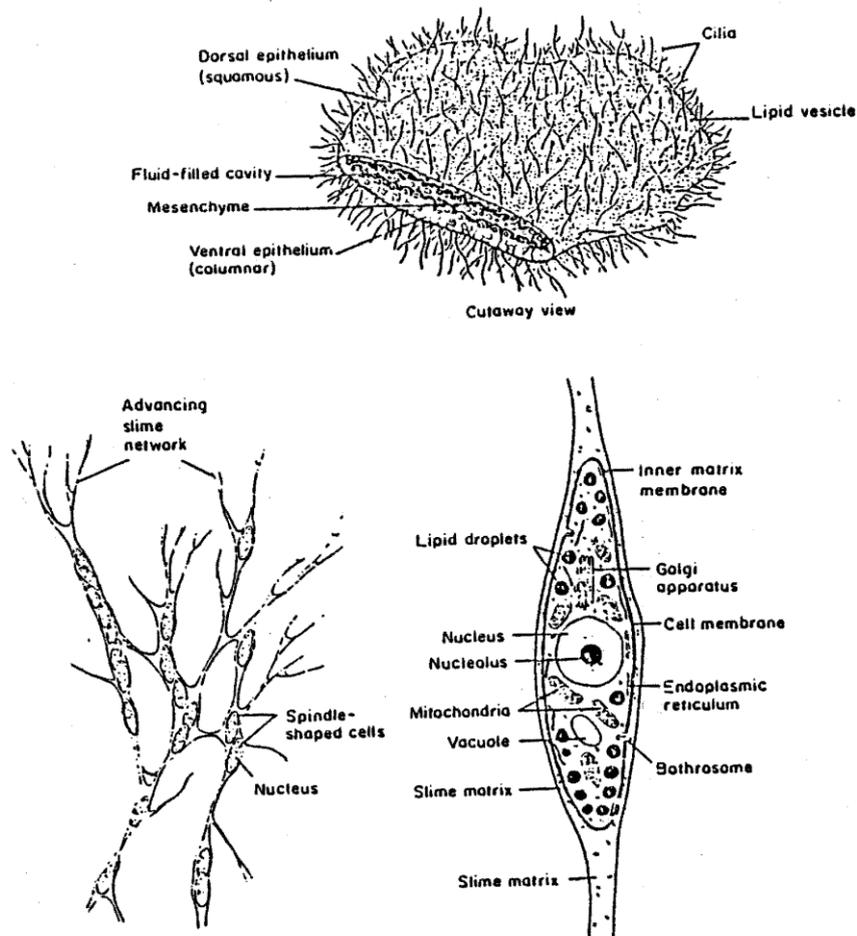


Fig. 5 Topo: um desenho do *Trichoplax adhaerens*, um dos mais simples de todos os animais multicelulares vivos. Abaixo à esquerda células *Labyrinthula* formando uma rede enlodada. Abaixo à direita: a estrutura de uma única célula *Labyrinthula*, mostrando a matriz de lodo circundante. Extraído de Margulis & Schwartz (1982).

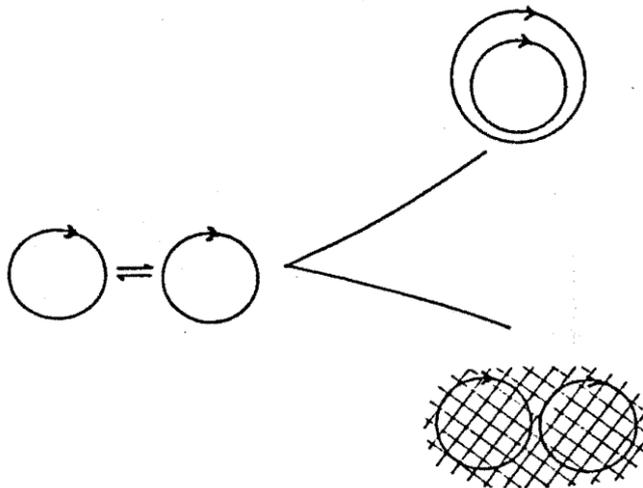


Fig. 6. A história do acoplamento recíproco entre duas unidades autopoieticas, simbolizada aqui por uma flecha circular pode ter dois resultados possíveis: contenção ou justaposição. Em um caso, um tem uma história de simbiose; no outro, a secreção de um espaço comum, ou seja, uma forma.

A vida deve ter surgido pela constituição de unidades autopoieticas mínimas, unidades autoprodutoras capazes de gerar seus próprios limites (Maturana & Varela, 1980; Varela, 1979). Mas, uma vez que populações de tais unidades autônomas surgiram, a possibilidade de serem fatores de histórias seletivas *recíprocas* surgiu ao mesmo tempo para essas unidades. Em tais histórias de interações recorrentes entre duas células primitivas, há dois possíveis resultados lógicos: ou seus limites se dissolvem quando um fica *contido* no outro, ou então seus limites não se dissolvem, mas se *justapõem* no mesmo espaço entre si (ver Fig. 6).

A primeira possibilidade é um caso de simbiose, em que um tipo de célula se torna um hospedeiro permanente para outro. Esse parece ter sido precisamente o caminho percorrido na história das células eucarióticas modernas (Margulis, 1981). No entanto, a dupla natureza lógica dessa simbiose é que as células se tornam fortemente ligadas pela especificação de um *espaço comum* produzido pela dinâmica articular das células participantes. Isso equivale a dizer que as células participantes secretam seu próprio espaço circundante: uma matriz extracelular que delimita precisamente o que é e o que não faz parte dele. Para dizer isso de outra maneira, cruzar os limites (como na origem dos eucariotos) poderia ser descrito como endossimbiose. Preservar os limites celulares enquanto compartilha um espaço mutuamente especificado pode ser descrito como exossimbiose, que se torna outra palavra para forma. A endo- e a exo-simbiose estão presentes desde o início da história natural da vida, pois essas eram opções abertas às primeiras populações de sistemas autopoieticos. Além disso, a opção dupla de endossimbiose e exo-simbiose pode operar não apenas entre células, mas também entre os próprios organismos multicelulares. Um líquen e um parasita são exemplos desse princípio aplicado em um nível mais alto de recursão.

Conclusão

A origem da forma e seus morfociclos são nomes simbólicos para todo um contexto e programa de pesquisa para entender a forma biológica, seu substrato material, sua história natural e a maneira pela qual ele pode participar de vários aspectos da vida de um animal. Essa perspectiva proposta consiste basicamente em alinhar vários dados da pesquisa atual com uma perspectiva específica sobre sistemas vivos. A intuição por trás de nossa estrutura é que o *espaço* é um elemento constitutivo da dinâmica dos organismos vivos, tanto quanto a solidez de seus constituintes moleculares. Estamos apenas começando a perceber a importância dessa parceria mútua entre dinâmica celular e espaço especificado / específico.

À luz da perspectiva atual, espero que o entendimento dos fenômenos biológicos tenha sido enriquecido e unificado. Além de tal recompensa estética, a presente hipótese leva a novas questões interessantes que podem ser abordadas experimentalmente, como as descritas na seção 'Casos' acima. É também interessante considerar a utilidade dessa perspectiva como base para toda a gama de disciplinas e técnicas conhecidas coletivamente como "*bodywork*", em que a forma e postura são vistas como inseparáveis da própria consciência e da totalidade da experiência humana.

Agradecimentos

F.V. é professor de Ciências Coquitivas da Foudation de France. O apoio financeiro do Prince Trust Fund é reconhecido com gratidão.

Referências bibliográficas

- Auerbach, R. & Auerbach, W. (1981). *Science* 215, 127-134.
Chevallier, A. & Kinney, M. (1982). *Arch. dev. Bioi.* 191, 277.
Cloud, P. & Glaessner, M. (1982). *Science* 218, 783-792.
D'Arcy Thompson, W. (1961). *On Growth and Form*. Cambridge; Cambridge University Press.
Fidler, I. & Hart, I. (1982). *Science* 217, 998-1003.
Goguen, J. & Varela, F. (1979). *Int. J. gen. Syst.* 5, 31-43.
Hay, E. (1981a). *J. cell. Bioi.* 91. 20Ss-235s.
Hay, E. (1981b). In (E. Hay, Ed.): *Cell Biology of the Extracellular Matrix*. New York: Plenum

Press.

Lewis, J. (1984). *Nature* 307, 413-414.

Lewis, J., Chevallier, A., Kinney, M. & Wolpert, L. (1981). *J. embryol. exp. Morphol.* 64, 211.

Margulis, L. (1981). *Symbiosis and Cell Evolution*. San Francisco: Freeman.

Margulis, L. & Schwartz, K. (1982). *Five Kingdoms*. San Francisco: Freeman.

Maturana, H. & Varela, F. (1980). *Autopoiesis and Cognition*. Boston: D. Reidel.

Ramon y Cajal, S. & Tello y Munoz, J. (1950). *Elementos de Histología Normal*. Madrid.

Shannon, J. & Pitelka, D. (1981). *In vitro* 17, 1016-1028.

Spautholz, V. (1901). *Handatlas der Anatomie des Menschen*. Leipzig.

Varela, F. (1979). *Principles of Biological Anatomy*. New York: North-Holland/Elsevier.