



CÉLULAS DE LABORATORIO



Con agua, aceite, ADN y minerales de la arcilla han conseguido pequeñas gotas que se comunican y reaccionan como las células de nuestro cuerpo. Un avance más hacia la creación de vida artificial

Texto: PILAR GIL VILLAR



Las piedras no tienen vida. El ornitorrinco, los líquenes y las Kardashian, sí. En algún momento, cuando 'voz', 'reptar' o 'germinar' ni se atisbaban en el vocabulario de la Tierra, algunas moléculas inertes iniciaron una novedosa forma de interactuar y reaccionar que las llevó a formar unidades mayores capaces de alimentarse, crecer, reproducirse y evolucionar. Esas primeras reacciones constituyeron el vértice inicial de un abanico que iría desplegándose en proteínas, células, protozoos, algas, hongos, crustáceos... hasta la incontable variedad que conocemos (y aún desconocemos) ahora, incluidos los humanos que han aprendido a curiosear en todos esos procesos y a intentar manipularlos para beneficiarse de ellos o, sencillamente, reconstruir ese complejísimo, fascinante y aún misterioso recorrido. Empezando por sus unidades mínimas.

"Uno de nuestros objetivos a largo plazo, muy ambicioso, es intentar crear una célula artificial, [...] un organismo vivo a partir de moléculas inertes que nunca

hayamos tocado un organismo vivo, ni pasado a través de él", declaraba en 2012 Neal Devaraj, profesor de Química y Bioquímica en la Universidad de California en San Diego (EEUU). El pasado noviembre anunciaba un hito hacia esa meta. A partir de minerales de **arcilla, moléculas de plástico (acrilato) y ADN**, sometidos a un tratamiento químico y luz ultravioleta, han conseguido esferas en las que tienen lugar procesos característicos de las células vivas.

Uno de ellos es la generación de proteínas: dentro de la membrana de acrilato, el ADN libera ARN —que 'traduce' su información—, y este impulsa la formación de la sustancia proteica GFP, de un verde fluorescente, que permite rastrearla con facilidad.

Además, ese mismo ADN responde a las señales de otras esferas. Lo comprobaron mezclando algunas con otras sin capacidad de producir ese marcador, pero sí de atraparlo. Al cabo de dos horas, estas últimas lucían en verde, como señal de que lo habían recibido de sus vecinas a través de los poros de las membranas. Es decir, se comunicaban: "Es

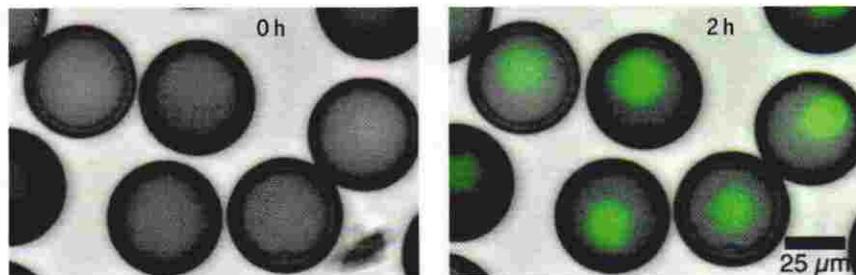
un trabajo muy bien hecho y de mucho interés en el mundo de la 'biomimesis', la imitación de los procesos biológicos en estructuras que nada tienen que ver con la vida tal y como la conocemos", valora Juli Peretó, investigador del Instituto de Biología Integrativa de Sistemas de la Universidad de Valencia-CSIC.

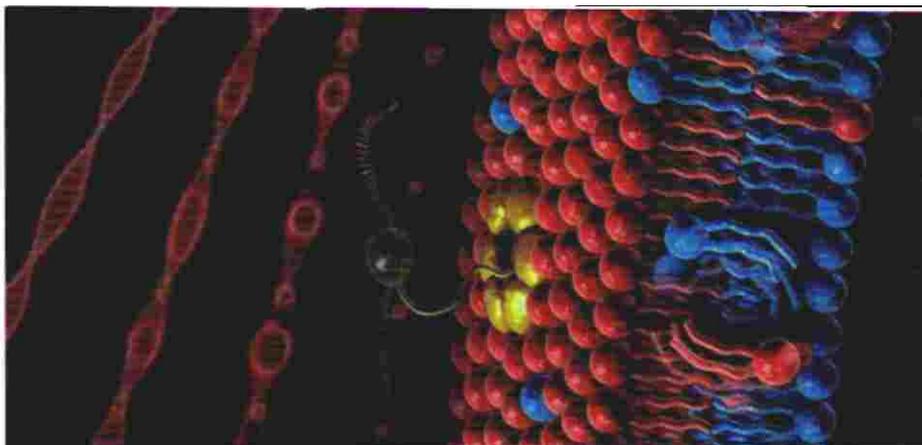
Reaccionan en grupo

Los autores destacan que las redes de moléculas que dan lugar a algunos comportamientos son diferentes de las de las células vivas. Por ejemplo, la llamada 'detección de quorum': básicamente, percibir la cantidad de individuos de un grupo y ajustar a ella el comportamiento colectivo. Nadie asegura que en otros entornos —otros planetas, por ejemplo— las condiciones ambientales no hayan llevado a los mismos elementos químicos a utilizar estas rutas, nuevas para nosotros. Estas investigaciones amplían así el catálogo de indicios para buscar vida extraterrestre.

Luis Serrano, director del Centro de Regulación Genómica (Barcelona), considera el estudio "un avance importante, ya que →

DE ARCILLA Y PLÁSTICO Las células creadas con esos materiales (izda.), expresaron una proteína fluorescente (dcha.).





MEMBRANAS ESFÉRICAS de la Universidad de Tokio. Su método reduce al mínimo el empleo de material orgánico.

la detección de *quorum* es una propiedad de las bacterias. Pero está aún lejos de conseguir un ser autónomo que viva, se divida se multiplique y evolucione”.

Esa será la prueba final para conseguir la vida artificial. Hasta entonces, vamos por partes. Partes que quizá puedan tener una aplicación práctica: Devaraj y su equipo visualizan constructos artificiales capaces de llevar medicamentos a órganos enfermos sin afectar a las células sanas; analizar muestras mínimas de sangre o encontrar compuestos tóxicos en, por ejemplo, vías de agua. Su capacidad para resistir dos años en un congelador las cualifica para esa función de biosensores, y agrupadas podrían cooperar en nuevos materiales inteligentes.

Membranas porosas

Con esa arquitectura a partir de materiales no vivos trabajan numerosos laboratorios y consorcios en todo el mundo. Una de sus tareas clave es el desarrollo de membranas. Además de encapsular el contenido de la célula, estas barreras de moléculas de grasa (lípidos) deben ser franqueables

al constante fluir de señales químicas hacia dentro y hacia el exterior. Uno de los retos que presentan es que habitualmente sus ingredientes se disuelven en sustancias orgánicas, que enmascaran su comportamiento artificial. Los japoneses Shoji Takeuchi y Koki Kamiya consiguieron remontarlo con un método para crear **membranas sin disolventes orgánicos** que iban creando sus dos capas de manera satisfactoria.

La red germano-francesa MaxSynBio, por su parte, se ha centrado en lograr un difícil equilibrio: programar paredes que, sin perder la estabilidad, resulten suficientemente porosas. Las vesículas –como llaman a estas versiones previas a una célula– que lograron en 2017 eran tan estables que **pudieron inyectarles proteínas**, como a las naturales. Y lo hicieron en mil vesículas por segundo, lo que les permitía “obtener un número suficiente como para realizar análisis médicos y biológicos”, según Joachim Spatz, del Instituto Max-Planck de Investigación Médica en Heidelberg (Alemania).

Las de Winfried Römer, del proyecto internacional europeo Synthetic Glycobiology

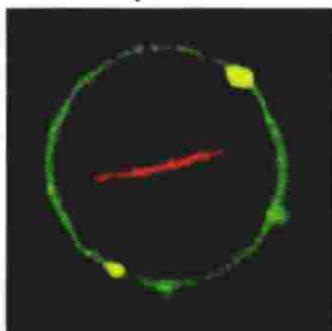
(SynGlycTis), van más allá al ir modificándose a medida que crecen, de modo similar a las de los mamíferos. Los conocimientos cosechados con su investigación podrían ayudarnos a comprender mejor cómo afectan algunas enfermedades a las membranas celulares e incluir ese factor en la búsqueda de medicamentos.

Pero la muralla exterior no es la única en una célula. Dentro de ella, el núcleo o las centrales de energía –las mitocondrias– también se encuentran rodeados. Desde el Instituto Walter y Eliza Hall de Investigación Médica de Australia, David Miller y su equipo se encargaron en 2013 de emular ese grado de complejidad de las vesículas al crear orgánulos sintéticos dentro de ellas, encerrar en ellos lactosa y activarlos con luz para que la liberara al compartimento principal.

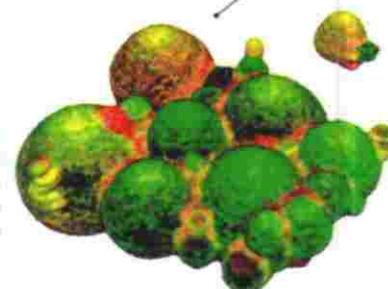
No parecerse a nada real

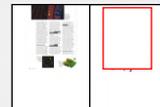
En paralelo a esos esfuerzos, Marileen Dogterom lleva veinte años encarando otra estructura

MEMBRANAS ESTABLES, pero con tantos poros que permiten que se les inyecten proteínas (en rojo).



CRECEN Y SE MODIFICAN Es lo que han logrado en el proyecto europeo SynGlycTis.





EN GOTAS DE AGUA Y ACEITE SE HA CONSEGUIDO MATERIAL GENÉTICO QUE EVOLUCIONA SEGÚN LAS LEYES DE DARWIN

esencial del diseño celular: el citoesqueleto, un entramado de proteínas que funciona como un andamiaje activo que asegura la forma tridimensional, pero interviene también en el transporte de sustancias o la división de las células. El objetivo de Dogterom se ha integrado en el consorcio BaSyC, que ella coordina desde la Universidad de Delft (Países Bajos). Con la inyección de 19 millones de euros que recibieron en 2017 del gobierno holandés y fondos de las instituciones que lo forman, buscan un **organismo básico artificial** capaz de mantenerse, crecer y reproducirse.

“Nuestro plan es derivar los componentes y mecanismos moleculares para nuestra célula sintética desde varios organismos rudimentarios ya existentes. Eso significa que el producto final funcionará basándose en los principios de la vida tal y como la conocemos, sin imitar a ninguna especie real específica”, ha declarado Dogterom. El pasado abril anunciaron que, en colaboración con investigadores de la Universidad Autónoma de

Madrid, han creado un prototipo de ADN artificial capaz de replicarse en una estructura similar a una célula. Es decir, el primer peldaño hacia la reproducción.

Metabolismo y evolución

Antes de ‘pensar’ en dividirse, la vida necesita mantenerse: tomar nutrientes, generar con ellos energía y transformarlos en los componentes que necesita. Ese metabolismo es el que lograron aportar, de forma muy básica, a unas gotas microscópicas de aceite Thomas Beneyton y sus colegas de varias instituciones. El pasado junio publicaban cómo les habían introducido fosfato de glucosa y otra sustancia con la que este reacciona para liberar energía química y transformarse en un producto químico diferente. Cuando consumían todo el fosfato, las células entraban en modo de hibernación, y despertaban de nuevo en cuanto recibían un nuevo suministro.

Ahora los investigadores se proponen ir variando las cantidades y condiciones de esa operación para dilucidar la pregunta

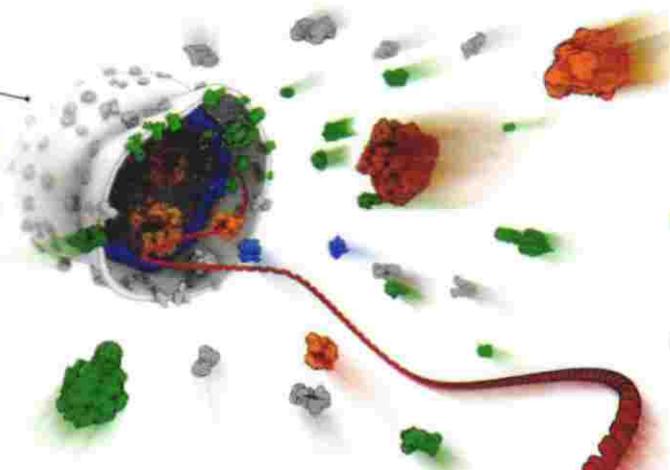
que dio lugar a su investigación: ¿qué es lo mínimo que necesita una célula para sobrevivir?

¿Y para evolucionar? Otra pregunta vital, perseguida en este caso por Yomo Tetsuya. En 2013, junto a su equipo de la Universidad de Osaka (Japón), encerró varias proteínas y ARN sintético en gotas de agua diluida en aceite. Ese ARN comenzó a replicarse una y otra vez, igual que en la naturaleza y, al cabo de 600 generaciones, observaron cómo había ido acumulando mutaciones que respondían a las leyes de la selección natural de Darwin.

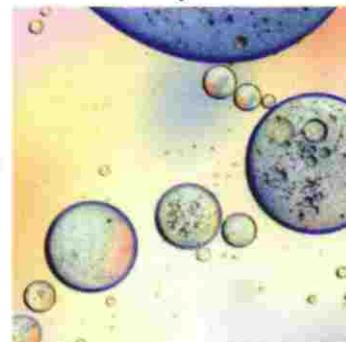
Contra el cáncer

En esta aproximación por partes a la célula sintética, algunos grupos se centran en buscar aplicaciones a los avances que se van consiguiendo. Nitzan Krinsky y Avi Schroeder, del Instituto Technion, en Israel, consiguieron **células sintéticas** que producen una proteína antitumoral, tras implantarlas en el cuerpo. Las probaron en tumores de pecho, en los que mataron muchísimas células con un daño mínimo al tejido sano circundante. →

TRES PROCESOS esenciales buscan en el proyecto BaSyC: suministrar energía (en verde), procesar el ADN (naranja/rojo) y dividirse (azul).



PROTEÍNAS ANTICÁNCER
En Israel las introdujeron en un tumor y mataron muchas células malignas.





YA HAN CREADO UNA CÉLULA ARTIFICIAL QUE SE CAMUFLÓ EN UN GRUPO DE BACTERIAS Y LAS HIZO REACCIONAR

En su estudio, los autores destacaban como ventaja que, como no están sometidas a las reglas biológicas de las células naturales, este tipo de constructos pueden ir más allá de algunas funciones de estas.

Para llegar ahí, primero deben imitarlas. La función que se pusieron como objetivo los investigadores de la institución suiza NCCR Ingeniería de Sistemas Moleculares fue la de

acelerar la segregación de una hormona en mamíferos.

En los organismos vivos, esa tarea recae en las enzimas, pero ellos las sustituyeron por una proteína con un fragmento de rutenio, un metal que quizá lleves en uno de tus implantes dentales o tus joyas para dotar de dureza al platino. Introdujeron la proteína metalizada en una célula embrionaria de riñón humano y comprobaron cómo aceleraba en ella la producción de una hormona tiroidea.

Este último trabajo utilizó únicamente una pequeña porción artificial dentro de una célula natural, a diferencia de las aproximaciones anteriores, que intentan limitar al máximo los

ingredientes orgánicos. Para medir los avances en este campo, se necesita conocer cómo medimos el grado de 'vivificación'.

¿Qué es la vida?

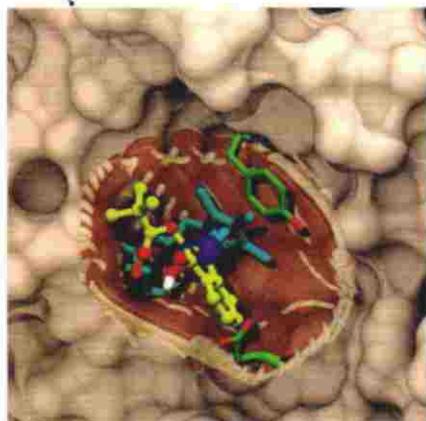
El criterio de la NASA para buscarla en otros mundos la define como "un sistema químico que se automantiene y es capaz de evolucionar en el sentido darwiniano del término". Pero Sheref Mansy, de la Universidad de Trento (Italia), ha querido añadir pragmatismo al asunto: "Ya tenemos sistemas químicos que cumplen con muchas de las descripciones cualitativas de la vida y no parece que nos hayamos acercado mucho a fabricar una célula desde cero o siquiera a comprender lo que hace que algo viva", declaró. Por eso ha desarrollado un test basado en la capacidad de una creación artificial de engañar a sus correspondientes naturales y hacerles creer que es una de las suyas. En su laboratorio, lograron que un grupo de bacterias sin modificar percibieran la presencia de células artificiales creadas por Mansy y sus colaboradores y activaran como consecuencia

un comportamiento grupal. Así determinaron que sus células estaban vivas al 39%.

Desde otra perspectiva muy distinta, Craig Venter, el célebre descifrador del genoma humano, determinó cuál era el número mínimo de genes para que un ser crezca y se reproduzca. Concretamente, 473. Para llegar a esa conclusión, fueron retirando pares de bases al cromosoma de una de las bacterias -organismos unicelulares- más pequeñas del mundo, *Mycoplasma mycoides*. Cuando, por prueba y error, llegaron a esa cifra, introdujeron el genoma restante en otra bacteria a la que habían extraído el suyo por completo, y vieron que vivía. Lo que denominaron JVC1-Syn 3.0 se convirtió en el **primer organismo con un genoma mínimo.** Sin embargo, no era capaz de crecer, ni de reproducirse.

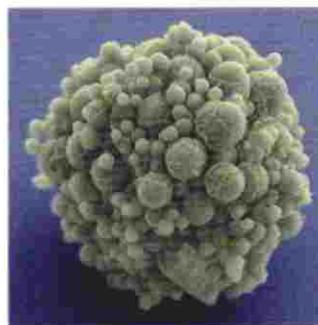
¿Para qué es ese gen?

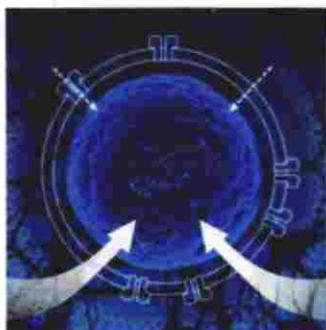
Con esa misma aproximación -vaciar una bacteria y diseñar su genoma por ordenador-, Venter había creado en 2010 a *Synthia*, aireada por la prensa internacional como la primera



EFFECTO EN MAMÍFEROS
Una proteína sintética metalizada provocó que células de riñón segregaran una hormona.

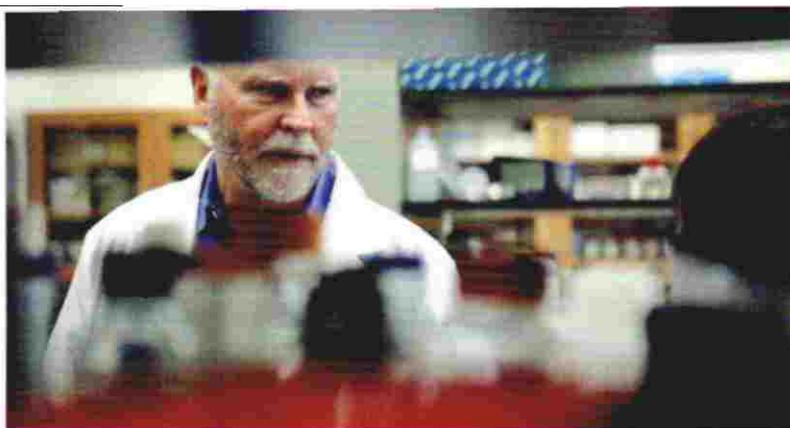
LA VIDA MÍNIMA
La bacteria modificada SYN 3.0 contiene el mínimo número de genes necesario para vivir.





RESPONDER AL ENTORNO

En el MIT lograron circuitos artificiales con los que la levadura ajusta su producción a las condiciones ambientales.



CRAIG VENTER diseña genomas artificiales que introduce en organismos vivos.

célula artificial de la historia. "Pero no es cierto", alega Luis Serrano: "Fue un trasplante de cromosoma, que es un desafío técnico muy importante, pero no es que él se sentara como un ingeniero y decidiera: 'Me hacen falta estos componentes, los uno y eso funciona'. Eso sí sería una célula artificial".

El modo de trabajo de Venter y otros muchos grupos consiste en "desnudar la célula de todo lo que le otorga complejidad, pero que no forma parte de la esencia de la vida", en palabras de Juli Peretó. Lo que nos aporta conocimiento o, más bien, nos sitúa ante nuestra falta de él: "Todavía hay genes en los genomas que comprobamos que son imprescindibles, pero no tenemos ni idea de lo que están haciendo", declara Peretó.

Interés militar

Muchas de las investigaciones que parten de organismos persiguen aplicaciones más allá del conocimiento biológico que puedan aportar. El instituto de Craig Venter busca la fabricación de biocombustibles, y por ello

ha recibido una importante financiación tanto federal como de ese sector.

A la agencia estadounidense de investigación en temas de defensa, DARPA, no le ha pasado desapercibido el potencial de las células artificiales o los seres vivos modificados. Tiene en marcha el programa Living Foundries, con el que "pretende crear un sistema de fabricación fiable con el que se puedan generar, mezclar y adaptar muchas funciones celulares a la carta y que pueda controlarse totalmente con circuitos integrados", explicó al anunciar el programa.

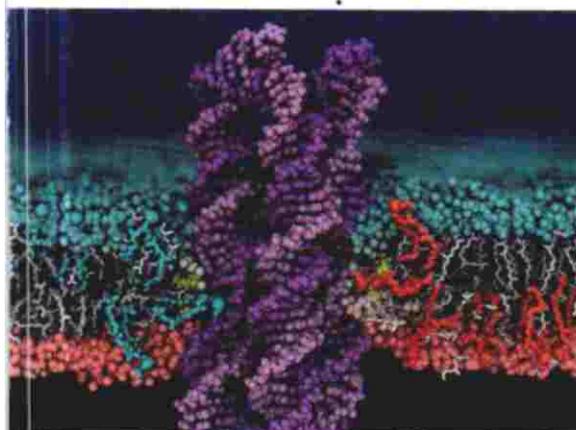
Como un burrito mexicano

Una de esas funciones es la de transportar las moléculas grasas que forman la membrana celular de una capa de esta a otra. Ulrich Keyser y Aleksei Aksimentiev diseñaron conjuntamente **nanoestructuras de ADN** que realizan esa labor mil veces más rápido que en la naturaleza. Dado que este proceso resulta relevante en enfermedades como el síndrome de Scott, que impide a la sangre coagularse bien, en

un futuro este trabajo podría encontrar aplicación médica.

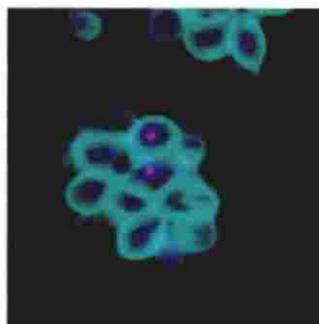
En la misma línea, trabaja Christopher Voigt en el Massachusetts Institute of Technology (MIT). Él compara la célula con "un burrito, que tiene de todo ahí dentro", y por eso unas proteínas influyen en el efecto de otras. Para **soslayar el problema, diseñó un circuito sintético complejo** a base de componentes que no interfieren entre ellos. Cuando los introdujeron en células de levadura, esta ajustaba su producción a las condiciones del tanque industrial en el que estaban fermentando.

Con fines menos prácticos, en la institución de EEUU Scripps Research modificaron bacterias de la levadura para hacerlas retroceder en su evolución: las volvieron a hacer más vulnerables a su anfitriona, y vieron cómo en 40 generaciones habían mutado para 'amistarse' de nuevo con ella. En el proceso estudiaron **la aparición de las mitocondrias**, un elemento aún pendiente de réplica en esta carrera por imitar la vida desde un laboratorio. ■



ENZIMA ARTIFICIAL DE ADN

Deja pasar lípidos mil veces más rápido que las naturales.



LEVADURA MODIFICADA con una bacteria dentro, para estudiar la evolución de las centrales de energía de la célula, las mitocondrias.