

La Arquitectura de la Vida

Un conjunto universal de reglas de construcción parece guiar el diseño de las estructuras orgánicas, desde los simples compuestos de carbono hasta las células y tejidos complejos

por Donald Ingber

La vida es el máximo ejemplo de complejidad en funcionamiento. Un organismo, ya sea una bacteria o un babuino, se desarrolla a través de una serie increíblemente compleja de interacciones en las que interviene un gran número de componentes diferentes. Estos componentes, o subsistemas, están formados a su vez por componentes moleculares más pequeños, que muestran independientemente su propio comportamiento dinámico, como la capacidad de catalizar reacciones químicas. Sin embargo, cuando se combinan en una unidad funcional mayor -como una célula o un tejido- surgen propiedades totalmente nuevas e imprevisibles, como la capacidad de moverse, cambiar de forma y crecer.

Aunque los investigadores han reconocido este hecho intrigante desde hace tiempo, la mayoría lo descarta en su búsqueda para explicar los fundamentos de la vida. Durante las últimas décadas, los biólogos han intentado avanzar en la comprensión del funcionamiento del cuerpo humano definiendo las propiedades de los materiales y moléculas fundamentales para la vida, como el ADN, la materia de los genes. De hecho, los biólogos se esfuerzan ahora por identificar cada gen del conjunto completo, conocido como genoma, que lleva cada ser humano. Dado que los genes son los "planos" de las moléculas clave de la vida, como las proteínas, este Santo Grial de la biología molecular conducirá en un futuro próximo a un catálogo de, esencialmente, todas las moléculas con las que se crea un ser humano. Sin embargo, comprender de qué están hechas las piezas de una máquina compleja no sirve para explicar cómo funciona el sistema completo, independientemente de que el sistema complejo sea un motor de combustión o una célula. En otras palabras, identificar y describir las piezas del rompecabezas molecular servirá de poco si no comprendemos las reglas de su ensamblaje.

Que la naturaleza aplica reglas de ensamblaje comunes está implícito en la recurrencia -a escalas desde la molecular hasta la macroscópica- de ciertos patrones, como espirales, pentágonos y formas trianguladas. Estos patrones aparecen en estructuras que van desde cristales muy regulares hasta proteínas relativamente irregulares y en organismos tan diversos como los virus, el plancton y los humanos. Al fin y al cabo, tanto la materia orgánica como la inorgánica están hechas de los mismos bloques de construcción: átomos de carbono, hidrógeno, oxígeno, nitrógeno y fósforo. La única diferencia es cómo se disponen los átomos en el espacio tridimensional.

Este fenómeno, en el que los componentes se unen para formar estructuras más grandes y estables con nuevas propiedades que no podrían haberse predicho a partir de las características de sus partes individuales, se conoce como auto ensamblaje. Se observa a muchas escalas en la naturaleza. En el cuerpo humano, por ejemplo, las grandes moléculas se auto

ensamblan en componentes celulares conocidos como orgánulos, que se auto ensamblan en células, que se auto ensamblan en tejidos, que se auto ensamblan en órganos. El resultado es un cuerpo organizado jerárquicamente como niveles de sistemas dentro de sistemas. Así pues, si queremos comprender plenamente el modo en que los seres vivos se forman y funcionan, tenemos que descubrir estos principios básicos que guían la organización biológica.

A pesar de siglos de estudio, los investigadores aún saben relativamente poco sobre las fuerzas que guían a los átomos para auto ensamblarse en moléculas. Saben aún menos sobre cómo los grupos de moléculas se unen para crear células y tejidos vivos. Sin embargo, en las dos últimas décadas he descubierto y explorado un aspecto intrigante y aparentemente fundamental del auto ensamblaje. Una variedad asombrosamente amplia de sistemas naturales, incluidos los átomos de carbono, las moléculas de agua, las proteínas, los virus, las células, los tejidos e incluso los seres humanos y otros seres vivos, se construyen utilizando una forma común de arquitectura conocida como tensegridad. El término se refiere a un sistema que se estabiliza mecánicamente debido a la forma en que se distribuyen y equilibran las fuerzas de tensión y compresión dentro de la estructura.

Este hallazgo fundamental podría tener algún día aplicaciones prácticas en muchos ámbitos. Por ejemplo, la nueva comprensión de la tensegridad a nivel celular nos ha permitido comprender mejor cómo la forma celular y las fuerzas mecánicas -como la presión en los vasos sanguíneos o la compresión en los huesos- influyen en las actividades de los genes. Al mismo tiempo, una comprensión más profunda de las reglas naturales del auto ensamblaje nos permitirá hacer un mejor uso -en aplicaciones que van desde el diseño de fármacos hasta la ingeniería de tejidos- de los datos que se acumulan rápidamente sobre las moléculas, las células y otros componentes biológicos. Una explicación de por qué la tensegridad es tan omnipresente en la naturaleza también puede aportar nuevos conocimientos sobre las propias fuerzas que impulsan la organización biológica, y quizás sobre la propia evolución.

¿Qué es la tensegridad?

Mi interés por la tensegridad se remonta a mis años de licenciatura, a mediados de la década de 1970, en la Universidad de Yale. Allí mis estudios de biología celular y también de escultura me llevaron a darme cuenta de que la cuestión de cómo se forman los seres vivos tiene menos que ver con la composición química que con la arquitectura. Las moléculas y células que forman nuestros tejidos se eliminan y sustituyen continuamente; es el mantenimiento del patrón y la arquitectura, razón por la que lo que llamamos vida.

Las estructuras de tensegridad son mecánicamente estables no por la fuerza de los miembros individuales, sino por la forma en que toda la estructura distribuye y equilibra las tensiones mecánicas. Las estructuras se dividen en dos categorías. Las estructuras de una categoría, que incluye las cúpulas geodésicas de Buckminster Fuller, son básicamente armazones formados por puntales rígidos, cada uno de los cuales puede soportar la tensión o la compresión. Los puntales que componen el armazón se conectan en triángulos, pentágonos o hexágonos, y cada puntal se orienta de modo que cada articulación se limite a una posición fija, asegurando así la estabilidad de toda la estructura.

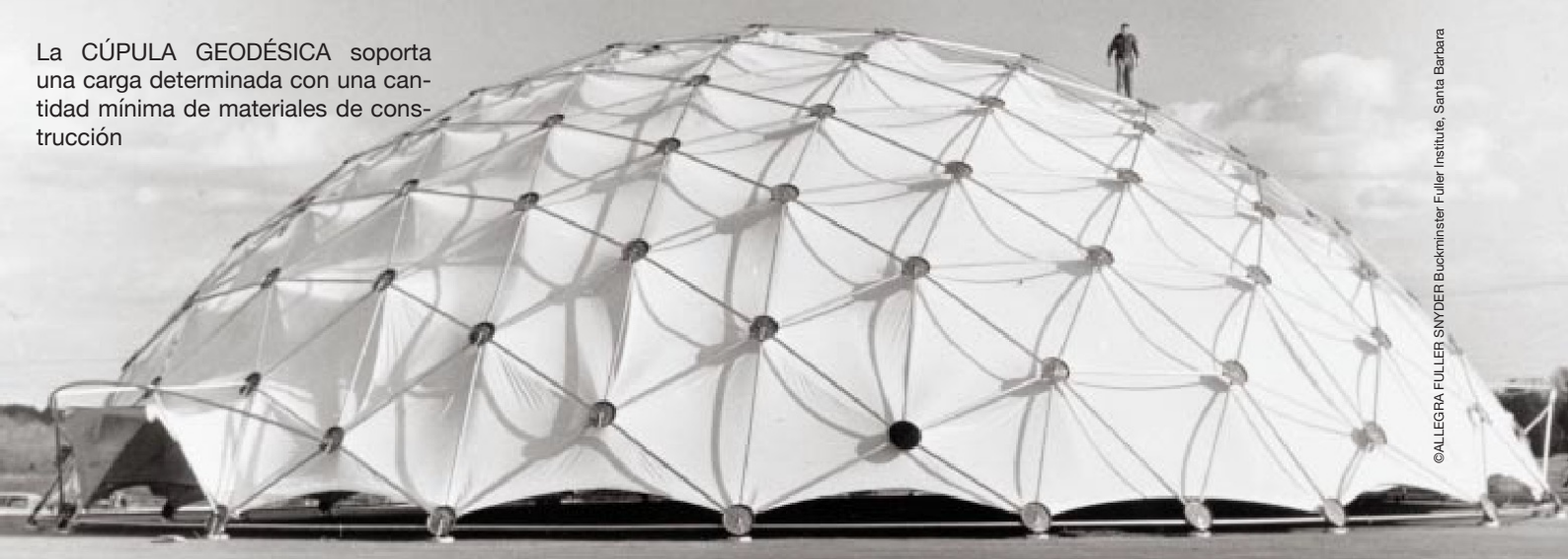
La otra categoría de estructuras de tensegridad engloba a las que se estabilizan mediante un fenómeno conocido como pretensión. Este tipo de estructura fue construida por primera vez por el escultor Kenneth Snelson. En las elegantes esculturas de Snelson, los componentes estructurales que sólo soportan tensión se distinguen de los que soportan compresión. Incluso antes de que una de estas estructuras sea sometida a una fuerza externa, todos los componentes estructurales ya están en tensión o compresión, es decir, están pretensados. Dentro de la estructura, los puntales rígidos que soportan la compresión estiran, o tensan, los componentes flexibles que soportan la tensión, mientras que esos componentes que soportan la tensión comprimen los puntales rígidos. Estas fuerzas contrapuestas, que se equilibran en toda la estructura, son las que le permiten estabilizarse.

Las estructuras de tensegridad de ambas categorías comparten una característica crítica, que es que la tensión se transmite continuamente a través de todos los componentes estructurales. En otras palabras, un aumento de la tensión en uno de los componentes provoca un aumento de la tensión en los com-

La TENSEGRIDAD - un sistema arquitectónico en el que las estructuras se estabilizan equilibrando las fuerzas opuestas de compresión y tensión- da forma y fuerza a las formas naturales y artificiales. El citoesqueleto de una célula viva (*fondo*) es una estructura compuesta por microtúbulos y filamentos interconectados. La relación dinámica de estos elementos estructurales recuerda a una escultura (*en el centro*) de Kenneth S., en la que largos puntales están unidos con cables.

KENNETH SNELSON (primer plano);
KATE NOBES Y ALLAN HAL (fondo)

La CÚPULA GEODÉSICA soporta una carga determinada con una cantidad mínima de materiales de construcción



©ALLEGRA FULLER SNYDER Buckminster Fuller Institute, Santa Barbara

ponentes de toda la estructura, incluso en los del lado opuesto. Este aumento global de la tensión se equilibra con un aumento de la compresión en determinados componentes espaciados por toda la estructura. De este modo, la estructura se estabiliza mediante un mecanismo que Fuller describió como tensión continua y compresión local. En cambio, la mayoría de los edificios obtienen su estabilidad de la compresión continua debido a la fuerza de la gravedad.

Los componentes que soportan la tensión en estas estructuras -ya sean las cúpulas de Fuller o las esculturas de Snelson- trazan las trayectorias más cortas entre los miembros adyacentes (y por tanto, por definición, están dispuestos geodésicamente). Las fuerzas de tensión se transmiten de forma natural a través de la distancia más corta entre dos puntos, por lo que los componentes de una estructura de tensegridad se colocan de forma precisa para soportar mejor la tensión. Por esta razón, las estructuras de tensegridad ofrecen la máxima resistencia para una determinada cantidad de material de construcción.

Del esqueleto al citoesqueleto

¿Qué tiene que ver la tensegridad con el cuerpo humano? Los principios de la tensegridad se aplican esencialmente a todas las escalas de tamaño detectables en el cuerpo. A nivel macroscópico, los 206 huesos que constituyen nuestro esqueleto se levantan contra la fuerza de la gravedad y se estabilizan en forma vertical por la tracción de los músculos, tendones y ligamentos (similares a los cables de las esculturas de Snelson). En otras palabras, en la compleja estructura de tensegridad que hay dentro de cada uno de nosotros, los huesos son los puntales de compresión, y los músculos, tendones y ligamentos son los miembros que soportan la tensión. En el otro extremo de la escala, las proteínas y otras moléculas clave del cuerpo también se estabilizan mediante los principios de la tensegridad. Mi propio interés se encuentra entre estos dos extremos, a nivel celular.

Como estudiante de posgrado que trabajaba con James D. Jamieson en Yale, me centré en cómo los componentes de los sistemas biológicos -especialmente de las células- interactúan mecánicamente. En esa época, a finales de la década de 1970, los biólogos consideraban en general que la célula era un fluido viscoso o un gel rodeado por una membrana, como un globo lleno de melaza. Se sabía que las células contenían un entramado interno, o citoesqueleto, compuesto por tres tipos diferentes de polímeros de proteínas moleculares, conocidos como

Las CÉLULAS VIVAS arrugan un fino sustrato de goma porque ejercen fuerzas de tracción allí donde se adhieren.

microfilamentos, filamentos intermedios y microtúbulos. Pero su papel en el control de la forma de la célula era poco conocido.

Otro misterio en aquellos días se refería a la forma en que las células aisladas se comportan cuando se colocan en diferentes superficies. Hacía tiempo que se sabía que las células se extendían y aplanaban cuando se adherían a una placa de cultivo rígida de cristal o plástico. Sin embargo, en 1980, Albert K. Harris, de la Universidad de Carolina del Norte en Chapel Hill, demostró que cuando se fijan a un sustrato de goma flexible, las células se contraen y se vuelven más esféricas. Esta contracción agrupa, o frunce, el caucho subyacente.

Se me ocurrió que una visión de la célula como una estructura de tensegridad podría explicar fácilmente este comportamiento. Modelé una célula como una estructura de este tipo; consistía en seis clavijas de madera y una cuerda elástica. Dispuse las espigas -que soportaban la tensión comprensiva- en tres pares. Cada par era perpendicular a los otros dos, y ninguno de los puntales de madera se tocaba entre sí. Una cuerda elástica que soportaba la tensión se conectaba a los extremos de todas las espigas, tirando de ellas para darles una forma estable y tridimensional. También coloqué un modelo de tensegridad esférico más pequeño, que representaba el núcleo, dentro del más grande que representaba el resto de la célula. Luego, para imitar las conexiones citoesqueléticas entre el núcleo y el resto de la célula, estiré cuerdas elásticas desde la superficie de la estructura de tensegridad grande hasta la más pequeña del interior [véase la ilustración en la parte superior derecha de la página opuesta].

Para entender cómo funcionó mi experimento, es necesario saber que al empujar hacia abajo un modelo de tensegridad del tipo que construí, se le fuerza a convertirse en lo que parece ser un montón aplastado de palos y cuerdas. En cuanto se retira la presión, la energía almacenada en los filamentos tensados hace que el modelo recupere su forma original, más o menos esférica. Para simular cómo se comportan las células cuando se colocan sobre una superficie, imité un sustrato de cultivo sólido de vidrio o plástico estirando un trozo de tela tensa y fijándolo firmemente a un trozo de madera situado debajo. Fijé el modelo de tensegridad al sustrato aplanándolo y cosiendo los extremos de algu-

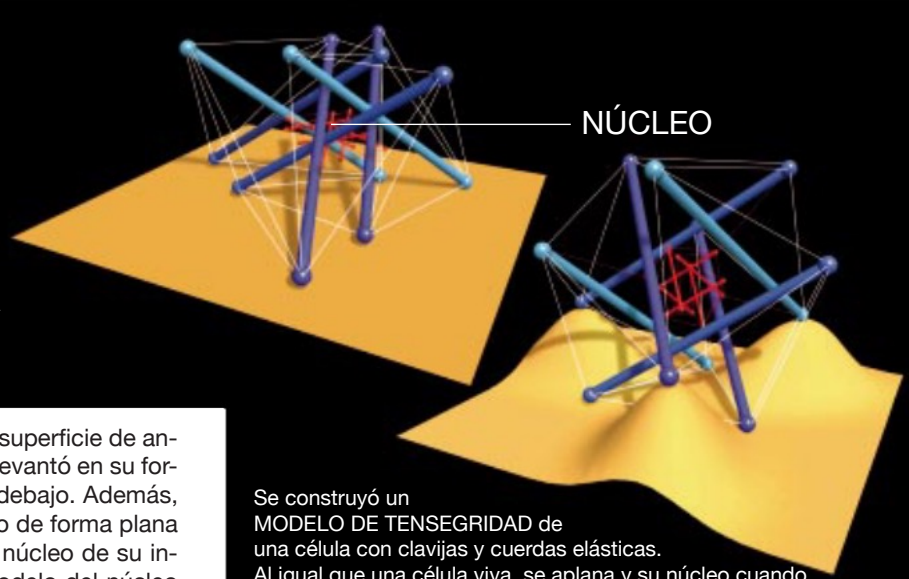


ALBERT K. HARRIS, PATRICIA WILD Y DAVID STOPAK

nas espigas a la tela. Estas fijaciones eran análogas a las moléculas de la superficie celular, ahora conocidas como integrinas o receptores de adhesión, que conectan físicamente una célula con su sustrato de anclaje.

Con los extremos de las clavijas cosidos a la tela firmemente sujeta con alfileres, el modelo permanecía plano, igual que una célula real sobre un sustrato duro. Sin embargo, cuando levanté las clavijas para liberar la tela de la madera, flexibilizando así la superficie de anclaje de la célula, el modelo de tensegridad se levantó en su forma más esférica, frunciendo la tela que había debajo. Además, me di cuenta de que cuando estiraba el modelo de forma plana conectándolo al sustrato de tela, la célula y el núcleo de su interior se extendían de forma coordinada. El modelo del núcleo también se desplazó hacia el fondo de la célula simulada. Poco después, demostré experimentalmente que las células y los núcleos vivos se extienden y polarizan de forma similar cuando se adhieren a un sustrato. Así, con mi construcción altamente simplificada, demostré que las estructuras de tensegridad imitan el comportamiento conocido de las células vivas.

SLIM FILMS; FUENTE: DONALD E. INGBER



Se construyó un **MODELO DE TENSEGRIDAD** de una célula con clavijas y cuerdas elásticas. Al igual que una célula viva, se aplana y su núcleo cuando se adhiere a una superficie rígida (*izquierda*) y se retrae hasta adquirir una forma más esférica en un sustrato flexible, frunciendo esa superficie (*derecha*).

El cableado duro de las células

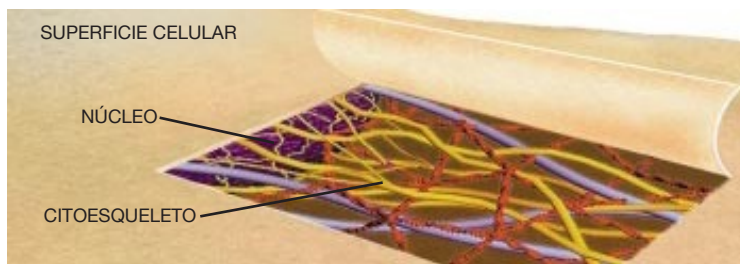
En los años transcurridos desde mi experimento de modelización, los biólogos han aprendido mucho sobre los aspectos mecánicos de las células, y sus hallazgos parecen confirmar que las células obtienen efectivamente su forma de la tensegridad. Además, tal como predicen los modelos, la mayoría de las células obtienen su estructura no sólo de los tres tipos principales de filamentos del citoesqueleto, sino también de la matriz extracelular, el andamiaje de anclaje al que las células se fijan de forma natural en el cuerpo.

En el interior de la célula, una red de microfilamentos -elemento clave del citoesqueleto- se extiende por toda la célula, ejerciendo tensión. En otras palabras, tira de la membrana de la célula y de todos sus componentes internos hacia el núcleo, en el centro. A este tirón hacia dentro se oponen dos tipos principales de elementos de compresión, uno de los

cuales está fuera de la célula y el otro dentro. El componente del exterior de la célula es la matriz extracelular; las "vigas" de compresión del interior de la célula pueden ser microtúbulos o grandes haces de microfilamentos reticulados dentro del citoesqueleto. El tercer componente del citoesqueleto, los filamentos intermedios, son los grandes integradores, que conectan los microtúbulos y los microfilamentos contráctiles entre sí, así como con la membrana superficial y el núcleo de la célula. Además, actúan como hilos conductores, rigidificando el núcleo central y asegurándolo en su lugar. Aunque el citoesqueleto está rodeado de membranas y penetrado por fluidos viscosos, es esta red de puntales y cables moleculares la que estabiliza la forma de la célula.

Si la célula y el núcleo están conectados físicamente por filamentos de tracción y no sólo por un citoplasma fluido, entonces tirar de los receptores de la superficie celular debería producir cambios estructurales inmediatos en el interior de la célula. Recientemente, Andrew Maniatis, que estuvo en mi grupo en el

RYOTA MATSUJIRA, ROBERT EZZELL AND DONALD E. INGBER

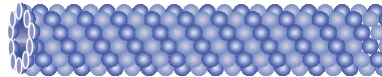


El **CITOESQUELETO** de una célula está formado por microfilamentos (*abajo a la izquierda*), microtúbulos (*abajo al centro*) y filamentos intermedios (*abajo a la derecha*), todos ellos de una anchura de nanómetros. La forma redondeada cerca del centro en cada una de estas fotografías es el núcleo celular. Los tres componentes se interconectan para crear el entramado citosquelético, que se extiende desde la superficie celular hasta el núcleo (*arriba a la izquierda*). La estructura molecular de cada componente se muestra sobre la foto correspondiente y está codificada por colores en la ilustración superior izquierda.

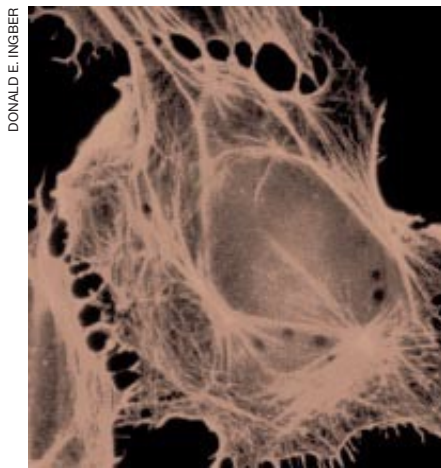
MICROFILAMENTOS



MICROTÚBULOS



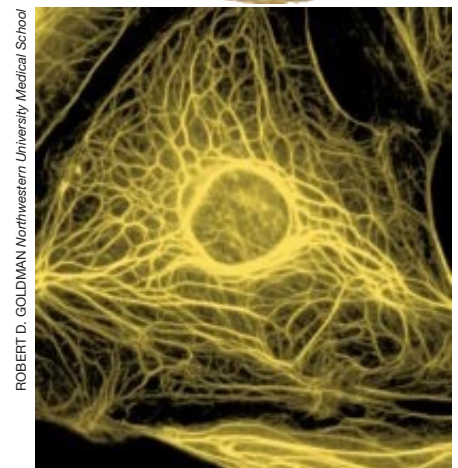
FILAMENTOS INTERMEDIOS



DONALD E. INGBER

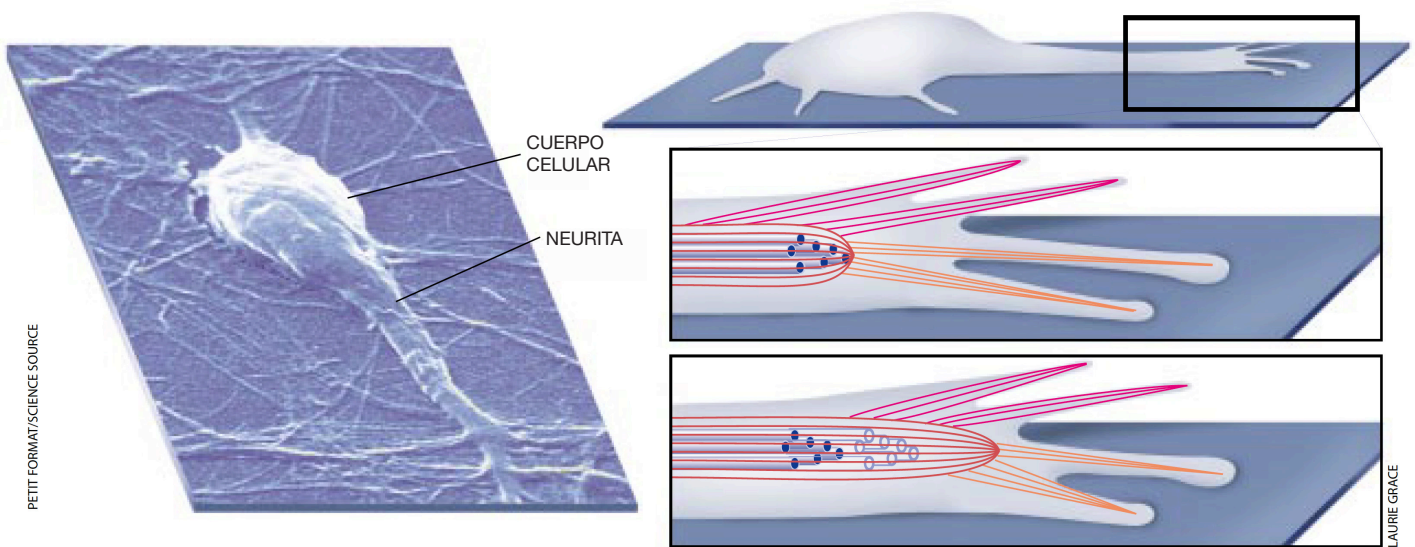


DONALD E. INGBER



ROBERT D. GOLDMAN Northwestern University Medical School

LAURIE GRACE



La CÉLULA NERVIOSA tiene largas extensiones, llamadas neuritas, que se conectan eléctricamente con las células nerviosas vecinas (arriba a la izquierda y arriba a la derecha). Las neuritas se extienden desde la célula (vistas a la derecha), por ejemplo, durante la reparación de una lesión, alargando las fibras moleculares internas conocidas como microtúbulos (púrpura). Los microfilamentos contráctiles (rojo) rodean a los microtúbulos, comprimiéndolos y restringiendo su

crecimiento. Los mismos microfilamentos, sin embargo, están conectados a otros (naranja) que se extienden hacia delante hasta los puntos donde la célula se ancla a su sustrato subyacente (centro). Cuando los microfilamentos se tiran hacia delante contra estas adherencias, permiten que los microtúbulos se alarguen, y la neurita se extiende (abajo).

Hospital Infantil de la Facultad de Medicina de Harvard, lo demostró directamente. Al unir las micropipetas a los receptores de adhesión de la superficie de las células vivas y tirar hacia fuera, Maniotis hizo que los filamentos del citoesqueleto y las estructuras del núcleo se realinearán inmediatamente en la dirección del tirón. Así, como sugerían mis primeros experimentos, las células y los núcleos no se comportan como globos de agua viscosos.

Cómo la mecánica controla la bioquímica

La tensegridad puede ser invocada para explicar algo más que la estabilización de la forma celular y nuclear. Por ejemplo, Steven R. Heidemann, en colaboración con Harish Joshi y Robert E. Buxbaum, de la Universidad Estatal de Michigan, descubrió a mediados de la década de 1980 que la tensegridad puede explicar cómo las células nerviosas extienden largas y finas proyecciones llamadas neuritas, que están llenas de microtúbulos y transmiten señales eléctricas en el sistema nervioso. Este crecimiento es necesario para reparar las lesiones nerviosas.

El grupo de Heidemann descubrió que los microtúbulos son presionados en sus extremos por la atracción de los microfilamentos contráctiles circundantes dentro de las neuritas. Y lo que es más importante, los investigadores descubrieron que el ensamblaje (elongación) de los microtúbulos -, por tanto, la extensión de las neuritas- se promueve desplazando las cargas comprensivas fuera de los microtúbulos y hacia las uniones de la célula con su matriz extracelular. En otras palabras, la existencia de un equilibrio de fuerzas de tensegridad proporciona un medio para integrar la mecánica y la bioquímica a nivel molecular.

Hace muy poco, Andrew Matus, del Instituto Friedrich Miescher de Basilea, añadió una nota al pie de la letra a esta historia. Al fabricar células que producen microtúbulos fluorescentes, Matus observó realmente cómo esos microtúbulos se doblaban bajo compresión.

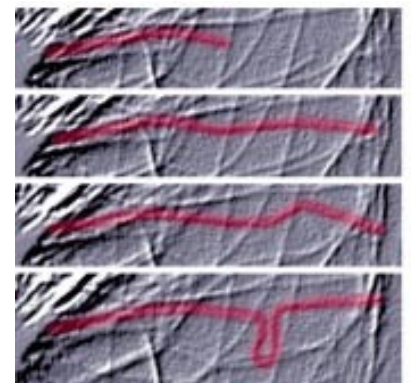
El modelo de tensegridad sugiere que la estructura del citoesqueleto de la célula puede modificarse alterando el equilibrio de las fuerzas físicas transmitidas a través de la superficie celular. Este hallazgo es importante porque muchas de las enzimas y otras sustancias que controlan la síntesis de proteínas,

la conversión de energía y el crecimiento de la célula están inmovilizadas físicamente en el citoesqueleto. Por ello, cambiar la geometría y la mecánica del citoesqueleto podría afectar a las reacciones bioquímicas e incluso alterar los genes que se activan y, por tanto, las proteínas que se fabrican.

Para investigar más a fondo esta posibilidad, Rahul Singhvi y Christopher S. Chen, de mi grupo, en colaboración con George M. Whitesides, también de Harvard, desarrollaron un método para diseñar la forma y la función de las células. Obligaron a las células vivas a adoptar diferentes formas -esféricas o aplanadas, redondas o cuadradas- colocándolas en diminutas "islas" adhesivas compuestas de matriz extracelular. Cada isla adhesiva estaba rodeada por una superficie similar al teflón a la que las células no podían adherirse.

Simplemente modificando la forma de la célula, podían cambiar las células entre diferentes programas genéticos. Las células que se extendían de forma plana tenían más probabilidades de dividirse, mientras que las células redondas a las que se les impedía extenderse activaban un programa de muerte conocido como apoptosis. Cuando las células no estaban ni demasiado extendidas ni demasiado retraídas, no se dividían ni morían. En cambio, se diferenciaban de forma específica para cada tejido: las células capilares formaban tubos capilares huecos; las células hepáticas secretaban proteínas que el hígado suministraba normalmente a la sangre, etc.

Así, la reestructuración mecánica de la célula y del citoesqueleto parece indicar a la célula lo que debe hacer. Las células muy planas, con sus citoesqueletos de un equilibrio de fuerzas de tensegridad, proporcionan un medio para integrar la mecánica y la bioquímica a nivel molecular.



EL MICROTÚBULO EN CRECIMIENTO se dobla bajo compresión en estas imágenes de vídeo de lapso de tiempo. El pandeo se produce cuando el microtúbulo se alarga y empuja contra otros componentes del esqueleto celular.

Hacer que las células hagan el giro

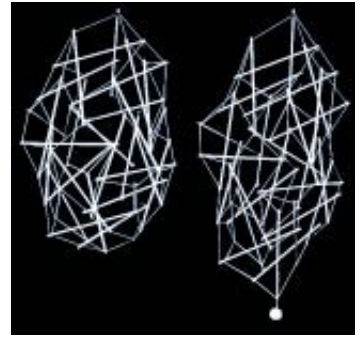
El siguiente nivel en la jerarquía del auto ensamblaje es la formación de tejidos, que se crean a partir de la unión de las células entre sí y con su matriz extracelular. Una propiedad emergente de los tejidos es su comportamiento mecánico. Muchos tipos de tejidos, como los músculos, los cartílagos, los vasos sanguíneos y la piel, presentan una respuesta conocida como rigidez lineal. Si tiras de tu piel, por ejemplo, sentirás que la resistencia aumenta a medida que tiras con más fuerza. Una fuerza externa creciente se encuentra con una resistencia creciente. Estudios recientes demuestran que incluso las moléculas aisladas, como el ADN, presentan rigidez lineal, pero hasta que examinamos este fenómeno en el contexto de la tensegridad, no había ninguna explicación mecánica o matemática para este comportamiento.

En 1993, mi colaborador Ning Wang, en colaboración con James P. Butler, de la Escuela de Salud Pública de Harvard, desarrolló un dispositivo que nos permitía retorcer moléculas individuales en la superficie de la membrana de células vivas, mientras medíamos simultáneamente la respuesta celular. Descubrimos que cuando aumentábamos la tensión aplicada a las integrinas (moléculas que atraviesan la membrana de la célula y enlazan la matriz extracelular con el citoesqueleto interno), las células respondían volviéndose cada vez más rígidas, igual que los tejidos enteros. Además, las células vivas podrían hacerse rígidas o flexibles variando la tensión del citoesqueleto, por ejemplo, cambiando la tensión de los microfilamentos contractiles.

Aunque no se conocen todos los detalles exactos de la interacción, hemos demostrado, utilizando un modelo de tensegridad de palo y cuerda, que la esencia de la respuesta puede discernirse a partir de la forma en que las estructuras de tensegridad responden al estrés. Esencialmente, todos los elementos estructurales interconectados de un modelo de tensegridad se reorganizan en respuesta a una tensión local. La rigidez lineal se debe a que, a medida que aumenta la tensión aplicada, un mayor número de miembros se sitúa en la dirección de la tensión aplicada.

En colaboración con Dimitrije Stamenovic, de la Universidad de Boston, desarrollamos un modelo matemático basado en estos principios. Predice, por primera vez, la respuesta de rigidez lineal de los tejidos, las células vivas e incluso las moléculas. Esperamos utilizar este modelo para ayudar a diseñar materiales avanzados que tengan la propiedad de rigidez lineal y que puedan ser útiles en aplicaciones como la ropa de protección y las partes artificiales del cuerpo. El mismo enfoque matemático también puede incorporarse a los programas informáticos como un atajo para acelerar el modelado molecular y el diseño de fármacos.

El ESTIRAMIENTO LINEAL se produce en una estructura de tensegridad porque los miembros estructurales se reorientan para estar más en la dirección de la tensión aplicada (*hacia abajo en la vista de la derecha*).



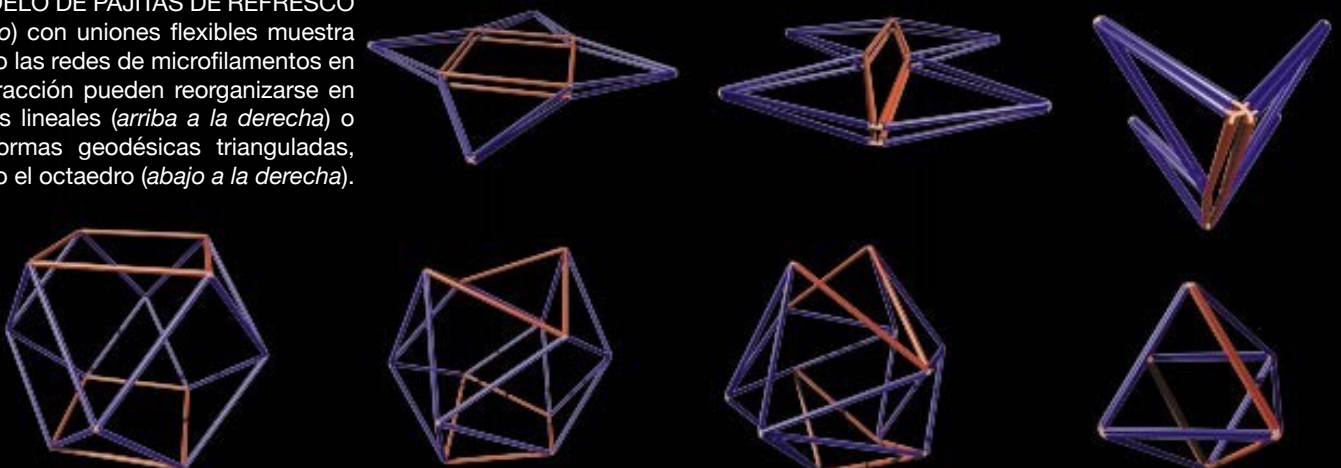
En los estudios de torsión magnética de Wang y en los experimentos de tirón de micropipeta de Maniotis, descubrimos que la aplicación de tensión a los receptores de la superficie celular relacionados con el metabolismo -en lugar de la adhesión- no transmitía eficazmente la fuerza al interior de la célula. Así pues, estos estudios confirmaron que las fuerzas mecánicas se transmiten a través de rutas moleculares específicas en las células vivas, un hallazgo que proporcionó una nueva visión de cómo las células perciben los estímulos mecánicos que regulan el desarrollo de los tejidos. Esta visión, a su vez, puede ayudarnos a comprender mejor una gran variedad de fenómenos, desde el crecimiento del músculo en respuesta a la tensión hasta el crecimiento de las raíces de las plantas en respuesta a la gravedad.

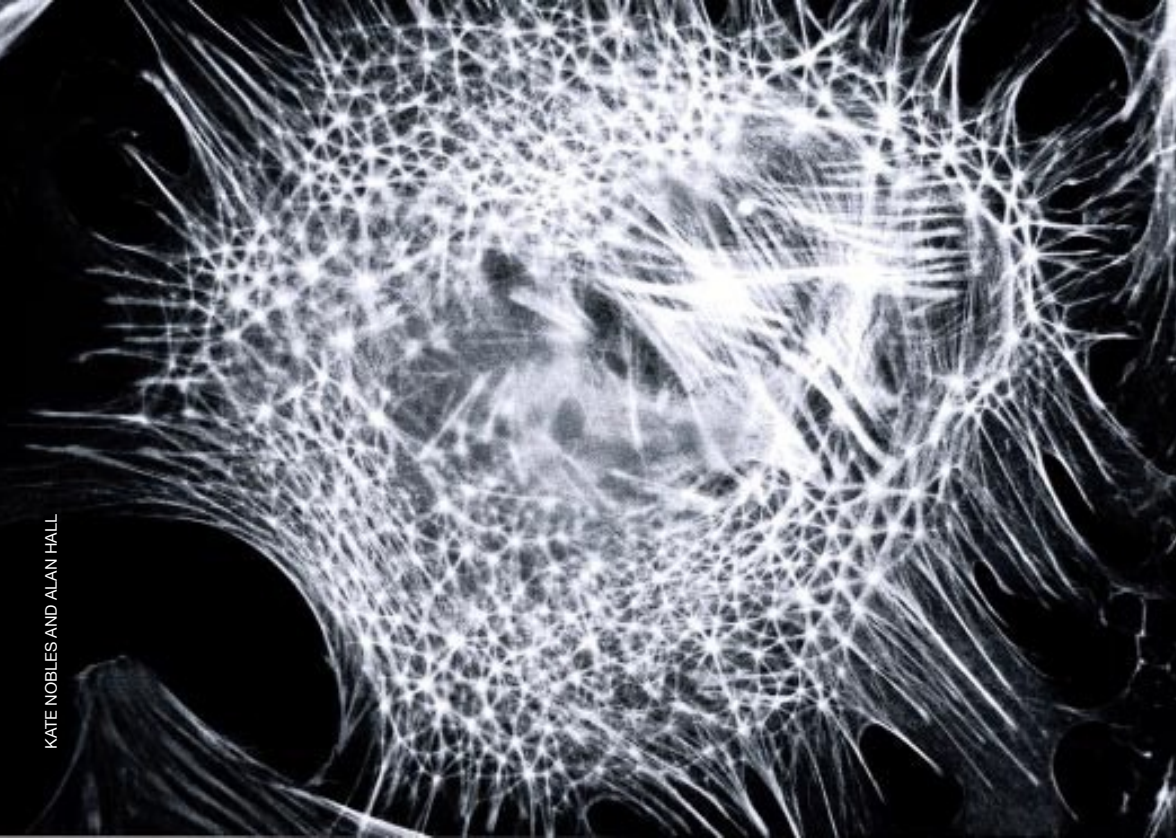
Cúpulas geodésicas moleculares

Aunque los modelos de tensegridad predecían muchos comportamientos celulares, había que explicar una disparidad. Muchas células pueden extenderse y aplanarse sin microtúbulos, los puntales de compresión más importantes del modelo. Si las células vivas pueden pasar de esféricas a planas sin estos puntales, ¿cómo puede aplicarse la tensegridad? De nuevo, utilizando un enfoque de modelización sin complicaciones, descubrí que, increíblemente, la propia red de microfilamentos es una estructura de tensegridad.

En el citoesqueleto de una célula viva, los microfilamentos contráctiles forman un entramado que se reorganiza localmente en diferentes formas, como grandes haces o redes de triángulos. Para explorar el mecanismo que subyace a esta reorganización, modelé el entramado de microfilamentos como un entramado poliédrico de pajitas de refresco que contenía seis triángulos y cuatro cuadrados [véase la ilustración inferior de la página anterior]. Las pajitas se mantenían unidas por una sola cuerda elástica que pasé por todas las pajitas y até a sí misma. Supuse que cada pajita de refresco del modelo representaba un único microfilamento contráctil que podía generar tensión mecánica

MODELO DE PAJITAS DE REFRESCO (*abajo*) con uniones flexibles muestra cómo las redes de microfilamentos en contracción pueden reorganizarse en haces lineales (*arriba a la derecha*) o en formas geodésicas trianguladas, como el octaedro (*abajo a la derecha*).





acortándose. Se sabe que los microfilamentos contráctiles se vuelven más rígidos cuando se acortan. Así, el hilo elástico interno del modelo imitaría la tensión continua en toda la estructura que resulta del acortamiento de todos estos filamentos rígidos.

Supuse que este modelo de pajitas representaba una unidad modular del citoesqueleto que se interconectaba en todas las direcciones con otros módulos similares en una célula redonda y no unida (suspendida). La pregunta que intentaba responder era: ¿Qué le ocurriría a este armazón si la célula que soportaba se uniera a una superficie rígida?

Las células se adhieren uniéndose a las moléculas unidas a la superficie en la matriz extracelular. Pero las células no están “pegadas” uniformemente a la matriz, sino que están “soldadas por puntos” en lugares localizados conocidos como adhesiones focales. Los microfilamentos contráctiles responden al anclaje acortándose y aumentando la tensión isométrica dentro del entramado. Los modelos de pajitas sugerían que el aumento de la tensión producido por la adhesión haría que los microfilamentos contráctiles individuales que formaban los cuadrados en el modelo se auto ensamblaran en haces lineales que se estiran entre estos sitios de adhesión focal donde los receptores de integrina anclan la célula a la matriz. De hecho, cuando las células vivas se extienden sobre una superficie, los microfilamentos contráctiles individuales se alinean de forma casi idéntica para formar haces denominados fibras de tensión.

En cambio, en la parte superior de la célula, no hay ningún sustrato adhesivo que resista el tirón de los microfilamentos que se acortan. En estas regiones, la contracción de cada microfilamento sólo puede ser resistida por la tracción y la rigidez de sus filamentos vecinos. Fuller demostró hace muchos años que la tracción y la torsión hacia el interior hacen que este tipo de estructura poliédrica sufra lo que denominó una transformación “*jitterbug*”: la estructura altamente flexible marco de cuadrados y triángulos se convierte en formas octaédricas o tetraédricas totalmente trianguladas o, en otras palabras, en estructuras de tensegredad totalmente trianguladas.

Cuando interconecté muchos modelos de pajitas similares, descubrí que los módulos individuales se contraían progresiva-

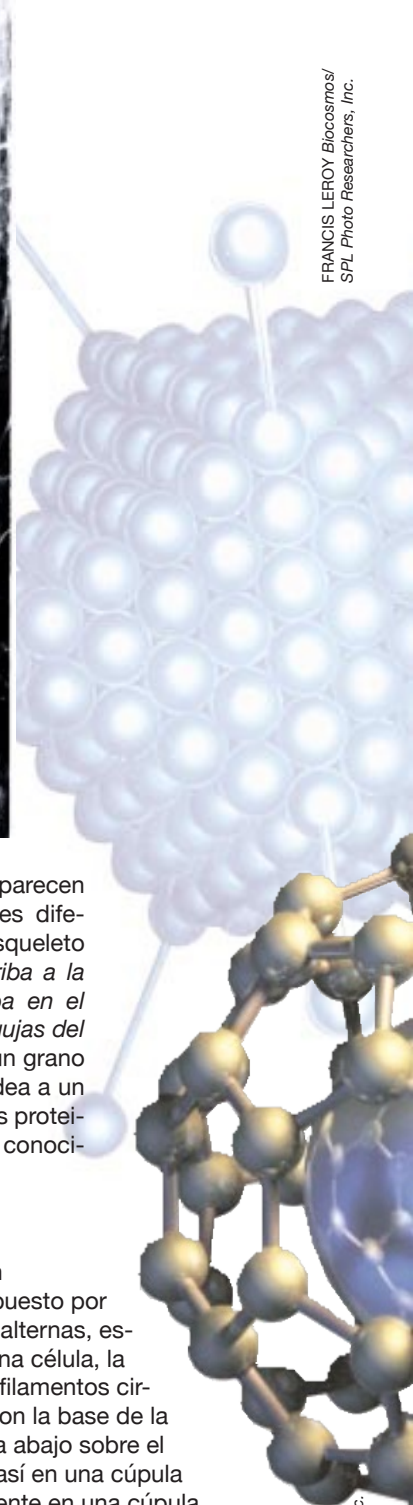
Las FORMAS GEODÉSICAS aparecen en muchas estructuras naturales diferentes, como parte del citoesqueleto de una célula de mamífero (*arriba a la izquierda*), un adenovirus (*arriba en el centro*) y (*en el sentido de las agujas del reloj desde abajo a la derecha*) un grano de polen, una buckyball que rodea a un potasio, un complejo de enzimas proteicas y un organismo pluricelular conocido como volvox.

mente, dando lugar a la formación de un entramado geodésico compuesto por formas octaédricas y tetraédricas alternas, estrechamente empaquetadas. En una célula, la contracción de las redes de microfilamentos circundantes que se interconectan con la base de la célula doblaría este armazón hacia abajo sobre el núcleo esférico, transformándolo así en una cúpula altamente triangulada, concretamente en una cúpula geodésica.

Elias Lazarides, entonces en el Laboratorio Cold Spring Harbor de Nueva York, y Mary Osborn y Klaus Weber, del Instituto Max Planck de Göttingen (Alemania), observaron estas mismas transformaciones en la región del citoplasma situada por encima del núcleo en las células en expansión. De forma significativa, la existencia de una cúpula geodésica dentro del citoesqueleto a nivel molecular demuestra de forma concluyente que las células pueden utilizar y utilizan la arquitectura de la tensegredad para dar forma a su citoesqueleto.

Un patrón universal

La estructura geodésica que se encuentra en el citoesqueleto es un ejemplo clásico de un patrón que se encuentra en toda la naturaleza, a muchas escalas de tamaño diferentes. Los grupos esféricos de átomos de carbono llamados buck-



minsterfullerenos o buckyballs, junto con los virus, las enzimas, los orgánulos, las células e incluso los pequeños organismos, presentan todos ellos formas geodésicas. Curiosamente, pocos investigadores parecen haberse preguntado por qué es así. Mi opinión es que este patrón recurrente es una prueba visual de la existencia de reglas comunes para el auto ensamblaje. En particular, todas estas entidades se estabilizan en tres dimensiones de forma similar: disponiendo sus partes para minimizar la energía y la masa mediante la tensión continua y la compresión local, es decir, mediante la tensegridad.

El ensamblaje de los virus, la forma de vida más pequeña de la Tierra, implica interacciones de unión entre muchas proteínas similares que se unen para formar una capa viral geodésica que encierra el material genético. Durante la formación del virus, las extensiones linea-

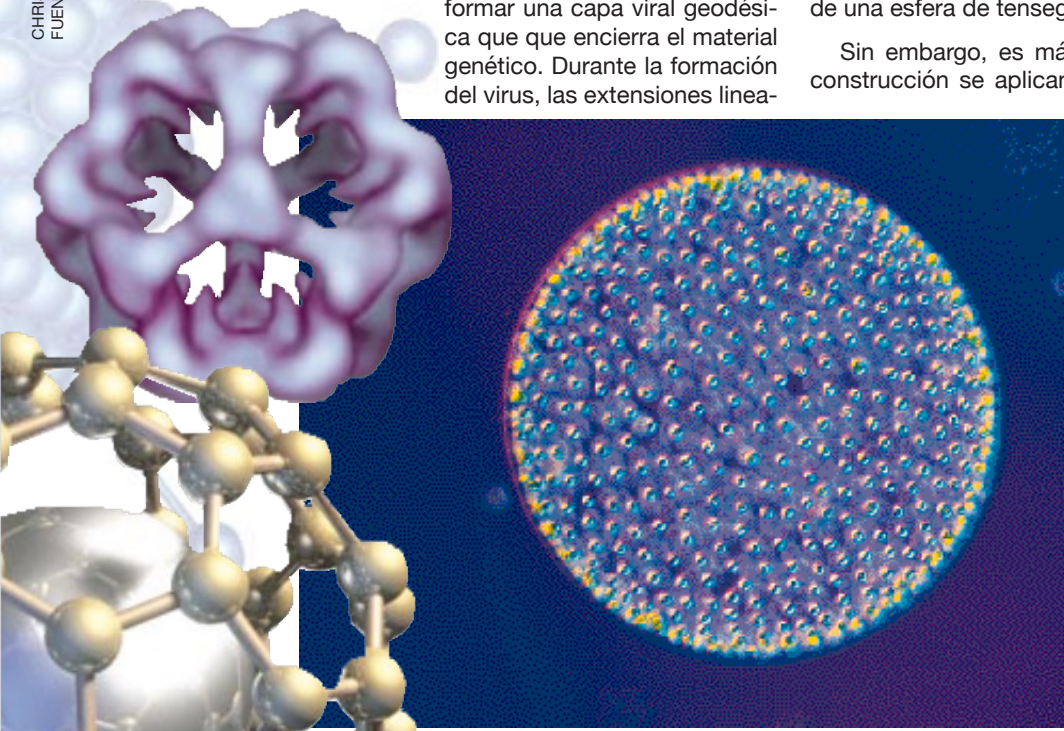
les de las proteínas se solapan con las colas que se extienden desde las proteínas vecinas para formar un marco geodésico triangulado a escala nanométrica. Cada unión de este entramado se autoestabiliza como resultado de un equilibrio entre la atracción de las fuerzas intermoleculares (enlaces hidrogenéticos) y la capacidad de las colas individuales de las proteínas para resistir la compresión y el pandeo.

El mismo esquema básico es evidente en las buckyballs, salvo que los bloques de construcción son átomos en lugar de proteínas. En las bucky balls, 60 átomos de carbono forman una esfera geodésica cubierta por 20 hexágonos intercalados con 12 pentágonos: el patrón de un balón de fútbol. En efecto, los 90 enlaces carbono-carbono de un bucky-ball son los puntales de una esfera de tensegridad.

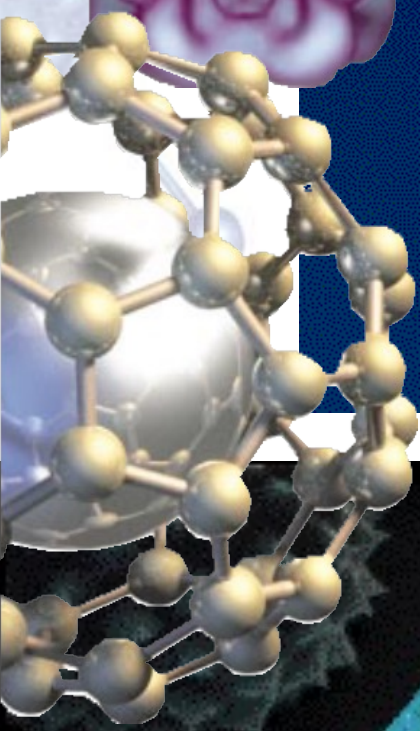
Sin embargo, es más difícil ver que las mismas reglas de construcción se aplican también a las estructuras irregulares,

incluidas muchas moléculas biológicas, que no presentan formas geodésicas. Las proteínas, de las que dependen las células para su estructura, catálisis y muchas otras funciones, son largas cadenas de aminoácidos. Pequeñas regiones de la columna vertebral de los aminoácidos de la proteína se pliegan en formas helicoidales que se estabilizan mediante un equilibrio entre la fuerza de atracción de los enlaces de hidrógeno (que juntan diferentes regiones de la molécula) y la capacidad de la bobina de la proteína para resistir el acortamiento, o la compresión. En otras palabras, estas regiones helicoidales se estabilizan por medio de la tensegridad, al igual que cualquier molécula helicoidal, como el ADN.

CHRIS HERIC;
FUENTE: Journal of Biological Chemistry (abajo)



M: ABBEY Photo Researchers, Inc



DAVID SCHARF



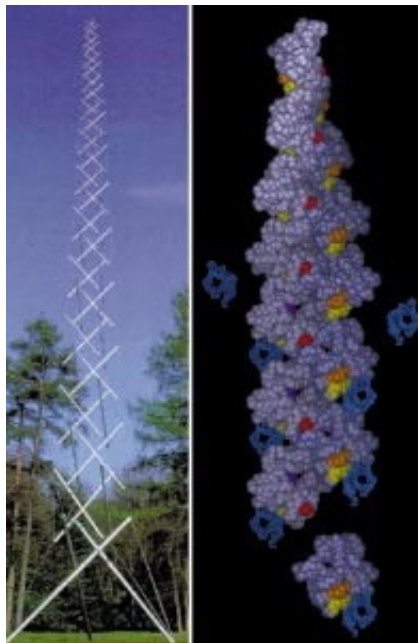


Entre LAS VIGAS VOLADIZAS TENSEGRIDAD PREESTRESADA se encuentran el cuello de músculo y hueso de una jirafa y una escultura de cable y viga de Kenneth Snelson.

La organización de las proteínas también implica un ensamblaje jerárquico. Las pequeñas regiones de una proteína que se tensan helicoidalmente están separadas entre sí por partes del mismo esqueleto de aminoácidos que actúan como si fueran bisagras flexibles. Estas regiones, parecidas a los puntales, se pliegan sobre sí mismas (debido a las fuerzas de unión de hidrógeno) para estabilizar toda la molécula. Las hélices rigidizadas pueden estar muy comprimidas localmente, aunque las fuerzas se equilibren en toda la molécula pretensada.

Como una fuerza local puede cambiar la forma de toda una estructura de tensegridad, la unión de una molécula a una proteína puede hacer que las diferentes regiones helicoidales rigidizadas reordenen sus posiciones relativas a lo largo de la proteína. Por ejemplo, cuando una molécula portadora de una señal se une a un receptor que atraviesa la membrana y entra en una célula, la unión puede provocar cambios conformacionales en el extremo opuesto del receptor. Estos cambios conformacionales, a su vez, alteran la forma de las proteínas adyacentes y desencadenan una cascada de reestructuración molecular dentro de esa célula. De hecho, así es como las células perciben y responden a los cambios de su entorno.

Así, desde las moléculas hasta los huesos y músculos y tendones del cuerpo humano, la tensegridad es claramente el sistema de construcción preferido por la naturaleza. Sólo la tensegridad, por ejemplo, puede explicar cómo cada vez que mueves el brazo, la piel se estira, la matriz extracelular se extiende, las células se distorsionan y las moléculas interconectadas que forman el armazón interno de la célula sienten el tirón, todo ello sin que se rompan los filamentos, los canales iónicos de las membranas y las células y tejidos vivos enteros presenten frecuencias de vibración características. Muy sencillamente, la transmisión de la tensión a través de una matriz de tensegridad proporciona un medio para distribuir las fuerzas a todos los elementos interconectados y, al mismo tiempo, para acoplar, o "afinar", todo el sistema mecánicamente como uno solo.



La escultura de la TENSEGRIDAD VERTICAL y el modelo molecular de un microfilamento del citoesqueleto (*arriba*) derivan su fuerza del mismo principio: se estabilizan mediante un equilibrio de compresión y tensión. En el tejido superficial de un ojo de mosca (*fondo a la derecha*), las células se organizan geodésicamente con el mismo propósito: proporcionar estabilidad mediante la tensión continua y la compresión local.

KENNETH SNELSON (left); CLARENCE E. SCHULTZ (right)

Implicaciones para la evolución y más allá

Aunque los cambios en el ADN generan diversidad biológica, los genes son un producto de la evolución, no su fuerza motriz. De hecho, formas geodésicas similares a las de los virus, las enzimas y las células existían en el mundo inorgánico de los cristales y los minerales mucho antes de que existiera el ADN. Incluso las moléculas de agua están estructuradas geodésicamente.

La pregunta relevante es: ¿Cómo evolucionaron las moléculas y células orgánicas a partir de componentes inorgánicos? Al fin y al cabo, en cuanto a cómo surgen las propiedades emergentes, el autoensamblaje de las moléculas en orgánulos o de las células en tejidos no es muy diferente del autoensamblaje de los átomos en compuestos. Por ejemplo, el sodio, un metal explosivo, y el cloro, un gas venenoso, se combinan para formar cloruro de sodio, cuya propiedad emergente es que puede

utilizarse como sal de mesa. El principio importante en este caso es la forma en que una estructura se autoconforma y mantiene unidos sus subcomponentes en el espacio tridimensional; esta característica es la que define la forma en que se comportará la estructura en su conjunto.

En términos más generales, toda la materia está sujeta a las mismas restricciones espaciales, independientemente de la escala o la posición. Así pues, dadas estas limitaciones, la tensegridad es la forma más económica y eficaz de construir, tanto a escala molecular como a escala macroscópica y en todas las escalas intermedias. Es posible que las estructuras de tensegridad totalmente trianguladas hayan sido seleccionadas a través de la evolución debido a su eficiencia estructural: su alta resistencia mecánica utilizando un mínimo de materiales. La flexibilidad que muestran las estructuras de tensegridad pretensada sería ventajosa porque permite que las estructuras adopten diferentes formas. Por ejemplo, si una molécula o célula fuera capaz de transformarse en una forma más estable a una determinada temperatura o presión, o más eficiente metabólicamente, su vida se habría



KENNETH SNELSON

prolongado. Habría tenido más posibilidades de interactuar con otras entidades similares y de volver a auto ensamblarse.

Los investigadores piensan ahora que la evolución biológica comenzó en las capas de arcilla, en lugar de en el mar primordial. Curiosamente, la arcilla es en sí misma una red porosa de átomos dispuestos geodésicamente con formas octaédricas y tetraédricas. Pero como estos octaedros y tetraedros no están estrechamente empaquetados, conservan la capacidad de moverse y deslizarse unos respecto a otros. Al parecer, esta flexibilidad permite a la arcilla catalizar muchas reacciones químicas, incluidas las que pueden haber producido los primeros bloques moleculares de la vida orgánica.

Con el tiempo, diferentes colectivos moleculares se auto ensamblaron para formar las primeras estructuras con funciones especializadas -los precursores de los actuales orgánulos- que luego se combinaron entre sí para crear las primeras células simples. Estas células produjeron entonces proteínas que se auto ensamblaron para formar andamios de anclaje de la matriz extracelular que, a su vez, promovieron el auto ensamblaje de los tejidos multicelulares. Los órganos se desarrollaron a partir del auto ensamblaje de los tejidos, y los organismos complejos surgieron mediante la combinación y la remodelación progresiva de diferentes órganos. De hecho, el desarrollo de un embrión a partir de un espermatozoide y un óvulo recapitula todas estas etapas de auto ensamblaje.

La aparición del ADN y los genes dio lugar a un nuevo mecanismo de generación de diversidad estructural que aceleró

la evolución. Sin embargo, durante todo este tiempo, las reglas que guían el proceso de auto ensamblaje jerárquico permanecieron esencialmente inalteradas. Así que no es de extrañar que la disposición básica de los huesos y los músculos sea notablemente similar en el Tyrannosaurus Rex y en el Homo Sapiens; que los animales, los insectos y las plantas dependan del pretensado para la estabilidad mecánica de sus cuerpos; y que las formas geodésicas, como los hexágonos, los pentágonos y las espirales, predominen en los sistemas naturales.

Por último, surgen cuestiones más filosóficas: ¿Son universales estos principios de construcción? ¿Se aplican tanto a las estructuras moldeadas por fuerzas de gran escala como a las de pequeña escala? No lo sabemos. Sin embargo, Snelson ha propuesto un intrigante modelo del átomo basado en la tensegridad que parte de donde lo dejó el físico francés Louis de Broglie en 1923. El propio Fuller llegó a imaginar el sistema solar como una estructura compuesta por múltiples anillos indeformables de movimiento planetario que se mantienen unidos por una tensión gravitatoria continua. Además, el hecho de que nuestro universo en expansión (en tensión) contenga enormes filamentos de galaxias unidas gravitatoriamente y agujeros negros aislados que experimentan localmente inmensas fuerzas de compresión sólo puede llevarnos a preguntarnos. Tal vez, después de todo, exista un único tema subyacente en la naturaleza. Como sugirió el zoólogo escocés de principios del siglo XX D'Arcy W. Thompson, que citó a Galileo, quien, a su vez, citó a Platón: *"el Libro de la Naturaleza puede estar escrito, en efecto, en los caracteres de la geometría"*.

El autor

Lecturas complementarias

DONALD E. INGBER, M.A., M.Phil., M.D. y Ph.D. por la Universidad de Yale, es profesor asociado de patología en la Facultad de Medicina de Harvard e investigador asociado en los departamentos de cirugía y patología del Hospital Infantil de Boston. También es miembro del Centro de Bioingeniería del Instituto Tecnológico de Massachusetts. Además de su trabajo sobre la estructura celular, Ingber ha contribuido al estudio de la angiogénesis de los tumores, incluido el descubrimiento de un medicamento contra el cáncer que ahora está en fase de ensayo clínico. Es el fundador de Molecular Geodesics, Inc. una empresa de Cambridge, Massachusetts, que crea materiales avanzados con propiedades biológicamente inspiradas.

On Growth and Form. Revised edition. D'Arcy W. Thompson. Cambridge University Press, 1942 (reprinted 1992).

Movement and Self-Control in Protein Assemblies. Donald L. D. Caspar in Biophysical Journal, Vol. 32, No. 1, pages 103-138; October 1980.

Clay Minerals and the Origin of Life. Edited by A. Graham Cairns-Smith and Hyman Hartman. Cambridge University Press, 1986.

Cellular Tensegrity: Defining New Rules of Biological Design That Govern the Cytoskeleton. Donald E. Ingber in Journal of Cell Science, Vol. 104, No. 3, pages 613-627; March 1993.

Mechanotransduction across the Cell Surface and through the Cytoskeleton. Ning Wang, James P. Butler and Donald E. Ingber in Science, Vol. 260, pages 1124-1127; May 21, 1993.

Geometric Control of Cell Life and Death. Christopher S. Chen, Milan Mrksich, Sui Huang, George M. Whitesides and Donald E. Ingber in Science, Vol. 276, pages 1425-1428; May 30, 1997.

Tensegrity: The Architectural Basis of Cellular Mechanotransduction. Donald E. Ingber in Annual Review of Physiology, Vol. 59, pages 575-599; 1997.