

## **Synteettinen solu**

LuK-Tutkielma  
Turun Yliopisto  
Bioteknologian Laitos  
Biokemia

Andrei Starodumov

29.5.2026

Turku

## Kandidaatintutkielma

**Tutkinto-ohjelma, oppiaine:** Biokemia

**Tekijä:** Andrei Starodumov

**Otsikko:** Synteettinen solu

**Ohjaaja:** FT Anu Salminen

**Sivumäärä:** 18 sivua

**Päivämäärä:** 10.6.2026

Synteettinen solu on keinotekoinen ihmisen valmistama solu. Tämänlaisen solun valmistus vaatii yksinkertaista aineista ja molekyyleistä rakennetun minimaalisen solun valmistamista. Synteettisen solun membraanin valmistuksessa voidaan hyödyntää perinteisiä soluja matkivia lipideihin tai rasvahappoihin pohjautuvia kalvoja, tai normaaleista soluista poikkeavia vesi-öljy-vesi emulsiossa tehtyjä soluja. Solun perimä voidaan tehdä joko RNA:sta, jolloin on myös mahdollista muodostaa yksinkertaisempia proteiinittomia soluja, tai DNA:sta, jolloin muodostuu perinteinen, mutta samalla myös monimutkaisempi solu. Synteettisen solun metabolia on tarkoin ohjattava, mikä mahdollistaa sekä haluttujen reaktioiden lisäämistä että turhan sekundaarisen metabolian reaktioiden poistamista. Tällöin synteettinen solu toimii hyvänä alustana esimerkiksi bioteollisuutta varten. Toistaiseksi suurimmat synteettisen solun valmistusta rajoittavat tekijät ovat toimivan metabolian kehitys ja kaikkien solun toiminnan vaatimien aineiden ja rakenteiden siirtäminen toimintakykyisinä solun membraanin sisälle. Aidon synteettisen solun valmistaminen mahdollistaisi suunniteltujen solujen tuotantoa. Näissä soluissa kaikki rakenteet ja reaktiot ovat ennalta suunniteltuja ja muokattuja niiden käyttötarkoitusten mukaan. Synteettisiä soluja voidaan hyödyntää esimerkiksi lääketieteessä kehon sisäisinä lääkeaineiden tuottajina, tai bioteollisuudessa luonnollisia soluja korvaavana vastikkeena.

**Avainsanat:** synteettinen solu, minimaalinen solu

## Sisällysluettelo

1 Johdanto.....	4
2 Synteettisen solun rakentaminen .....	5
2.1 Membraani .....	5
2.1.1 Klassinen membraani.....	5
2.1.2 Vesi-öljy membraani .....	6
2.2 Perimä.....	7
2.2.1 RNA-perimä .....	8
2.2.2 DNA-perimä.....	8
2.3 Metabolia .....	9
2.3.1 Membraanin laajentaminen ja metaboliittien kuljetus.....	10
2.3.2 Energia ja homeostaasi.....	10
2.4 Valmistus.....	11
3 Synteettisen solun kehityksen nykyvaihe .....	13
4 Synteettisten solujen hyödyntäminen.....	14
4.1 Lääkeaineita tuottava nanoreaktori.....	14
4.2 Bioreaktori.....	15
4.3 Peilitetty elämä.....	15
5 Tulevaisuuden näkymät .....	16
Lähteet.....	16

# 1 Johdanto

Elämä pohjautuu solujen toimintaan. Elämän keskeiset ominaisuudet, eli kasvu, lisääntyminen ja kyky sopeutua ympäristöönsä perustuvat yksittäisen solun tai solujen toimintaan (Pelletier ja muut 2018). Sekä elämän syntyyn että lääketieteeseen ja bioteollisuuden painottuvat tutkimukset ovat yhä useammin keskittyneet soluihin ja niiden toimintaa mahdollistaviin rakenteisiin. Tutkimuksia kuitenkin vaikeuttaa solujen monimuotoisuus, erityisesti eri rakenteiden välinen vaihtelu ja genomien suuret koot. Esimerkiksi geenien muokkaus vaatii tarkan tiedon sekä muokattavan ominaisuuden koodaavista geeneistä että niiden sijoittumisesta itse genomissa. Näin alkoi kiinnostus selkeämpään, yksinkertaisempaan minimaaliseen soluun.

Minimaalinen solu sisältää vain ja ainoastaan ne rakenneosat, jotka edistävät sen selviytymistä (Szostak ja muut 2001). Sen on kuitenkin säilytettävä tiettyjä elämän kannalta välttämättömiä toimintoja. Minimaalisella solulla pitää olla jonkinlainen membraani, kuten solukalvo, joka eristää sen ympäristöstä. Sillä on oltava toimiva metabolia, joka pystyy tuottamaan energiaa, tai energiaa kantavia molekyyliä, kuten ATP:tä tai NADPH:ta. Minimaalisella solulla on oltava myös jonkinlainen perimä, joka mahdollistaa uusien soluelimien tuottamisen, solun toiminnan ohjaamisen ja solun lisääntymisen. Minimaalisen solun valmistamiseen on esitetty kaksi vaihtoehtoista tietä: ylhäältä-alas ja alhaalta-ylös.

Ylhäältä-alas-reitti perustuu bakteerisolun rakenteiden ja perimän yksinkertaistamiseen ja poistoon (Pelletier ja muut 2018). Tämä voidaan tehdä leikkaamalla solun perimästä pois tarpeettomat geenit, tai kokonaan poistamalla perimän ja siirtämällä sen tilalle muokatun synteettisen vastikkeen. Tuloksena saadaan solu, joka sisältää vain selviytymisen kannalta välttämättömät elimet ja rakenteet. Ylhäältä-alas reitillä valmistetussa minimaalisessa solussa on kuitenkin tiettyjä puutteita (Szostak ja muut 2001). Sen perimä on pelkistetty, mutta kuitenkin selkeästi sen alkukantaan perustuva. Soluun jäävät myös vanhat alkuperäisen solun solurakenteet, proteiinit ja muut molekyylit. Solu on pikemminkin erittäin yksinkertaistettu bakteerisolun, eikä aidosti minimaalinen solu.

Alhaalta-ylös reitti perustuu sen sijaan solun rakentamiseen biologisten ja synteettisten komponenttien avulla (Szostak ja muut 2001). Reaktiotiessä käytettävät komponentit voivat olla joko muissa soluissa valmistettuja, tai kokonaan synteettisiä. Komponentit voidaan lisätä joko mekaanisesti, tai hyödyntämällä niiden rakenteiden mahdollistamaa itsenäistä järjestäytymistä. Synteettinen aidosti minimaalinen solu tarjoaisi samanaikaisesti ikkunan ensimmäisten solujen ja eliöiden kehitykseen, sekä myös valmiin alustan monimutkaisempien solujen valmistukseen.

Tässä tutkielmassa esitän eri tapoja, joilla synteettisen solun voitaisiin valmistaa. Keskityn mahdollisiin membraanirakenteisiin, synteettisen solun perimän vaatimukseen ja metabolian kannalta välttämättömiin solurakenteisiin. Näiden lisäksi selvitän millä keinoilla varsinaisen synteettisen solun voidaan valmistaa ja missä vaiheessa synteettisen solun valmistaminen on tällä hetkellä. Käyn läpi myös synteettisten solujen mahdollisia käyttötarkoituksia.

## 2 Synteettisen solun rakentaminen

Synteettisen solun toiminnalla on tietyt toiminnalliset ja rakenteelliset vaatimukset, jotta solua voidaan pitää elävänä (Pohorille ja Deamer 2002).

(I) Solulla on oltava tietoa kantava polymeeri, esimerkiksi nukleiinihappoon perustuva, jota voidaan valmistaa solussa.

(II) Solulla on oltava ulkoinen kemiallisen energian lähde, jota se voi hyödyntää biokemiallisten reaktioiden käynnistämässä ja ylläpidossa.

(III) Solun metabolian on oltava kytkettynä sen perimään siten, että solun toimintoja ohjataan solun sisäisesti.

(IV) Solulla on oltava raja, eli membraani, joka erottaa sen ympäristöstä. Membraanilla on oltava kyky kasvaa ja jakaantua solun tarpeiden mukaisesti.

(V) Solun membraanilla on oltava kyky päästää solun sisälle tarvittavat ravinteet, ionit ja muut aineet, sekä päästettävä solusta ulos solun tuottamaa jätettä.

(VI) Solun membraanilla on oltava kyky jakaantua yhteen, tai useampaan yksikköön, jotka pystyvät toimimaan samalla tavalla kuin alkuperäinen yhtenäinen yksikkö.

(VII). Solun metabolian, kasvun ja jakaantumisen on oltava kytkettynä toisiinsa, jolloin yksikään niistä ei ole liian hidas tai nopea muihin toimintoihin verrattuna.

### 2.1 Membraani

Membraani on välttämätön solun sisäisen järjestyksen ylläpitoon ja aineenvaihdunnalle (Pohorille ja Deamer 2002). Luonnollisissa soluissa membraanina toimii solukalvo. Membraanilla on oltava kyky kasvaa ja jakaantua solunjakaantumisen aikana. Solun muodostumisen jälkeen membraani toimii myös keskeisessä roolissa aineenvaihdunnan vaatimien ja siinä tuotettujen tuotteiden kuljetuksessa solun sisälle ja niiden solusta poistamisessa.

#### 2.1.1 Klassinen membraani

Yleisimmät synteettisten solujen valmistuksessa käytetyt membraanit muistuttavat pääpiirteiltään luonnossa esiintyviä solukalvoja. Solukalvojen yhteisenä tekijänä on rakenteelta samanlaisten molekyylien ei-kovalenttinen sitoutuminen toisiinsa. Membraanit voidaan luokitella niiden muodostamiseen käytettyjen molekyylien mukaan. Näistä yleisimmät ovat lipidikalvot ja rasvahappokalvot.

Lipidikalvot perustuvat fosfolipidien itsenäiseen järjestytykseen vesikkeleiksi (Monnard ja Deamer 2010). Fosfolipidien hydrofobisten ketjujen piiloutuminen vesifaasilta muodostaa kaksikerroksisen vesikkelin, lipsosomin, jossa yksittäiset fosfolipidit ovat kiinnittyneinä toisiinsa hydrofobisilla sidoksilla. Lipidikalvon muodostumisen jälkeisen kasvun vaatimat

rakennusaineet voidaan myös tuottaa *in situ* muodostuneessa solussa. Uusi fosfolipidi voi yksinkertaisesti tunkeutua kalvoon, jolloin se jää hydrofobisten sidosten avulla osaksi solun kalvoa. Lipidikalvojen suurin rajoite on niiden läpäisevyys: kalvon läpäisevät vain varaukseltaan neutraalit aineet ja pienet molekyylit. Solun toiminta vaatii kuitenkin myös eri ionien, kuten magnesiumionin, läsnäoloa. Koon mukainen erottelu vaikeuttaa myös suurempien molekyylien läpäisyä.

Rasvahappojen muodostamat solukalvot muistuttavat eniten biologisten solujen solukalvoja (Budin ja muut, 2012). Niiden amfipaattinen rakenne, joka sisältää sekä hydrofobisen että hydrofiilisen osan aiheuttaa fosfolipidien tapaisen kahdesta kerroksesta muodostuvan solukalvon. Fosfolipidien tapaan rasvahappojen muodostama solukalvo voi kasvaa solun tuottamien rasvahappojen avulla, tai jopa solujen välisen vuorovaikutuksen avulla yhden solun solukalvosta toiseen soluun. Rasvahappoja rajoittaa tietyn pH:n vaatimus. Ympäristön pH:n nousu yli 10 aiheuttaa rasvahappojen rakenteiden muuttumista yhtenäisestä vesikkelistä useammaksi miselliksi.

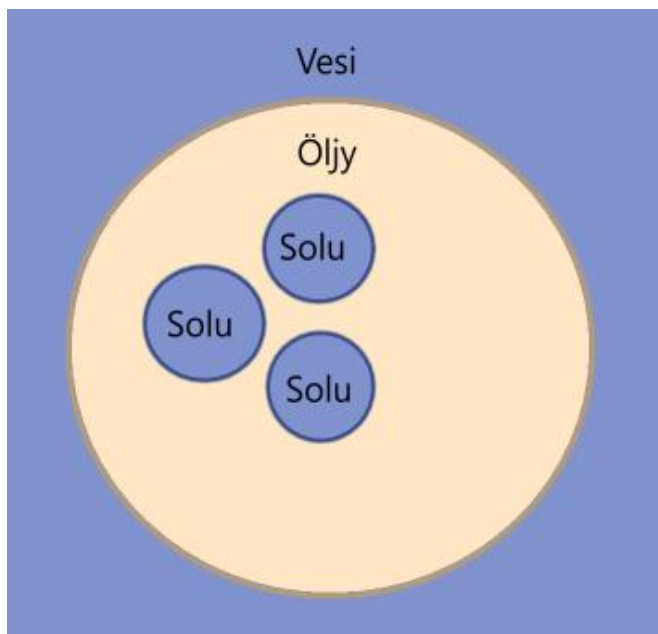
Rasvahappojen muodostamilla solukalvoilla on lipidikalvoihin verrattuna huomattavasti parempi läpäisevyys (Jin ja muut 2018). Korkea läpäisevyys helpottaa ionien ja suurempien molekyylien kulkeutumista soluun, mikä tehostaa solun aineenvaihduntaa. Merkittävänä heikkoutena on kalvojen herkkyys tietyille ioneille, kuten magnesiumionille. Pienetkin pitoisuudet voivat aiheuttaa rasvahappokalvon hajoamista misselleiksi. Yksi toimiva ratkaisu on fosfolipidien ja rasvahappojen yhtenäisen amfifiilisen rakenteen hyödyntäminen yhtenäisen hybridikalvon muodostamisessa. Hybridikalvolla on lipidikalvon tapaisesti hyvin stabiili rakenne. Tämän lisäksi sillä on myös rasvahappokalvon tapaisesti parempi läpäisevyys suuremmille molekyyilleille, ioneille ja proteiineille. Fosfolipidien läsnäolo toimii myös rasvahappoja stabiloivana tekijänä, jolloin kalvo pystyy selviämään korkeimmissa ionikonsentraatioissa ilman missellien muodostumista.

### 2.1.2 Vesi-öljy membraani

Membraanin voi myös muodostaa vaihtoehtoisella, perinteisestä solusta poikkeavalla emulsiolla (Griffiths ja Tawfik 2000). Emulsiossa solun kaikki rakenneosat ovat nestefaasissa, joka on sekoittuneena toisen faasin sisälle. Esimerkiksi solu voi olla vesifaasissa, joka on liukenemattomana öljyfaasissa, joka voi olla itse tarpeen mukaan vesifaasissa (kuva 1).

Vesi-öljy membraanin suurin etu on sen kyky jakaantua ilman erillistä solunjakautumismekanismia (Martin 2019). Solun metabolian kautta tuottamat aineet aiheuttavat pieniä muutoksia solun muodossa, esimerkiksi nostamalla pintajännitystä tai nostamalla solun pinta-alaa. Pienet muutokset kasaantuvat, kunnes solu jakaantuu itsenäisesti kahteen tai useampaan tytärsoluun. Emulsioon perustuva synteettinen solu voi siis lisääntyä ilman, että energiaa kuluisi solun jakaantumiseen. Pitää kuitenkin varmistaa sen, että syntyvään tytärsoluun siirtyy perimä ja toiminnan kannalta välttämättömät entsyymit ja muut biomolekyylit.

Solukalvon kaltaisen kiinteän rakenteen puute voi vaikeuttaa solun sisäistä järjestäytymistä (Martin 2019). Tietyt solun toiminnot pitää erottaa muun solujen toiminnoista. Nämä toiminnot tapahtuvat kalvolla eristetyissä rakenteissa, kuten vesikkeleissä ja organelleissa. Luonnossa kaikki nämä rakenteet rajaantuvat muusta solusta solukalvon kaltaisella rakenteella, joka koostuu samoista rakennemolekyyleistä kuin solun solukalvo. Vesi-öljy membraanin ympäröimässä solussa näitä rakennemolekyylejä ei ole; muuten sille muodostuisi perinteinen solukalvo.



Kuva 1: Esimerkki Vesi-öljy-vesi emulsiosta. Vesifaasin sisällä on orgaaninen faasi, joka sisältää itsessään soluja vesipisaroiden sisällä.

## 2.2 Perimä

Elämän tärkeimmät piirteet ovat kyky kasvaa, ohjata omaa toimintaa ja lisääntyä (Blain ja Szostak 2014). Solulla on myös oltava kyky valmistaa kaikki sen sisällä olevat rakenteet, jotta se ei olisi riippuvainen sille annetuista valmiista rakenteista. Solulla on siten oltava perimä, jonka avulla se voi valmistaa kaikki tarvittavat solurakenteet; ja kyky tehdä perimästä yksi tai useampi identtinen kopion solunjakautumista varten. Synteettisissä soluissa käytetyt perimät perustuvat luonnollisten solujen tapaisesti nukleiinihappojen muodostamiin makromolekyyleihin. Nukleiinihappojen keskeinen ominaisuus on niiden kyky itsenäiseen replikaatioon. Sopivissa olosuhteissa nukleotidit muodostava yhtenäisiä rakenteita muodostamalla vastakkaisen nukleotidin kanssa nukleotidiparin, tai kiinnittymällä viereisen nukleotidin 3', tai 5'-päähän.

Solun toiminnan kannalta välttämättömät geenit voidaan selvittää ylhäältä-alas reitillä valmistetusta minimaalisesta solusta (Pelletier ja muut 2018). Esimerkiksi *Mycoplasma mycoides* -bakteerista tuotettu JCVI-syn3.0 -solu sisältää yhteensä 473 eri geeniä.

Minimaalisesta solusta puuttuu suurin osa raaka-aineiden synteesiä koodaavista geneistä. Nämä aineet on joko annettava solulle. niiden synteesin koodaavat geenit on lisättävä solun perimään.

### 2.2.1 RNA-perimä

Yksinkertaisin nukleiinihappoihin perustuva perimänä toimiva makromolekyyli on RNA (Orgel 2004). Yksinkertainen rakenne mahdollistaa RNA:n itsenäisen replikaation ilman proteiinien avustusta. Tämä mahdollistaa solun, jossa ei välttämättä ole yhtään proteiineja. Pelkkään nukleotidien itsenäiseen järjestäytymiseen perustuva genomi on kuitenkin erittäin hidas ja epästabiili (Rajamani ja muut 2010). Yksinkertaisen RNA-pätkän replikaatio voi kestää kokonaisen päivän. Parien muodostuminen on epätasaista: GC-pareilla on paljon voimakkaampi sidos, joten ne muodostuvat helpommin ja nopeammin verrattuna AU-pareihin. Tällöin RNA:n sisältää myös enemmän GC-pareja. Epäspesifinen kiinnittyminen voi aiheuttaa sen, että 3'-5' sidoksen sijasta muodostuu 2'-5' sidos. Näiden eri tekijöiden aiheuttama suuri mutaatioiden riski johtaa siihen, että genomien koon tulee olla erittäin pieni, jotta se pystyisi säilymään toimivana replikaation jälkeen. Monimutkaisten rakenteiden muodostaminen RNA:han perustuvalla genomilla vaatii siten replikaation tehostamista.

RNA:n replikaation voidaan tehostaa ribotsyymien, eli entsyymien kaltaisten RNA-rakenteiden, avulla (McRae ja muut 2024). Replikaatioon kykeneviä ribotsyymejä ei esiinny luonnossa, joten kaikki mahdolliset synteettisessä solussa käytettävät ribotsyymit on valmistettava laboratoriossa. Rakenteiden tutkimusta kuitenkin helpottaa pienen koon mahdollistama nopea evoluutio. Ribotsyymien toiminta replikaatiossa on käytännössä sama kuin RNA-polymeraasilla. Ribotsyymillä on kuitenkin myös kyky syntetisoida tiettyjä muita rakenteita, esimerkiksi tRNA:ta ja muita ribotsyymejä.

RNA replikaatio entsyymien toimesta vaatii solulta kyvyn tuottaa proteiineja. Tällöin perimän geenien määrä tulee olemaan huomattavasti korkeampi verrattuna muihin RNA:n replikaatiomenetelmiin. Proteiinien valmistaminen vaatii monien eri komponenttien, kuten RNA polymeraasien, transkriptiokoneiston ja ribosomien läsnäoloa. Genomilla on oltava kaikki näitä komponenttien valmistusta koodaavat geenit, ja mahdollisesti myös valmistusta säätelevät geenit.

### 2.2.2 DNA-perimä

Yleisin synteettisen solun perimä on DNA (Oberholzer ja muut 2019). Se muodostaa jokaisen nykyisen eliön perimän ja on näin ollen myös hyvä vaihtoehto synteettisen solun perimänä. Nykyinen tieto geenien toiminnasta mahdollistaa myös synteettisen solun perimän muuttamista sen valmistumisen jälkeen.

DNA:n replikaatio perinteisissä soluissa on tarkasti tutkittua. DNA:n replikaatiossa voidaan käyttää bakteerien tai eukaryoottien DNA-polymeraaseja. DNA:n käyttö edellyttää kuitenkin proteiinien, sekä kaikkien translaatioon tarvittavien entsyymien ja säätelytekijöiden käyttöä.

DNA:n replikaatiossa voidaan hyödyntää bakteriofageista peräisin olevaa DNA-polymeraasia muiden polymeraasien sijasta (Van Nies ja muut 2019). Bakteriofagien DNA-polymeraasi on solullisten eliöiden DNA-polymeraaseihin verrattuna merkittävästi yksinkertaisempi ja ei vaadi yhtä monen säätelytekijän läsnäoloa. Tämä vähentäisi perimässä säilytettävän tiedon määrää. Polymeraasi toimii vain ympyrämaiselle genomille, joka löytyy pääosin perimältään yksinkertaisemmissa eliöissä, kuten bakteereilla. Tämän lisäksi, DNA-polymeraasin prosessointikyky on 20kb, joka ei vielä riitä monimutkaisemman synteettisen solun perimän replikaatioon. Polymeraasilla ei myöskään ole säätelymekanismeja.

Solunjakautumisen aikana replikoitunut DNA pitää siirtää alkuperäisestä solusta tytärsoluun (Huh ja Paulsson 2011). Satunnainen DNA:n liikkuminen ilman muita mekanismeja voi olla sopiva pienemmissä soluissa. Suuremmissa soluissa satunnainen liike johtaa epätasaiseen DNA:n jakaantumiseen soluen välillä, jolloin joudutaan tekemään ylimäärisiä kopioita DNA:sta. DNA:n replikaatio voi nostaa toiminnallisten tytärsolujen määrää, mutta se myös nostaisi tarvittavien nukleotidien määrää. Satunnaisen solun sisäisen jakautumisen sijasta voidaan hyödyntää esimerkiksi bakteerien plasmidien eristysmekanismeja tai eukaryoottien sukkularihmastoja mallintavia jaottelumekanismeja (Gerdes ja muut 2010; Vleugel ja muut 2016). Bakteereissa esiintyvä ParM-rakenne (engl. Partition protein M) muodostaa filamentteja, jotka pystyvät työntämään solun sisällä olevia plasmideja erilleen solunjakautumisen aikana. Samanlaista rakennetta voitaisiin hyödyntää synteettisessä solussa vapaana olevan DNA:n siirtämiseen solussa ennen solunjakautumista. Sukkularihmastot mahdollistavat paljon tarkemman DNA:n erottelun, mutta niiden rakenne ei ole toistaseksi onnistuneesti valmistettu solussa. Toimiva aktiivinen DNA:n erotus mahdollistaisi kuitenkin huomattavasti suurempien genomien siirtoa tytärsoluun.

## 2.3 Metabolia

Solun toiminta perustuu jatkuvaan toiminnallisten yksiköiden tuotantoon ja energian kulutukseen (Breuer ja muut 2019). Solu vaatii energiaa ja rakennusaineita, joita pitää saada ympäristöstä. Nämä kulutetaan solun toiminnoissa, esimerkiksi uusien solurakenteiden valmistuksessa. Solulla on siis oltava kyky kuljettaa aineita sisälleen ja tuottaa tarvitsemansa energia. Solun selviytymisen kannalta välttämätöntä metabolista toimintaa voidaan kutsua primääriseksi metaboliaksi.

Solun metabolian jatkuva toiminta on riippuvainen neljästä eri toiminnosta: membraania laajentavasta, energiaa muuntavasta, homeostaasin säilyttävästä ja metaboliitteja kuljettavasta (Bailoni ja muut 2023). Metabolian monimutkaisuuden takia synteettisten solujen metaboliat ovat tähän asti matkineet elävien solujen metaboliaa ja käyttäneet niistä löytyviä metaboliitteja. Käytettävien metaboliittien täytyy olla itsenäisesti toimivia yksiköitä, joita voidaan yhdistää monimutkaisemmaksi kokonaisuudeksi.

Solu ei välttämättä tarvitse ravinteita syntetisoivaa metaboliaa (Breuer ja muut 2019). Tarvittavat ravintoaineet voidaan sen sijaan lisätä solun ympäristöön, jolloin soluilla pitää olla ainoastaan kyky kuljettaa tarvittavat ravinteet membraanin läpi. Tällöin solun metabolia olisi huomattavasti yksinkertaisempi, ja näin olleen helpompaa valmistaa.

### 2.3.1 Membraanin laajentaminen ja metaboliittien kuljetus

Solun kasvu on käytännössä membraanin kasvua. Soluissa, joissa membraanin muodostaa solukalvo, joka koostuu fosfolipideistä, rasvahapoista, tai niiden hybridistä, rakennemolekyylit tunkeutuvat solukalvoon omatoimisesti hydrofobisten voimien vaikutuksesta. Tällöin solulla täytyy olla ainoastaan kyky valmistaa niitä. Vesi-öljy emulsion avulla muodostunut solu ei vaadi minkäänlaisia solurakenteita membraanin laajentumiseen. Tällöin membraania rakentava metabolia voidaan jättää kokonaan pois.

Kaikkia solun toiminnan kannalta välttämättömiä ravinteita ei voi tuottaa itse solussa, joten ne pitää tuoda solun ulkopuolelta (Breuer ja muut 2019). Ionien kuljetus on myös välttämätöntä sekä molekyyliden synteesissä että ionigradientin muodostumisen kannalta. Solulla on oltava myös kyky poistaa metabolian kautta syntynyt jäte. Aineiden kuljetusta varten solun solukalvoon on lisättävä kalvoproteiineja. Tarvittavat kalvoproteiinit määrittyvät soluun tuotavien ja solusta poistettavien aineiden, sekä myös solukalvon passiivisen läpäisevyyden mukaan. Tiettyjä kalvoproteiineja tarvitaan myös solun homeostaasin ylläpitoon.

Solukalvoproteiinien valmistuksessa on tiettyjä seikkoja, jotka puuttuvat normaalin proteiinin valmistuksesta (Fu ja muut 2026). Hydrofobisten alueiden muodostuminen solun sisällä voi johtaa väärään laskostumiseen. Kalvoproteiinit ovat myös herkempiä denaturoitumiselle ennen solukalvoon sitoutumista. Vääränlainen sitoutuminen on myös mahdollista. Lopputuloksena kalvoproteiini voi muuttua kokonaan toimimattomaksi.

Yksi ehdotettu tapa estää translaation jälkeisten virheiden muodostumista on siirtää kalvoproteiinien translaatio solukalvoon vieressä olevaan vesikkeliin (Soga ja muut 2014). Vesikkelin käyttö merkittävästi lyhentää translaation suorittavan ribosomin ja solukalvon välistä etäisyyttä. Tällöin kalvoproteiinilla on lyhyempi matka membraaniin ja samalla vähemmän aikaa rakenteen hajoamiseen. Menetelmän haittapuolena on kalvoproteiinien keskittyminen solukalvossa vesikkelin kohdalle. Epätasainen jakautuminen heikentää solun kykyä aineiden siirtoon ja tekee solukalvosta epästabiilin. Toinen mahdollinen tapa estää vääränlainen proteiinin laskostumista on RNA:n ankkurointi solukalvoon lisäämällä solukalvon läpi kulkevan nukleotideistä muodostuvan hännän (Fu ja muut 2026). Tällöin translaatio tapahtuu suoraan solukalvolla, jolloin kalvoproteiini pystyy kulkemaan suoraan solukalvon läpi. Nämä menetelmät voisivat myös helpottaa reseptorien kiinnittämistä solukalvoon.

### 2.3.2 Energia ja homeostaasi

Solun metabolia vaatii energiaa ja toiminnalle sopivien olosuhteiden, eli homeostaasin ylläpitoa (Breuer ja muut 2019). Vaikka suurin osa solun toiminnoista voidaan jättää pois, välttämättömät reaktiot, kuten replikaatio, energiaa kantavien molekyyliden synteesi ja transkriptio, on toteutettava, jotta solu olisi jollakin tasolla elävä.

Solun reaktiot voivat saada energiaa kahdesta eri lähteestä: ionigradientista ja energiaa kantavista molekyyleistä (Walsh ja muut 2018). Tärkein synteettisen solun energiaa kantava molekyyli on ATP. ATP:n synteesi on yksi ainoista pakollisista soluun lisättävistä metabolisista reaktioiteistä. Solun ATP ei kulu solun toimintojen aikana, vaan muuttuu ADP:ksi, joka voidaan muuttaa tiettyjen reaktioketjujen kautta takaisin ATP:ksi. Solun sisäisen ATP:n määrä kuitenkin laskee solunjakautumisessa, kun osa ATP:stä siirtyy tytärsoluun. ATP:n määrän lasku aiheuttaa solun toiminnan hidastumista, tai kokonaan pysäyttää solun toiminnan. Ulkopuolinen ATP:n lisäys aiheuttaa suurella todennäköisyydellä ATP:n ylikuormituksen ja näin mahdollisten epäsuotuisien reaktioiden käynnistymiseen. Tämän takia ATP:n synteessin pitää olla solun sisällä.

ATP:n synteessissä voidaan käyttää  $F_0F_1$  ATP-syntaasi entsyymiä (Meyrat ja Von Ballmoos 2019). Entsyymien toiminta perustuu membraanin protonipumpun luomaan ionigradienttiin. ATP-syntaasi yhdistää ionigradientin potentiaalierojen avulla ADP:n ja vapaan fosfaatin  $P_i$  ATP:ksi. ATP:n synteessin rajaa ATP:n ja ADP:n pitoisuudet solussa. Synteesi hidastuu, tai jopa pysähtyy kokonaan silloin kun ATP:n pitoisuudet ovat riittävän korkeita. Tämän ansiosta synteesi ei välttämättä vaadi ulkopuolisten säätelytekijöiden lisäämistä. Tarvittaessa reaktiota voi kuitenkin säädellä esimerkiksi protonigradientin käänteisellä inhibitiolla, jossa protonigradientin vahvuus toimii ATP:n synteessin aktivoivana tekijänä.

Solun homeostaasiin kuuluvat ionigradientti, pH ja lämpötila (Bailoni ja muut 2023). Yksittäinen solu ei pysty merkittävästi vaikuttamaan omaan lämpötilaansa, joten synteettisen solun valmistuksessa tärkeimmät ominaisuudet ovat pH:n ja ionigradientti. Ionigradientti luodaan pääasiassa membraanilla olevien ionia kuljettavien kalvoproteiinien avulla. Näihin kuuluu myös ATP:n synteesiä mahdollistava protonipumppu. Protonipumppu toimii myös pH:n säätelytekijänä. Solun reseptorien aistimat muutokset pH:ssa aiheuttavat joko protonipumppujen avautumista, tai sulkeumista, jonka avulla solu pystyy vastustamaan pH:n muuttumista. Pääasialliset ionigradienttia muodostavat kalvoproteiinit ovat kalium- ja natriumpumput.

## 2.4 Valmistus

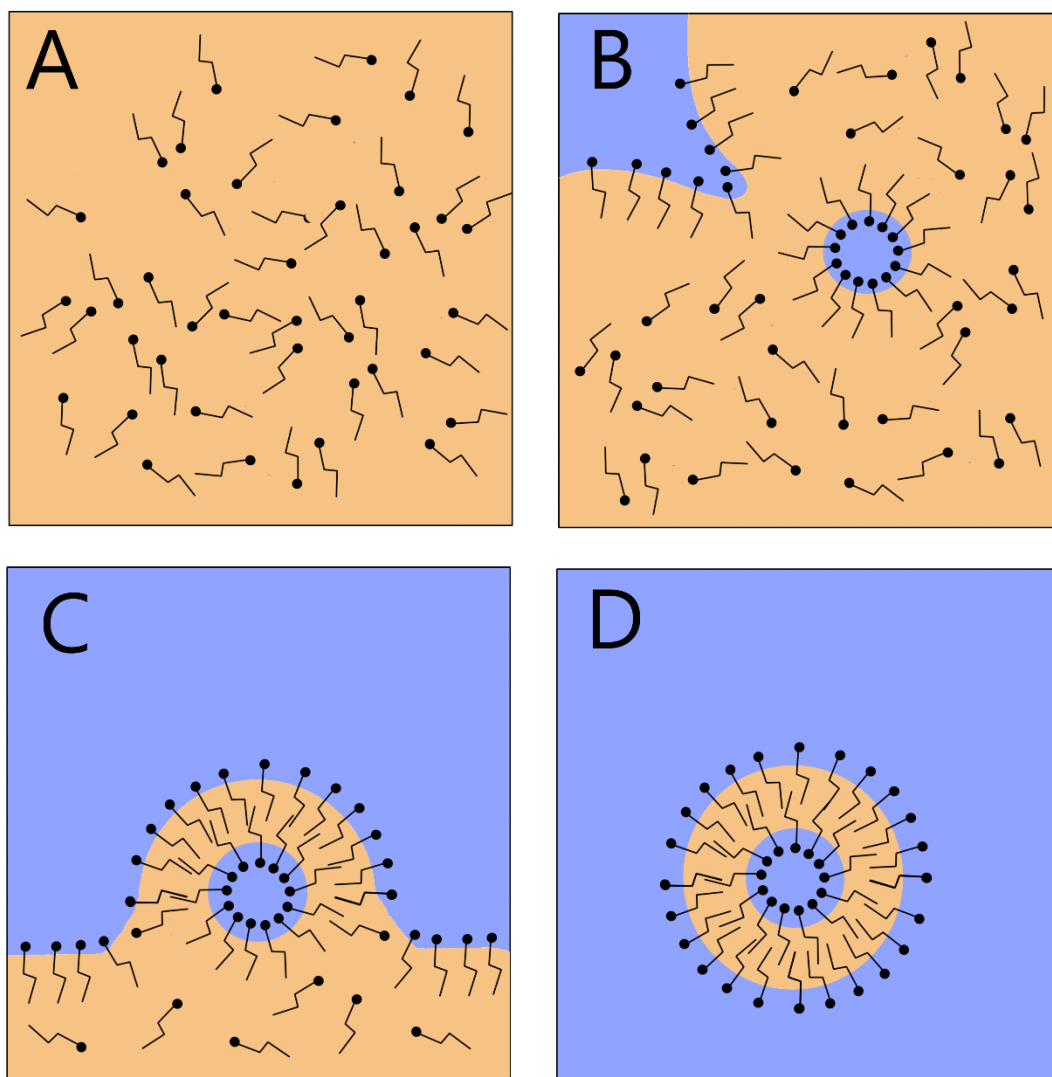
Synteettisen solun valmistus perustuu jättimäiseen yksikerroksiseen vesikkeliin (engl. giant unilamellar vesicle GUV), johon siirretään synteettisen solun toiminnan alkamisen kannalta välttämättömät biomolekyylit (Girard ja muut 2004). Vesikkeli koostuu synteettisessä solussa käytettävästä solukalvomolekyylistä. Normaalityössä muodostuneen GUV:n säde vaihtelee 10  $\mu\text{m}$  ja 100  $\mu\text{m}$  välillä. GUV:n koon on mahdollista tasata rehydraation avulla. Rehydraatiossa GUV siirretään lasilevyille, minkä jälkeen solu osittain kuivataan ja täytetään vaihtelevan sähkövirran avulla uudella puskurilla. Näin muodostuu GUV, jonka säde on noin 20  $\mu\text{m}$ .

GUV:hen lisätään tarvittavat rakenteet levy-rehydraation avulla valmistetussa vesikkelissä, tai missellissä (Rideau ja muut 2018). Samoin kuten GUV:n rehydraatiossa, valmis vesikkeli kuivataan levyllä. Tyhjän vesikkelin täytetään rehydraatiossa puskuriliuoksella, joka sisältää tarvittavat biomolekyylit. Muodostunut vesikkeli tai misselli voidaan käyttää joko sellaisenaan organelina, tai sillä voidaan kuljettaa biomolekyylit suurempaan GUV:hen. Levy-

rehydraatiolla on muutama puute: hydraatioaika voi kestää yli päivän ja muodostuneet vesikkelit voivat sisältää useamman membraanin muodostamia kerroksia. Tämän lisäksi vesikkelien koot voivat olla optimaalisen toiminnan kannalta liian suuria.

Toinen vaihtoehto rakenteiden siirtämiselle GUV:hen ovat liuottimen vaihto -menetelmällä muodostuneet partikkelit (Tjandra ja muut 2020). Menetelmässä solukalvomolekyylit siirretään puskuriin, joka sisältää halutut biomolekyylit. Puskuriliuoksessa solukalvomolekyylit muodostavat vesikkelin, jolloin osa puskurissa olevista biomolekyyleistä jää vesikkelin sisälle. Menetelmän heikkoutena on vesikkelien huono kapselointitehokkuus. Menetelmä vaatii sen, että kaikki solun toiminnan vaatimat aineet ja rakenteet ovat valmiiksi puskuriliuoksessa. Vesikkelin muodostuminen on satunnaista, joten on vaikea varmistaa sen, että niitä kulkee jokaiseen soluun oikea määrä.

Pisaran-siirto on myös mahdollinen tapa muodostaa toimiva vesikkelin (Ushiyama ja muut 2022). Solukalvomolekyylejä sisältävään öljyfaasiin lisätään vesifaasi, joka voi myös sisältää tarvittavia biomolekyylejä (kuva 2A). Solukalvomolekyylit muodostavat kalvon vesifaasin ympärille (kuva 2B). Öljyfaasi siirretään suurempaan vesifaasiin, jossa muodostunut vesikkeli erotetaan öljyfaasista sentrifugoimalla tai virtauksen avulla (kuva 2C). Vesifaasin lisätyn surfaktantin vaikutuksesta muut öljyfaasissa olleet solukalvomolekyylit muodostavat toisen kerroksen vesikkelin ympärille siten, että öljyfaasi jää muodostuvan solukalvon sisälle, samalla muodostaen toimivan kaksoiskalvon (kuva 2D). Syntyneen solun kokoa voidaan ohjata esimerkiksi muuttamalla faasien virtausnopeutta. Pisaran-siirto menetelmän avulla on käytännössä mahdollista valmistaa synteettinen solun ilman erillistä vaihetta, jossa on tyhjä GUV.



Kuva 2. Esimerkki GUV:n muodostumisesta vesipisaran siirron avulla. A: Orgaaninen faasi, jossa on solukalvon rakennemolekyylejä. Rakennemolekyyleissä on sekä hydrofobinen, että hydrofiilinen osa. B: Orgaaniseen faasiin lisätään vesifaasi, minkä jälkeen rakennemolekyylin hydrofiilinen osa kulkee vesifaasin sisälle. C: Orgaaninen faasi poistetaan. Jolloin rakennemolekyylit muodostavat toisen kerroksen siirtämällä hydrofiilisen osan ulkoiseen vesifaasiin. D: Orgaanisen faasin poistamisen kautta muodostunut GUV.

### 3 Synteettisen solun kehityksen nykyvaihe

Aitoa itsenäisesti toimivaa synteettistä solua ei ole toistaiseksi olemassa (Rothschild ja muut 2024). Synteettisen solun vaatima perimä ja rakenteet, sekä valmistamisen tarvittavat menetelmät ovat kuitenkin jo hyvin tunnettuja. Tiettyjä haasteita on kuitenkin vielä olemassa, erityisesti metabolian puolella.

Synteettinen perimä on onnistuneesti siirretty bakteerisoluuun, josta poistettiin alkuperäinen perimä (Gibson ja muut 2010). Gibsonin ja muiden tutkimuksessa minimaalisen JCVI-syn1.0 solun perimä siirrettiin tyhjiin *Mycoplasma Capricolum*-soluun, minkä jälkeen isäntäsolu jatkoi toimintaa uuden genomien avulla. Tutkimuksessa käytetty perimä valmistettiin synteettisesti yhdistämällä useamman eri oligonukleotidin yhtenäiseksi DNA:ksi. Tutkimuksen

tulosten mukaan minimaalisen genomien on mahdollista siirtää toiseen soluun ilman että se menettää toimintakyvyn, ja tyhjä solu voi aloittaa tai jatkaa toiminnan, jos se saa uuden genomien. Tällöin kokonaan synteettisen genomien, tai muokatun minimaalisen genomien valmistus ja siirto synteettiseen soluun on mahdollista.

GUV:n ja samalla myös synteettisen solun membraanin valmistaminen on hyvin tutkittu aihe (Ushiyama ja muut 2022). Toimivan membraanin valmistus on onnistunut sekä rakennemolekyylien, että vesi-öljy emulsion avulla. Toistaiseksi membraanin muodostamisen kohdalla suurimpana haasteena on kaikkien tarvittavien aineiden siirtäminen solun sisälle. Membraanin kohdalla on myös määritettävä mitkä rakenteet ovat parhaita solun metabolian näkökulmasta, erityisesti läpäisevyyden ja tarvittavien ravinteiden näkökulmasta.

Synteettisen solun valmistamisen suurin haaste on toistaiseksi toimivan metabolian kehittäminen ja siirto soluun (Rothschild ja muut 2024). Solun toiminnan kannalta välttämättömien molekyylien, kuten DNA ja entsyymit, pysyvät toimintakykyisinä siirron jälkeen. Toistaiseksi tämän rajoittaa membraanin muodostumisen epätarkkuus: GUV:n tai muuhun vastaavaan rakenteeseen on toistaiseksi erittäin vaikeaa yksittäisesti siirtää kaikki eri rakenteet siten, että ne pysyvät toimintakykyisinä. Toistaiseksi kaikki toimivat menetelmät siirtävät kaikki rakenteet liuotettuina yhteen puskuriliuokseen. Tämä on erityisesti haitallista esimerkiksi niille entsyymeille, joiden toiminta pitää eristää muusta solusta.

## 4 Synteettisten solujen hyödyntäminen.

Aidosti synteettinen solu antaa alustan, joka voidaan muokata käytännössä mihin tahansa soluja hyödyntävään käyttötarkoitukseen. Erityisiä sovelluskohteita ovat lääketuotanto ja bioteollisuus.

### 4.1 Lääkeaineita tuottava nanoreaktori

Yksi mahdollinen käyttötarkoitus synteettiselle solulle on solun siirtäminen ihmisen kehoon lääkeaineiden tuotantoa varten (Zhang ja muut 2023). Perinteisten lääkeaineiden vaikutuksia rajoittavat monet eri tekijät, kuten tarve tietoiselle käytölle, epätarkka vaikutuspaikka ja jatkuva tarve lääkeannoksen tarkan pitoisuuden määrittämiselle. Synteettisen solun käyttö mahdollista paljon tarkemmin ohjatun lääkkeiden tuotannon ja vaikuttamisen.

Esimerkkinä synteettisen solun käytöstä terapeuttisena nanoreaktorina on insuliinin tuotanto diabetesta sairastavan ihmisen kehon sisällä (Chen ja muut 2017). Tämänlainen solu voi sisältää insuliinin tuotantoon vaadittavia rakenteita, jotka ovat kytkettyinä verensokeria mittaaviin reseptoreihin. Kun veren sokeripitoisuus on riittävän korkea, solu aloittaa insuliinin tuotannon. Verensokerin laskiessa reseptorien toiminta heikkenee, ja samalla insuliinin tuotanto hidastuu. Soluterapia tarjoaisi siten toimivan vastineen jatkuvalla tietoiselle insuliinin käytölle.

## 4.2 Bioreaktori

Yksi synteettisen solun eduista on se, että kaikki metabolia on tarkasti ohjattavissa (Peng ja muut 2024). Solun tuottamat aineet määräytyvät sen genomien koodaamien prosessien mukaisesti. Synteettisen solun metabolia on kokonaan ihmisen ohjaamaa, joten solu voidaan määrittää tuottamaan vain ja ainoastaan tarvittavat aineet. Muut solun toiminnot voidaan sen sijaan jättää tarpeen mukaan pois, jolloin solun energia ja ravinteet eivät mene hukkaan tuotannon kannalta turhiin sivuprosesseihin.

Synteettisen solun pääasiallinen hyöty on mahdollisuus yhdistää useita synteettisiä ja luonnollisia reaktiomekanismeja yhteen soluun. (Mao ja muut 2024). Perinteisiä bioteollisuudessa käytettäviä soluja rajoittavat luonnollisten rakenteiden määrä, ja niiden sopeutuminen yksittäiseen solulajiin. Jos näitä rakenteita ja reaktioteitä halutaan korvata synteettisillä reaktiomekanismeilla, ne pitää suunnitella kyseiselle lajille sopiviksi ja siirtää tuotannossa käytettäviin soluihin. Synteettisen solun käyttö tekisi tästä huomattavasti yksinkertaisemmän: valmis minimaalinen solu voitaisiin käyttää alustana, johon lisätään tarvittavat luonnolliset ja synteettiset reaktiomekanismit. ’

## 4.3 Peilitetty elämä

Maanpäällisessä elämässä vallitsee homokiraalisuus, eli molekyylien samansuuntainen kiraalisuus (Garbacz 2024). Tietyt molekyylit, kuten sokerit ja aminohapot, voivat olla joko vasen- tai oikeankäteisiä. Eliöissä esiintyvät molekyylit ovat kuitenkin aina saman käteisiä: aminohapot ovat vasenkäteisiä, eli L-muodossa, kun taas esimerkiksi nukleiinihapot ja sokerit ovat oikeankäteisiä, eli D-muodossa. Väärän kiraalisuuden omaavat molekyylit ovat usein myrkyllisiä homokiraalisille eliöille.

Peilitetty elämä (engl. Mirror Life) on teoreettinen eliö, jonka kaikkien molekyylien kiraalisuus on muutettu peilitetyksi (Li ja muut 2026). Tällöin esimerkiksi aminohapot olisivat D-muodossa ja DNA L-muodossa. Peilitettyä eliötä ei ole nykytiedon mukaan olemassa, eikä koko eliön kiraalisuutta ole mahdollista muuttaa. Näin ollen ainoa tapa, miten peilitetty elämä voisi syntyä on valmistamalla peilitetty synteettinen solu.

Peilitetyn synteettisen solun valmistaminen vaatii kaikkien tarvittavien biomolekyylien valmistaminen käänteisessä kiraalisessa muodossa (Li ja muut 2026). Tämä estäisi esimerkiksi valmiin DNA:n ja proteiinien käyttöä. Valmistusprosessi olisi kuitenkin hyvin samanlainen, kuin normaalin kiraalisuuden omaavalla synteettisellä solulla. Osa näistä molekyyleistä, kuten L-nukleiinihappoja ja D-aminohappoja on jo onnistuneesti valmistettu laboratorioolosuhteissa.

Peilitetyn elämän ympärillä on herännyt keskustelua sen eettisyydestä ja mahdollisista riskeistä (Adamala ja muut 2024). Erityistä huomiota on herättänyt se, että ihmisen keho ei välttämättä pysty tunnistamaan peilitettyä solun. Ihmisen immunitetti perustuu reseptoreihin, jotka eivät välttämättä tunnista käänteisen kiraalisuuden omaavia rakenteita. Tällöin mahdollinen peilitetty solu voisi toimia patogeeninä, joka ei aiheuta minkäänlaista immuunireaktiota.

Toinen riski on mahdollinen käänteisen kiraalisuuden aiheuttama etu eliöiden välisessä kilpailussa. Käänteinen kiraalisuus voisi antaa synteettiselle solulle mahdollisuuden hyödyntää aineita, jotka ovat normaalille solulle käyttökeltvottomia tai myrkyllisiä. Toisaalta käänteinen kiraalisuus voisi olla kilpailun kannalta epäedullista, jos perinteisesti kiraaliset biomolekyylit ovatkin myrkyllisiä peilitetylle solulle.

Peilitetyn elämän ja sen rakenneosien kehittäminen tarjoaisi hyötyjä yleisen tieteen edistämisen lisäksi erityisesti lääketieteessä (Li ja muut 2026). Käänteisen kiraalisuuden tarjoama suoja immuunivasteelta voisi merkittävästi helpottaa synteettisten solujen käyttöä solun sisäisissä lääketieteellisissä tarkoituksissa, esimerkiksi lääkkeitä tuottavina nanoreaktoreina. Peilitetyn solun tuottamalla käänteisesti kiraalisilla biomolekyyleillä olisi samanlainen etu. Esimerkiksi D-aminohappoista tuotettuja peptidejä voitaisiin käyttää silloin, kun proteaasit hajottaisivat perinteisen L-aminohapon muodostamat peptidit.

## 5 Tulevaisuuden näkymät

Synteettisen solun valmistaminen on toistaiseksi yksi synteettisen biologian suurimmista haasteista. Tarvittavaa tietoa on kuitenkin jo pääasiassa olemassa. Synteettisten solujen kaltaisia rakenteita on jo valmistettu GUV:n muodossa. Toimivan perimän siirtäminen on jo onnistunut luonnollisilla bakteereilla. Tällöin perimän jatkotutkimukset tulevat todennäköisesti keskittymään synteettisessä solussa käytettävien DNA, tai RNA sekvenssien tutkimukseen. Muut tulevaisuuden synteettisten solujen tutkimukset tulevat luultavasti keskittymään tarvittavien säätelymekanismien ja biomolekyyliden siirtämiseen GUV:hen, sekä synteettisen metabolian ja solujen välisen kommunikoinnin kehittämiseen. Synteettisen elämään eettisyys tulee luultavasti olemaan enemmän esillä, erityisesti jos peilitetyn elämän kehittäminen jatkuu tulevaisuudessa.

Terapeuttisten nanoreaktorien kohdalla pitää vielä selvittää miten ihmisen immuunijärjestelmä reagoi synteettisen solun läsnäoloon. Edistykset bioteollisuudessa riippuvat taas solun metabolian toiminnan ymmärryksestä.

## Lähteet

Adamala, K. P., Agashe, D., Belkaid, Y., Bittencourt, D. M. D. C., Cai, Y., Chang, M. W., ... & Zuber, M. T. (2024). Confronting risks of mirror life. *Science*, **386**: 1351-1353.

Bailoni, E., Partipilo, M., Coenradij, J., Grundel, D. A., Slotboom, D. J., & Poolman, B. (2023). Minimal out-of-equilibrium metabolism for synthetic cells: a membrane perspective. *ACS synthetic biology*, **12**: 922-946.

Blain, J. C., & Szostak, J. W. (2014). Progress toward synthetic cells. *Annual review of biochemistry*, **83**: 615-640.

- Breuer, M., Earnest, E. E., Merryman, C., Wise, K. S., Sun, L., Lynott, M. R., ... & Luthey-Schulten, Z. (2019). Essential metabolism for a minimal cell. *Elife*, *8*, e36842.
- Budin, I., Debnath, A., & Szostak, J. W. (2012). Concentration-driven growth of model protocell membranes. *Journal of the American Chemical Society*, *134*: 20812-20819.
- Chen, Z., Wang, J., Sun, W., Archibong, E., Kahkoska, A. R., Zhang, X., ... & Gu, Z. (2017). Synthetic beta cells for fusion-mediated dynamic insulin secretion. *Nature Chemical Biology*, *14*: 86-93.
- Fu, H., Ma, L., Xu, C., Li, J., Ouyang, H., Xie, C., ... & Lu, Y. (2026). Spatially regulated mRNA translation enables functional membrane protein integration in synthetic cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *123*: e2517323123.
- Garbacz, P. (Ed.). (2024). *Physical Principles of Chirality in NMR* (Vol. 34). Royal Society of Chemistry.
- Gerdes, K., Howard, M., & Szardenings, F. (2010). Pushing and pulling in prokaryotic DNA segregation. *Cell*, *141*(6), 927-942.
- Gibson, D. G., Glass, J. I., Lartigue, C., Noskov, V. N., Chuang, R. Y., Algire, M. A., ... & Venter, J. C. (2010). Creation of a bacterial cell controlled by a chemically synthesized genome. *Science*, *329*: 52-56.
- Griffiths, A. D., & Tawfik, D. S. (2000). Man-made enzymes—from design to in vitro compartmentalisation. *Current opinion in biotechnology*, *11*: 338-353.
- Huh, D., & Paulsson, J. (2011). Random partitioning of molecules at cell division. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *108*: 15004-15009.
- Jin, L., Kamat, N. P., Jena, S., & Szostak, J. W. (2018). Fatty acid/phospholipid blended membranes: a potential intermediate state in protocellular evolution. *Small*, *14*: 1704077.
- Li, Y. Y., Moradialvand, M., Asbridge, L. A., Frazier, K. B., Tay, F. R., & Makvandi, P. (2026). Mirror Life: Bridging Chirality, Ethics, and the Foundations of Life Creation. *Advanced Materials*, *38*: e10791.
- Orgel, L. E., (2004). Prebiotic chemistry and the origin of the RNA world. *Critical reviews in biochemistry and molecular biology*, *39*: 99-123.
- Mao, C., Mao, Y., Zhu, X., Chen, G., & Feng, C. (2024). Synthetic biology-based bioreactor and its application in biochemical analysis. *Critical Reviews in Analytical Chemistry*, *54*: 2467-2484.
- Martin, N. (2019). Dynamic synthetic cells based on liquid–liquid phase separation. *ChemBioChem*, *20*: 2553-2568.
- McRae, E. K., Wan, C. J., Kristoffersen, E. L., Hansen, K., Gianni, E., Gallego, I., ... & Andersen, E. S. (2024). Cryo-EM structure and functional landscape of an RNA polymerase ribozyme. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *121*: e2313332121.

- Meyrat, A., & Von Ballmoos, C. (2019). ATP synthesis at physiological nucleotide concentrations. *Scientific reports*, **9**: 3070.
- Monnard, P. A., & Deamer, D. W. (2010). Membrane self-assembly processes: steps toward the first cellular life. *The Minimal Cell: The Biophysics of Cell Compartment and the Origin of Cell Functionality*, 123-151.
- Oberholzer, T., Nierhaus, K. H., & Luisi, P. L. (1999). Protein expression in liposomes. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **261**: 238-241.
- Pelletier, J. F., Sun, L., Wise, K. S., Assad-Garcia, N., Karas, B. J., Deerinck, T. J., ... & Strychalski, E. A. (2021). Genetic requirements for cell division in a genomically minimal cell. *Cell*, **184**: 2430-2440.
- Peng, H., Zhao, M., Liu, X., Tong, T., Zhang, W., Gong, C., ... & Wang, Q. (2024). Biomimetic materials to fabricate artificial cells. *Chemical reviews*, **124**: 13178-13215.
- Pohorille, A., & Deamer, D. (2002). Artificial cells: prospects for biotechnology. *Trends in biotechnology*, **20**: 123-128.
- Rajamani, S., Ichida, J. K., Antal, T., Treco, D. A., Leu, K., Nowak, M. A., ... & Chen, I. A. (2010). Effect of stalling after mismatches on the error catastrophe in nonenzymatic nucleic acid replication. *Journal of the American Chemical Society*, **132**: 5880-5885.
- Rideau, E., Wurm, F. R., & Landfester, K. (2018). Giant polymersomes from non-assisted film hydration of phosphate-based block copolymers. *Polymer Chemistry*, **9**: 5385-5394.
- Rothschild, L. J., Aversch, N. J., Strychalski, E. A., Moser, F., Glass, J. I., Cruz Perez, R., ... & Adamala, K. P. (2024). Building synthetic cells— from the technology infrastructure to cellular entities. *ACS Synthetic Biology*, **13**: 974-997.
- Shechner, D. M. (2024). Architecture of an RNA polymerase ribozyme illuminates the RNA World. *Trends in Genetics*, **40**: 291-292.
- Soga, H., Fujii, S., Yomo, T., Kato, Y., Watanabe, H., & Matsuura, T. (2014). In vitro membrane protein synthesis inside cell-sized vesicles reveals the dependence of membrane protein integration on vesicle volume. *ACS Synthetic Biology*, **3**: 372-379.
- Szostak, J. W., Bartel, D. P., & Luisi, P. L. (2001). Synthesizing life. *Nature* **409**: 387-390.
- Tjandra, K. C., Forest, C. R., Wong, C. K., Alcantara, S., Kelly, H. G., Ju, Y., ... & Thordarson, P. (2020). Modulating the selectivity and stealth properties of ellipsoidal polymersomes through a multivalent peptide ligand display. *Advanced Healthcare Materials*, **9**: 2000261.
- Ushiyama, R., Koiwai, K., & Suzuki, H. (2022). Plug-and-play microfluidic production of monodisperse giant unilamellar vesicles using droplet transfer across Water–Oil interface. *Sensors and Actuators B: Chemical*, **355**: 131281.

Van Nies, P., Westerlaken, I., Blanken, D., Salas, M., Mencía, M., & Danelon, C. (2018). Self-replication of DNA by its encoded proteins in liposome-based synthetic cells. *Nature communications*, **9**: 1583.

Vleugel, M., Roth, S., Groenendijk, C. F., & Dogterom, M. (2016). Reconstitution of basic mitotic spindles in spherical emulsion droplets. *Journal of visualized experiments: JoVE*, **114**: 54278.

Walsh, C. T., Tu, B. P., & Tang, Y. (2018). Eight kinetically stable but thermodynamically activated molecules that power cell metabolism. *Chemical reviews*, **118**: 1460-1494.

Zhang, D., Liu, D., Wang, C., Su, Y., & Zhang, X. (2023). Nanoreactor-based catalytic systems for therapeutic applications: Principles, strategies, and challenges. *Advances in Colloid and Interface Science*, **322**: 103037.