

Condensados biomoleculares: ¿la vida organizada en gotas? (Parte II)

ALEJANDRA ZÚÑIGA-ENRÍQUEZ Y RAMÓN A. GONZÁLEZ

La M. en C. Zúñiga-Enríquez es estudiante del doctorado en Ciencias Bioquímicas de la Universidad Nacional Autónoma de México y desarrolla su proyecto de doctorado en el laboratorio de Virología Molecular del Centro de Investigación en Dinámica Molecular (CIDC) de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos, bajo la dirección del Dr. González. El Dr. González es investigador del CIDC de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos. Su área de especialidad es la virología molecular, con énfasis en el papel de oncogenes virales sobre la alteración de las células infectadas. Es miembro de la Academia de Ciencias de Morelos.

Esta publicación fue revisada por el comité editorial de la Academia de Ciencias de Morelos.

En la primera parte de este artículo (1) describimos un breve recorrido histórico sobre los descubrimientos científicos que nos permitieron conocer a la célula - la unidad fundamental de todos los seres vivos - y cómo el funcionamiento de la célula y por lo tanto de todas las formas de vida, depende de la organización de su interior en compartimentos llamados organelos. Similares a pequeños órganos, los organelos pueden estar delimitados por membranas o formarse por la separación de un líquido dentro de otro líquido - como gotas de aceite en agua - un fenómeno que en los últimos años ha cambiado la forma en la que entendemos cómo funciona la célula.

Durante mucho tiempo se pensó que la organización interna de la célula dependía principalmente de organelos rodeados por membranas. En las últimas dos décadas se ha descubierto que muchas moléculas celulares también pueden organizarse formando organelos sin membrana mediante un principio físico conocido como *separación de fases líquido-líquido* (LLPS por sus siglas en inglés), formando estructuras muy dinámicas llamadas *condensados biomoleculares* (BMC por sus siglas en inglés). Estos condensados actúan como microambientes en los que proteínas y ácidos nucleicos - los dos tipos principales de macromoléculas encargadas del funcionamiento de todas las células - se concentran y se organizan para llevar a cabo las funciones celulares.

La LLPS es fundamental para el funcionamiento normal de la célula, por lo que cuando las propiedades físicas o la dinámica de los BMC se alteran, no pueden llevar a cabo sus actividades normales, resultando en fallas que conducen a diversas enfermedades. En esta segunda parte exploraremos tres ejemplos sobre cómo los condensados están implicados en procesos patológicos como la neurodegeneración, el cáncer y su papel en infecciones virales, y describiremos brevemente algunas de las posi-

bles estrategias terapéuticas que se están investigando.

Neurodegeneración: cuando los condensados pierden fluidez

En enfermedades neurodegenerativas como la *esclerosis lateral amiotrófica* (ELA) y la *demenia frontotemporal* (FTD), se observa la acumulación progresiva de estructuras fibrilares dentro de las células cerebrales (neuronas). Estas fibras están formadas por proteínas y una de ellas es la proteína *FUS* (del inglés, *Fused in Sarcoma*, o *Fusionada en Sarcoma*), llamada así porque se identificó en un tipo de cáncer conocido como sarcoma. La proteína *FUS* cumple diversas funciones esenciales, como la reparación de daño en el ADN. Aunque las alteraciones que afectan el funcionamiento normal de *FUS* ya habían sido relacionadas con estas enfermedades neurodegenerativas, el mecanismo molecular que conduce a la formación patológica de fibras no se conocía hasta hace apenas una década.

En 2015, un estudio mostró que en condiciones normales la proteína *FUS* puede formar condensados líquidos tanto en el interior del núcleo celular - en respuesta al daño en el ADN - como en el citoplasma, bajo condiciones de estrés térmico. También aislaron a la proteína *FUS* para estudiarla *in vitro*, es decir en un tubo de ensayo. Notaron que la proteína *FUS* formaba gotas líquidas, pero al rebasar un umbral de concentración las gotas empezaban a formar estructuras fibrosas; es decir que ocurría una transición de estado de la materia de líquido a sólido (2). En otras palabras, la proteína po-

día pasar de un estado líquido, dinámico y reversible en el que funciona adecuadamente, a uno sólido, rígido y estable en el que no funciona. Lo más revelador fue que variantes de *FUS* que provenían de pacientes con ELA formaban fibras en concentraciones más bajas que la versión normal (silvestre) de la proteína. Estos estudios mostraron que las alteraciones en *FUS* facilitan una transición prematura de gotas líquidas a agregados sólidos patológicos (fibras) que se acumulan en las neuronas y comprometen su funcionamiento y viabilidad (Figura 1).

Cáncer: condensados que reescriben la regulación génica

El mal funcionamiento de los condensados no está solo relacionado a enfermedades neurodegenerativas, también se ha relacionado con el desarrollo de cáncer. En algunos casos, la alteración proviene de mutaciones que llevan a la síntesis de una proteína *quimérica* (la fusión de dos proteínas que normalmente son independientes). Esta fusión lleva a la formación de condensados patológicos que alteran la organización del ADN y la expresión de genes, lo que conduce a la transformación maligna de las células.

El ejemplo que abordaremos es el de la fusión de las proteínas *NUP98* y *HOXA9*, que está asociada con la leucemia linfoblástica aguda. Al analizar el efecto de la fusión *NUP98-HOXA9*, los investigadores notaron que se promueve la formación de condensados que reconfiguran la organización espacial del ADN. El ADN en el núcleo de la célula se encuentra organizado en una estruc-

tura llamada *cromatina*. La organización espacial de la cromatina determina qué genes se encienden y cuáles permanecen apagados. En condiciones normales, esta organización es cuidadosamente regulada, pero los condensados formados por la fusión de *NUP98-HOXA9* favorecen la creación de contactos anormales entre regiones del ADN que no deberían interactuar. El resultado es una activación permanente de genes encargados del crecimiento y reproducción de las células, lo que resulta en la transformación celular (3); es decir, el desarrollo de la leucemia linfoblástica aguda (Figura 2). Este ejemplo, junto con el caso de *FUS*, muestra que no solo es importante que los condensados existan, sino también cómo se forman y bajo qué condiciones físico-químicas operan. Cuando su dinámica se altera, la regulación de los genes puede descontrolarse y convertirse en el punto de partida de distintas enfermedades, incluido el cáncer.

Infecciones virales: condensados que favorecen al patógeno

Hemos descrito ejemplos de BMCs como organelos sin membrana que son indispensables para el funcionamiento normal de la célula y que su alteración resulta en enfermedades. Un aspecto muy interesante de los BMCs es que se forman en las células infectadas por todos los virus en los que se ha estudiado este fenómeno. En estos compartimentos sin membrana con propiedades líquidas se localiza el genoma viral y ahí mismo se concentran las proteínas que son responsables de la multiplicación del virus y del efecto nocivo que tiene la infección sobre la célula (y sobre el organismo).

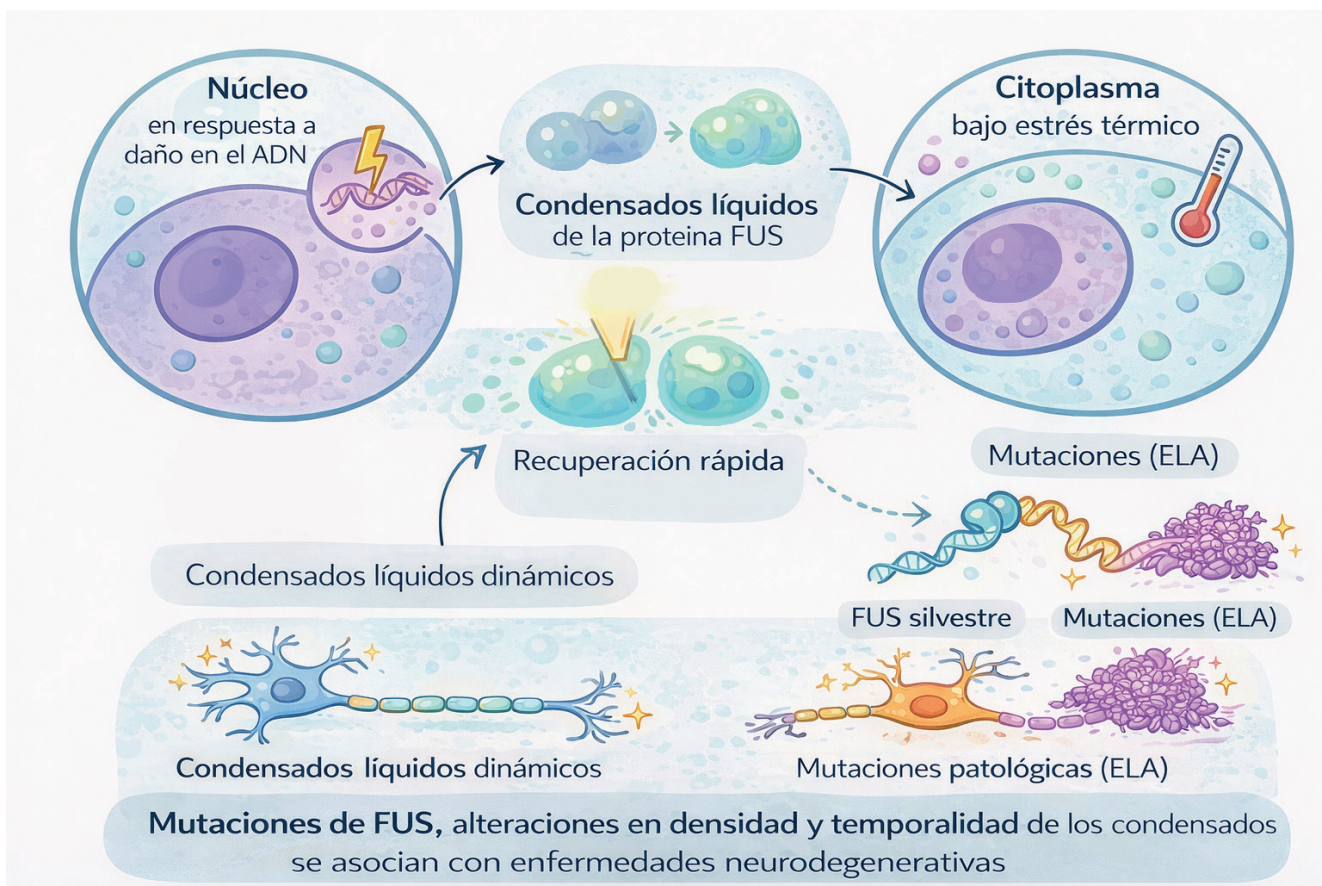


FIGURA 1. FORMACIÓN de condensados de la proteína *FUS* mediante separación de fases líquido-líquido. En condiciones fisiológicas, *FUS* forma condensados dinámicos con propiedades líquidas. Mutaciones asociadas a *esclerosis lateral amiotrófica* (ELA) alteran los condensados promoviendo una transición patológica hacia estados sólidos y la acumulación de agregados no funcionales. (Técnica híbrida IA (ChatGPT)+ ilustración digital en Procreate).

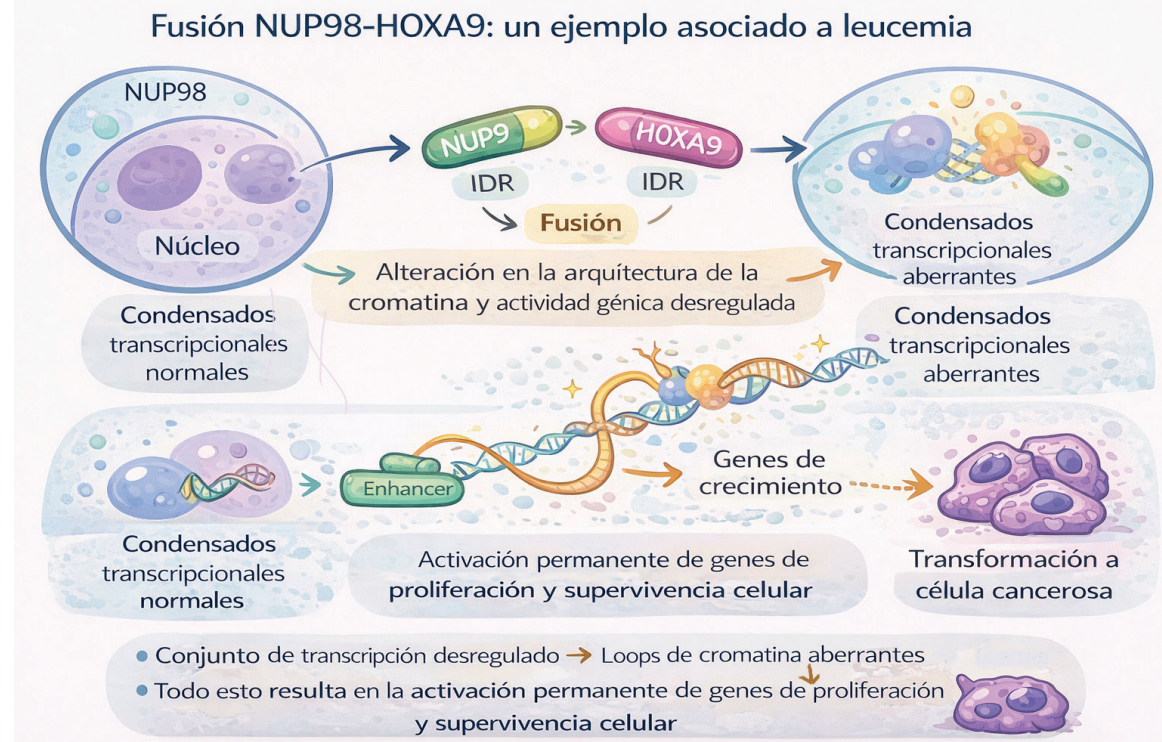


FIGURA 2. LA fusión *NUP98-HOXA9*, asociada a ciertos tipos de leucemia, combina regiones de ambas proteínas, favoreciendo la formación de condensados aberrantes en el núcleo. Estos condensados reconfiguran la arquitectura tridimensional de la cromatina, contribuyendo a la transformación celular (Técnica híbrida IA (ChatGPT)+ ilustración digital en Procreate).

En el caso de SARS-CoV-2 (un virus con genoma de ARN responsable de la pandemia de COVID-19), la proteína de nucleocápside (proteína N) y el ARN viral (vARN) forman biocondensados en los que se producen nuevas copias del genoma viral y se coordina el ensamblaje de nuevas partículas virales. En estos sitios la proteína N puede ser regulada por una *modificación química* (*fosforilación*). Si la proteína N está modificada los condensados son más líquidos y dinámicos, cuando la proteína N no está modificada, los condensados son más sólidos y estables. Este simple paso de regulación de la proteína N determina la eficiencia con la que se producen nuevas copias del genoma viral y nuevas partículas infecciosas en la célula.

Existen actualmente muchos ejemplos de virus con genoma de ARN que inducen la formación de condensados en las células que infectan. Las actividades reguladas en cada caso pueden ser diferentes, pero cada uno resulta en la producción eficiente de progenie viral. Algunos ejemplos son la proteína NS1 de influenza, la nucleoproteína (NP) y el cofactor VP35 del virus del Ébola y la proteína de cápside del virus de Zika; todos ellos forman condensados que concentran el vARN como una estrategia de evasión de la respuesta antiviral de la célula (4). En un caso diferente, la proteína REV del Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) forma condensados en el núcleo de la célula que se han asociado con la exportación de vARN al citoplasma, lo que maximiza la producción de proteínas virales y culmina en la producción de nuevas partículas virales (5).

En nuestro laboratorio trabajamos con *adenovirus*, un virus cuyo genoma es una molécula de ADN, que tiene un impacto muy importante en salud pública porque causa enfermedades respiratorias y gastrointestinales, y que a la vez es una herramienta biotecnológica valiosa al ser uno de los vectores más usados para

terapias génicas y vacunas. Durante la infección por estos virus, se induce la formación de BMC llamados *compartimentos de replicación* (CR) en el núcleo de la célula. Como en el ejemplo de SARS-CoV-2, en estos BMC virales también se localiza el genoma del virus y a estos sitios se reclutan cientos de proteínas celulares y virales que se encargan de producir nuevas copias del ADN viral y nuevas partículas virales. Durante las primeras etapas de la infección los *condensados* muestran propiedades líquidas: forma de gota, intercambio dinámico de moléculas con su entorno y capacidad de fusionarse entre sí. En etapas más avanzadas, cuando la cantidad de componentes virales aumenta, los CR se vuelven menos dinámicos y adoptan estructuras menos esféricas (ya no como gotas). Estos hallazgos sugieren que, a lo largo del ciclo de infección las propiedades físicas de estos condensados virales son regulados para favorecer distintas funciones: primero la producción de muchas copias de su material genético y posteriormente, el ensamblaje y producción de nuevas partículas virales. Un hallazgo muy interesante es que estos CR se

encargan también de bloquear las defensas de la célula contra la infección, por lo que los BMC virales parecen representar estructuras por las que los virus toman el control de la célula (6). En conjunto estos descubrimientos amplían la comprensión de los ciclos de replicación de los virus, pero también sugieren que los BMCs virales podrían ser blancos terapéuticos si se desarrollan medicamentos que interfieran en su formación, estabilidad y función (Figura 3).

Potencial terapéutico y aplicaciones sintéticas

En la primera parte de este artículo describimos brevemente que en 1911, en los albores de la biología celular, el físico francés Stephane Leduc propuso que la organización del contenido de la célula funciona por *separación de fases líquidas*. Leduc se dedicaba a un campo muy incipiente en su época y para el que pudo obtener muy poco sustento experimental, conocido hoy como biología sintética, una disciplina con la que se busca impulsar, entre muchas otras áreas, a la biomedicina moderna con el desarrollo de nuevos fármacos.

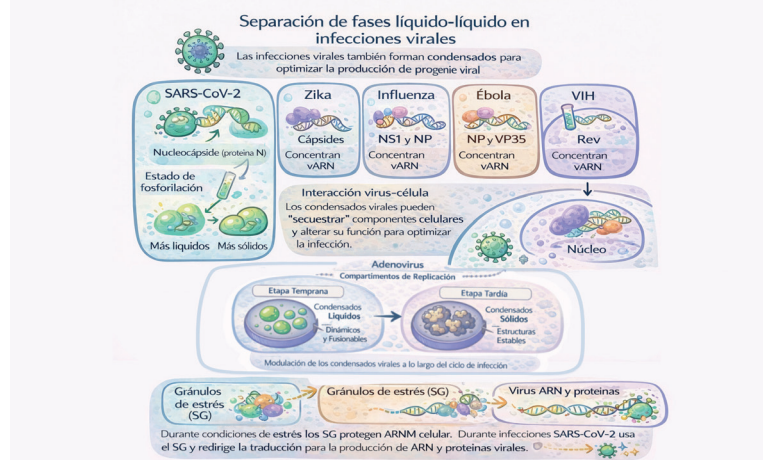


FIGURA 3. FORMACIÓN de biocondensados virales durante infecciones. Se ha descrito que componentes celulares y virales forman condensados durante las infecciones con distintos tipos de virus. Aunque existen diferencias entre virus, algunas proteínas virales interactúan con proteínas en condensados celulares, como los gránulos de estrés, luego se forman los condensados virales que favorecen distintos procesos del ciclo viral, optimizando la producción de nuevas partículas virales (Técnica híbrida IA (ChatGPT)+ ilustración digital en Procreate).

Conforme avanza el estudio de los BMCs se ha planteado aprovechar el conocimiento detallado de las propiedades físico-químicas que los forman para fines terapéuticos. La idea general de estas líneas de investigación se basa en el hecho que los condensados participan en múltiples funciones celulares, y que por lo tanto los BMCs se podrían modular, estabilizar o desintegrar, ya sea para corregir su funcionamiento, en el caso de los condensados aberrantes asociados a enfermedades, o impedir que se formen en el caso de las infecciones virales. Estos avances han llevado a proponer el diseño de fármacos que modifiquen condensados, llamados *CMODs* (por sus siglas en inglés, de *condensate-modifying therapeutics* o terapias *modificadoras de condensados*), un término acuñado en 2023.

Los *CMODs* son una nueva clase de compuestos terapéuticos diseñados para modificar o modular la formación, estabilidad y propiedades físicas de los BMCs generados por *separación de fases líquido-líquido*. Estos agentes actúan promoviendo la disolución (desintegración) de condensados patológicos o favoreciendo su estabilización o solidificación, con el objetivo de restaurar la organización intracelular y corregir alteraciones en procesos como la regulación de la expresión génica, la señalización celular y la respuesta al estrés. Debido a que numerosos condensados participan en enfermedades neurodegenerativas, cáncer e infecciones virales, los *CMODs* representan una estrategia terapéutica emergente con un gran potencial para el desarrollo de tratamientos de nueva generación (7).

Direcciones futuras

El campo de estudio de los *biocondensados* ha crecido exponencialmente en la última década, pero aún quedan muchas preguntas por responder. Por ejemplo: ¿cómo controlan las células la formación y disolución de los condensados en el momento y lugar adecuados? Sabemos que los cambios físicos y químicos del ambiente (pH, temperatura, concentración de proteínas y otras macromoléculas) funcionan como señales que activan, mantienen, disuelven o inhiben a los condensados, pero aún se están estudiando los mecanismos precisos para cada tipo de condensado.

¿Qué determina las propiedades materiales de un condensado? Algunos son claramente líquidos, otros tienen características de tipo gel y muchas veces la transición de estado está relacionada con enfermedades, pero se está haciendo un esfuerzo por entender qué regula esta transición de estado para poder desarrollar terapias, ya sean preventivas o que revertían estos estados aberrantes.

También se investiga cómo la célula puede revertir o modular a los condensados para evitar los estados patológicos y entender si es posible intervenir selectivamente para restaurar la función normal de un condensado sin afectar a otros. Incluso se está considerando el diseño de condensados artificiales ¿Podemos diseñar condensados programables,

que funcionen como herramientas para modular metabolismo, señales celulares o almacenar información o moléculas?

Los condensados biomoleculares representan un concepto transformador en la biología celular. Al entender el papel de la *separación de fases líquido-líquido* en la formación de BMCs, comprendemos ahora que muchos procesos celulares no están gobernados únicamente por membranas, sino también por una compartimentalización dinámica y reversible que está mediada por las propiedades físicas y químicas de las moléculas que forman BMCs. Este campo conecta a la biología de la célula, con la biología molecular, la biofísica y la medicina, ofreciendo nuevas perspectivas sobre la organización de la célula y su funcionamiento normal y patologías celulares. Al descifrar las reglas y funciones de los condensados, abrimos posibilidades emocionantes para la generación de terapias novedosas y herramientas diagnósticas.

Referencias

- Zúñiga-Enríquez, A y González, R. A. (2026). Condensados biomoleculares: ¿la vida organizada en gotas? (Parte I). *La Unión de Morelos*, 21 de septiembre de 2026. <https://acmor.org/publicaciones/condensados-biomoleculares-la-vida-organizada-en-gotas-parte-i>
- Patel A, Lee HO, Jawerth L, et al. (2015). A Liquid-to-Solid Phase Transition of the ALS Protein FUS Accelerated by Disease Mutation. *Cell*, 162(5):1066-1077. doi: 10.1016/j.cell.2015.07.047.
- Ahn, J. H., Davis, E. S., Daugird, T. A., et al. (2021). Phase separation drives aberrant chromatin looping and cancer development. *Nature*, 595(7868), 591-595. doi: 10.1038/s41586-021-03662-5
- Yang, S., Shen, W., Hu, J., et al. (2023). Molecular mechanisms and cellular functions of liquid-liquid phase separation during antiviral immune responses. *Front. Immunol.* 14:1162211. doi: 10.3389/fimmu.2023.1162211
- Di Nunzio, F., Uversky, V. N., & Moulund, A. J. (2023). Biomolecular condensates: Insights into early and late steps of the HIV-1 replication cycle. *Retrovirology*, 20, 4. doi: 10.1186/s12977-023-00619-6
- Hidalgo, P., Pimentel, A., Mojica-Santamaría, D., et al. (2021). Evidence that the adenovirus protein single-stranded DNA binding protein mediates the assembly of biomolecular condensates to form viral replication compartments. *Viruses*, 13(9), 1778. doi: 10.3390/v13091778
- Fleming, C., and Schuijers, J. (2026). Targeting biomolecular condensates: beyond dissolution. *BMC Biol.* 24, 59. doi: 10.1186/s12915-026-02538-2

Esta columna se prepara y edita semana con semana, en conjunto con investigadores morelenses convencidos del valor del conocimiento científico para el desarrollo social y económico de Morelos.