

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

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.

De la disección al microscopio: de los tejidos a las células

La biología como la conocemos hoy es una ciencia muy joven. El interés por entender a los seres vivos es seguramente tan antiguo como la curiosidad humana, pero la exploración de su naturaleza inició hace unos miles de años en civilizaciones como Mesopotamia, Egipto, India, China y Grecia. Los estudios de esas épocas construyeron el conocimiento a partir de observaciones directas, encauzadas a entender a los seres vivos que podían analizar usando las herramientas con las que contaban; por ejemplo, haciendo disecciones para conocer con detalle los órganos de animales. Pero para ellos el mundo microscópico estaba oculto, cualquier objeto menor a alrededor de 100 µm (1 micrómetro es equivalente a una milésima de 1 mm) era en ese entonces imposible de ver y por lo tanto se desconocían dos aspectos fundamentales de la biología: *los microorganismos y la composición celular de los seres vivos*. Durante varios siglos el mundo microscópico estaría relegado a la imaginación, hasta que a finales del siglo XVI inicia el uso de lentes para construir los primeros microscopios. Con su desarrollo, se veía por primera vez lo microscópico y con ello el descubrimiento de organismos unicelulares como las bacterias y los protozoarios. Además de este hallazgo fundamental, se establecía la posibilidad de explorar de qué están formados los seres vivos, incluidos los organismos multicelulares, como los animales y las plantas. Algunos científicos de esa época - como Marcello Malpighi y Robert Hooke - usaron microscopios para

estudiar los tejidos de animales y plantas, encontrando que en todos los casos los tejidos estaban subdivididos en pequeñas cavidades. Analizando rebanadas muy finas de corcho, Robert Hooke observó que estaban formadas por compartimentos, con un arreglo similar al de una colmena, y describió a estos compartimentos como “celdas” o “células” (Figura 1). En los siguientes años, científicos como Anton van Leeuwenhoek, Henri Dutrochet, Theodor Schwann, Matthias Jakob Schleiden y Rudolf Virchow sentaron las bases para la *teoría celular*, con la que se establecen tres principios básicos: Todos los organismos vivos están compuestos por una o más células; la célula es la unidad básica de la estructura y organización de los organismos; las células surgen de células preexistentes. La formulación de esta teoría en 1839 acercaría a la biología a la disciplina que conocemos hoy, pero tenía todavía limitaciones importantes porque los microscopios de la época no permitían observar detalles del interior de la célula, ni la estructura que delimita y define espacialmente a la célula, la *membrana celular*.

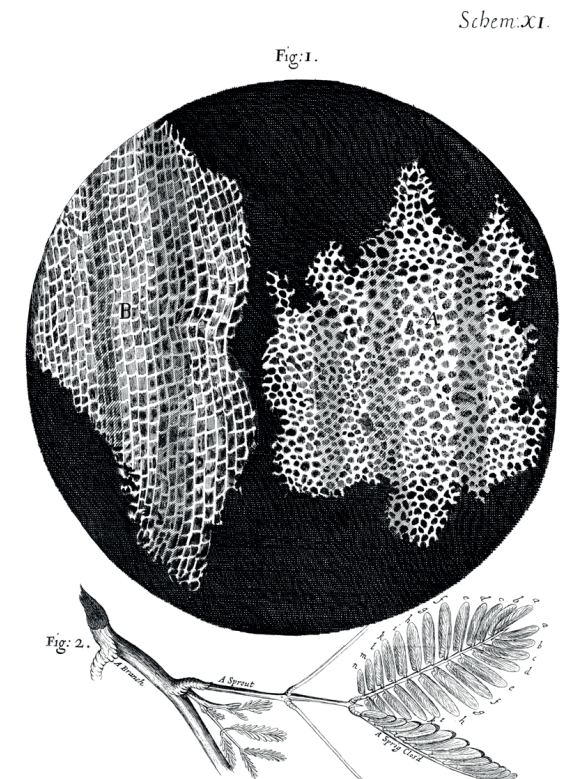


FIGURA 1. IMAGEN de rebanadas de corcho mostrando células. Del libro de Robert Hooke Micrographia (2). (Dominio público: https://es.wikipedia.org/wiki/Archivo:Cork_Micrographia_Hooke.png).

A lo largo de los siguientes 100 años, el estudio de las células por técnicas mejoradas de microscopía óptica y el surgimiento en 1933 de la microscopía electrónica - en combinación con experimentos bioquímicos que permitieron estudiar la composición química de las membranas biológicas - llevarían a establecer que todas las células están rodeadas por una membrana que las delimita, que funciona como una barrera física y regula el tránsito de sustancias ya que separa el interior de la célula de su entorno. Se describirían a lo largo del siglo XIX compartimentos del interior de la célula, también delimitados por membranas, a los que se les llamó organelos, refiriéndose a que como los órganos del cuerpo, estos “pequeños órganos” tienen funciones especializadas en la célula. En 1831 Robert Brown describe al núcleo de la célula y en los siguientes 50 años se suma el trabajo de otros científicos, como Karl August Möbius que en 1884 usa por primera vez el término “organelo”. Además, el trabajo de estudiosos como Camilo Golgi y Santiago Ramón y Cajal resultaría en la descripción de redes de neuronas que forman el sistema nervioso y organelos que llevan sus nombres, el

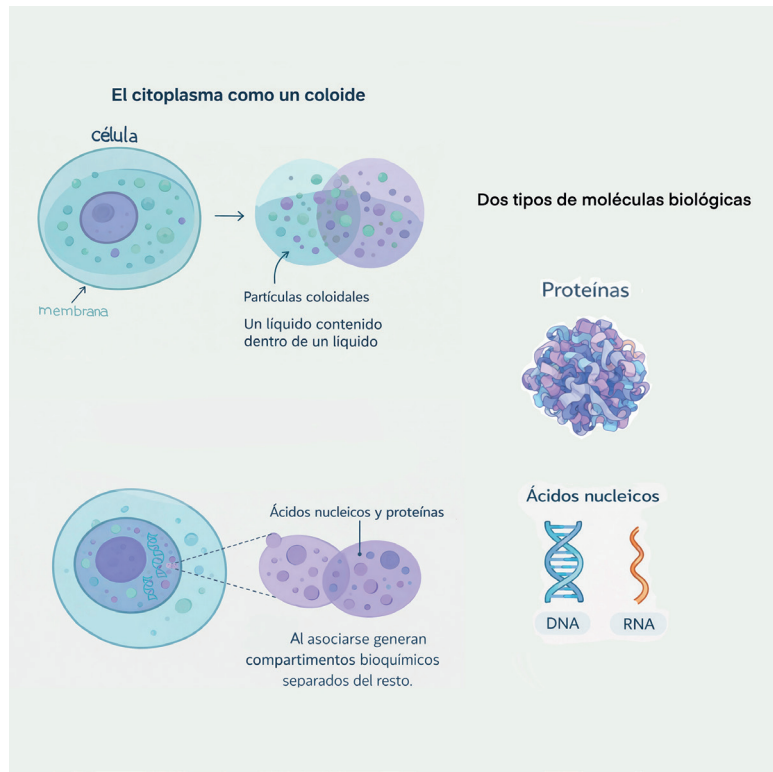


FIGURA 2. REPRESENTACIÓN del interior de la célula como un coloide. Desde inicios del siglo XX, se propuso que el citoplasma no era un fluido homogéneo, sino un sistema coloidal en donde las macromoléculas se encuentran dispersas, pero pueden separarse en fases con propiedades físicas distintas. (Técnica híbrida; generación por IA (ChatGPT), edición por ilustración digital en Procreate).

aparato de Golgi y los Cuerpos de Cajal. A lo largo del siglo XIX se describirían varios otros organelos: los cloroplastos por Hugo von Mohl en 1837; las mitocondrias por Albert von Kölliker en 1857; el retículo endoplásmico por Charles Garnier en 1897.

Del microscopio a la bioquímica: forma y función

Los conocimientos acumulados sobre la composición y funcionamiento de los seres vivos, desde el siglo XVI al primer tercio del siglo XX, dejaban claros conceptos fundamentales: se había establecido que los seres vivos están compuestos por una o más células, que las células están delimitadas por una membrana - la *membrana plasmática* - y que el interior de la célula está organizado en compartimentos rodeados por membranas - los organelos. Estos pequeños órganos parecían estar suspendidos en el interior de la célula en un entorno con apariencia líquida, al que inicialmente se le llamó *protoplasma* y Rudolf von Kölliker en 1863 llamaría *citoplasma*. A lo largo del siglo XX los avances en la comprensión de los procesos bioquímicos por los que ocurren las reacciones químicas que rigen el funcionamiento de la célula - y por lo tanto de los seres vivos - propone claro que la *compartimentalización* por membranas biológicas permite seleccionar y concentrar dentro de un compartimento - un organelo - las moléculas encargadas de reacciones químicas específicas y por lo tanto de actividades especializa-

das en la célula. Así, la membrana que envuelve al núcleo contiene el genoma de la célula y es ahí en donde inicia la expresión de sus genes y ocurre la duplicación del ADN durante la reproducción de la célula; las membranas de la mitocondria son responsables de la respiración celular - regulador central del metabolismo; las membranas del cloroplasto de la fotosíntesis, etc. La naturaleza del citoplasma sería difícil de estudiar. No obstante, a lo largo de la segunda mitad del siglo XIX, varios científicos que buscaban entender las propiedades físicas y químicas de los procesos biológicos observaron que el citoplasma tenía una *consistencia de gel*, o de una *suspensión de biomoléculas*. William Bate Hardy y Edmund Beecher Wilson describen el citoplasma como *un coloide* y una de sus observaciones fundamentales sería que los componentes del citoplasma podían *separarse en fases*; es decir que algunos componentes del citoplasma podían formar partículas coloidales, como un líquido contenido dentro de otro líquido (Figura 2). En 1911 Stephane Leduc - uno de los primeros científicos en aventurarse a explorar los mecanismos físicos y químicos del funcionamiento de los seres vivos - propone que la organización del contenido de la célula depende de la separación de fases coloidales. En su libro *El mecanismo de la vida* (3) escribe: “Por lo tanto, el estudio de la vida puede comenzar mejor con el estudio de aquellos fenómenos físico-quími-

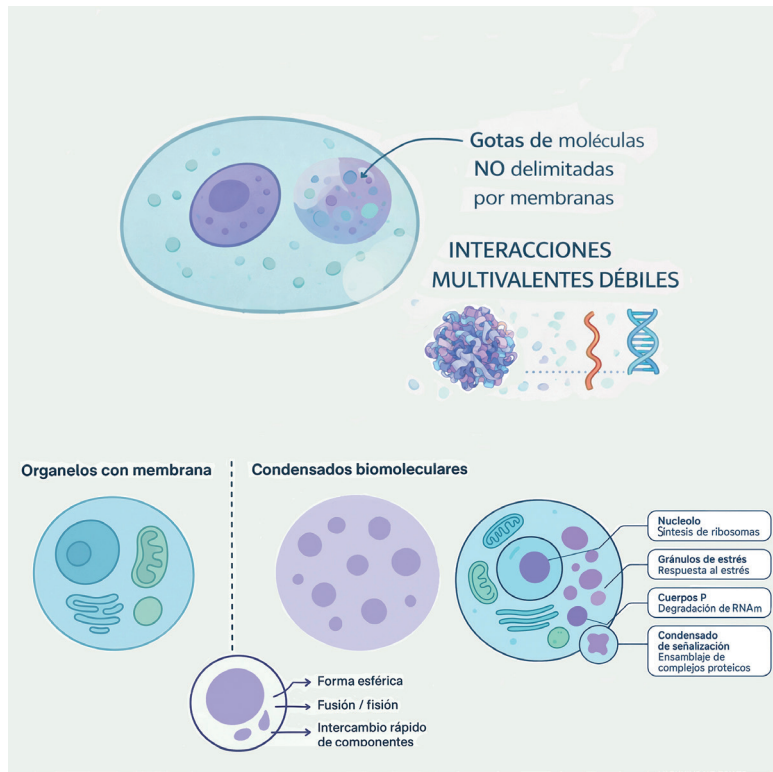


FIGURA 3. MODELO propuesto para explicar la formación de condensados biomoleculares por LLPS (1). En este proceso, múltiples interacciones débiles entre proteínas y ácidos nucleicos dan lugar a gotas encargadas de funciones celulares. Comparación entre organelos delimitados por membrana y condensados biomoleculares sin membrana. Se incluyen ejemplos de organelos sin membrana, su nombre y actividad celular asociada (Técnica híbrida; generación por IA (ChatGPT), edición por ilustración digital en Procreate).

cos que resultan del contacto de dos líquidos diferentes. La biología no es más que una rama de la fisicoquímica de los líquidos...”.

Unos años más tarde, en su libro *El origen de la vida* (4), Alexander Oparin describe la organización del citoplasma de las células como la formación de *coacervados*: “Si partimos una célula vegetal y extraemos en agua su protoplasma, observamos que, a pesar de su consistencia líquida, no se mezcla con el agua circundante, sino que flota en ella formando bolitas muy delimitadas y aparte de la solución”. Oparin describe gotas ricas en *polímeros* formadas por *separación de fase espontánea* como un modelo para el origen de la vida. Estas gotas mostraban comportamientos como *fusión* - ya que podían unirse una con otra -, *goteo* - porque podían separarse en gotas más pequeñas - e *intercambio dinámico* - porque intercambian componentes con su entorno.

Transformando nuestra comprensión: la separación de fases líquido-líquido

A pesar de su relevancia como concepto, el papel de los coacervados en biología no se exploró mucho hasta hace unos años, cuando los avances acumulados en bioquímica, biología molecular y microscopía permitieron la observación directa del fenómeno en células vivas. En 2009, Clifford Brangwynne, Tony Hyman y colegas publicaron un estudio pionero en la revista

to, son esenciales para el funcionamiento de los seres vivos. El concepto de LLPS en los sistemas biológicos representa un cambio de paradigma, al vincular la fisicoquímica de las biomoléculas con la compartimentalización celular, y revelan, como lo proponía Stéphane Leduc cien años antes, que el funcionamiento de las células depende de *fenómenos físico-químicos que resultan del contacto entre líquidos diferentes*. A medida que ha avanzado la investigación en los últimos 15 años sobre el papel de los biocondensados en los seres vivos, estos han sido reconocidos como actores fundamentales de la fisiología de la célula.

El surgimiento de la LLPS en Biología Celular

Brangwynne y colaboradores encontraron que los biocondensados se forman por la separación de dos o más líquidos, que no están delimitados por membranas, sino que forman gotas de moléculas por interacciones multivalentes débiles entre las proteínas y ácidos nucleicos que los componen (Figura 3). Estos hallazgos fueron seguidos, en los últimos 15 años, por múltiples estudios que han identificado a muchos otros condensados con propiedades líquidas, incluyendo estructuras descritas desde hace más de un siglo, como el nucléolo o los cuerpos de Cajal, así como otros recientemente caracterizados, como las “manchas nucleares” (conocidas comúnmente por su nombre en inglés como “speckles”), los condensados transcripcionales (o fábricas de transcripción) y los gránulos de estrés, entre muchos otros. Estos hallazgos han cambiado nuestra comprensión de la célula, mostrando que su organización no depende exclusivamente de membranas, sino también de compartimentos dinámicos que no están rodeados por membranas y que constituyen *organelos sin membrana*.

Mecanismos moleculares de la separación de fase (LLPS)

Los condensados biomoleculares exhiben un fascinante repertorio de propiedades físicas que los distinguen de otras estructuras celulares. Como gotas de aceite en agua, adoptan morfología esférica y dos o más condensados próximos pueden fundirse en un abrazo molecular, coalesciendo en una sola gota. A la inversa, una gota puede fragmentarse en dos o más gotas de menor tamaño, si cambian abruptamente las condiciones físicas del medio. La dinámica de unión y separación constituye un sofisticado mecanismo de compartimentalización reversible que permite a la célula responder con agilidad a señales ambientales o necesidades metabólicas. La capacidad de los condensados para fusionarse y dividirse refleja su naturaleza líquida y su papel como organizadores dinámi-

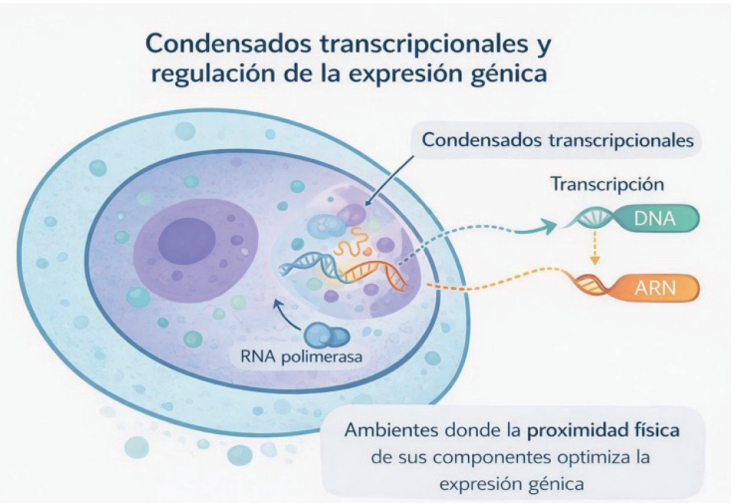


FIGURA 4. CONDENSADOS transcripcionales. En estos organelos no delimitados por membrana se concentran proteínas y ADN que son necesarios para producir ARNm, que a su vez producirá las proteínas necesarias para el funcionamiento de la célula (Técnica híbrida; generación por IA (ChatGPT), edición por ilustración digital en Procreate).

cos del espacio intracelular.

Los condensados biomoleculares no son estructuras estáticas, sino entidades dinámicas que permiten el intercambio de moléculas con el medio que les rodea. Muchos condensados presentan una organización interna, con regiones más densas o viscosas rodeadas por otra capa más fluida, creando microambientes con propiedades físicas, composición y actividades diferentes. Uno de los papeles más importantes de los condensados ocurre en el control de la expresión de genes (Figura 4). Para funcionar, la célula debe convertir la información almacenada en el ADN en proteínas, que son las moléculas que realizan la mayoría de las tareas celulares. Este proceso comienza con la *transcripción*, donde la información del ADN se copia en ARN mensajero (ARNm). En el núcleo celular existen *condensados transcripcionales* que concentran a las proteínas y enzimas necesarias para realizar esta copia. Al reunir todos los componentes en un mismo espacio, el proceso es más rápido y eficiente, como si fuera una línea de producción organizada.

Los condensados biomoleculares representan un principio organizativo fundamental en biología celular. Permiten a la célula concentrar reactivos específicos cuando y donde se necesitan; responder rápidamente a cambios ambientales; regular procesos celulares sin necesidad de síntesis o degradación de componentes. Esta versatilidad funcional explica por qué los condensados participan en prácticamente todos los aspectos de la fisiología celular, desde el metabolismo básico hasta la reproducción celular. Su estudio está transformando nuestra comprensión de la organización de la vida a nivel molecular, revelando que la separación de fases es tan importante para la función celular como las reacciones bioquímicas mismas. En esta primera parte conectamos

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.

REFERENCIAS

1. Brangwynne, C. P., Eckmann, C. R., Courson, D. S., Rybarska, A., Hoeghe, C., Gharakhani, J., Jülicher, F., & Hyman, A. A. (2009). Germline P granules are liquid droplets that localize by controlled dissolution/condensation. *Science*, 324(5935), 1729–1732. <https://doi.org/10.1126/science.1172046>

2. Hooke, R. (1665). *Micrographia: Some Physiological Descriptions of Minute Bodies Made by Magnifying Glasses with Observations and Inquiries Thereupon*. The Royal Society, London. Disponible en: <https://archive.org/details/mobot31753000817897/page/n7/mode/2up>
3. Leduc, S. (1911). The mechanism of life. William Heinemann. <https://archive.org/details/mechanismoflife029804mbp>
4. Oparin, A. I. (1924). *El origen de la vida*. 2015. Ediciones Akal México. https://www.akal.mx/libro/el-origen-de-la-vida_45862/