

El mundo de las gotas dentro de nuestras células

The world of drops within our cells

Sudeep Koppayithodi y Nishant Singh*

Institut de Materials Avançats (INAM), Universitat Jaume I, Castellón de la Plana.

PALABRAS CLAVE:

Separación de fases líquido-líquido
Condensados biomoleculares
Coacervados
Química supramolecular

RESUMEN:

La emulación de la vida biológica en células sintéticas ha ganado amplia atención durante la última década. El descubrimiento de orgánulos con comportamiento líquido en 2009, ampliamente conocidos como condensados biomoleculares, ha producido un cambio de paradigma en los campos de la biología celular y molecular. En respuesta, los químicos han desarrollado análogos sintéticos simplificados de estos condensados líquidos sin membrana, denominados coacervados. Aquí destacamos cómo los coacervados sirven como modelos empíricos ideales para estudiar las relaciones estructura-función y para comprender la compleja maquinaria celular.

KEYWORDS:

Liquid-liquid phase separation
Biomolecular condensates
Coacervates
Supramolecular chemistry

ABSTRACT:

Emulating biological life in synthetic cells has gained widespread attention over the past decade. The discovery of liquid-like organelles in 2009, widely known as biomolecular condensates, has made a paradigm shift in the field of cellular and molecular biology. In response, chemists have developed simplified synthetic analogues for these membraneless liquid-like condensates, named coacervates. Here, we highlight how coacervates serve as ideal empirical models for studying structure-function relationships and in understanding complex cellular machinery.

Introducción

La célula es la unidad básica de la vida. Todos los organismos vivos están contruidos sobre estas unidades extraordinariamente sofisticadas.^[1] El metabolismo celular mantiene a los sistemas biológicos fuera del equilibrio de manera continua, resistiendo un deslizamiento natural hacia la descomposición y la muerte celular. Para resistir esta deriva inevitable hacia el equilibrio, las células requieren un aporte constante de energía. En los organismos vivos, esta energía proviene de los nutrientes, que se descomponen mediante reacciones metabólicas controladas. La energía liberada se captura en formas químicas que impulsan los procesos moleculares necesarios para la actividad celular. Un desafío clave para las células es gestionar la transformación constante de muchas moléculas diferentes de manera coordinada y eficiente. Para entender cómo se logra esto, es necesario saber la organización y los procesos que ocurren dentro de las células.

Organizar el desorden

Las células están formadas por moléculas orgánicas e inorgánicas. Entre ellas se encuentra un conjunto de macromoléculas clave, como el ácido desoxirribonucleico (ADN), el ácido ribonucleico (ARN), las proteínas, los polisacáridos y

los lípidos, que son fundamentales para la estructura y las funciones celulares. En conjunto se denominan biomacromoléculas.

Para que una célula funcione correctamente, sus componentes moleculares deben estar organizados con precisión. De lo contrario, ello conduciría a cortocircuitos entre diversas rutas químicas y, eventualmente, a la muerte celular. Una estrategia sencilla para evitar este caos es separar las moléculas químicas requeridas para una tarea específica de aquellas necesarias para otra, utilizando una bolsa o compartimento. Repetir este proceso permite obtener una colección de compartimentos para cada función específica. De manera notable, la naturaleza llegó a la misma solución y creó una serie de bolsas para distintas funciones, llamadas orgánulos. El núcleo, el retículo endoplásmico, el aparato de Golgi, los lisosomas, etc., son algunos ejemplos de orgánulos que permiten a las células llevar a cabo tareas complejas de manera ordenada. Los orgánulos se pueden clasificar en dos categorías principales según si están encerrados por una membrana o no: (i) orgánulos delimitados por membrana y (ii) orgánulos sin membrana, ver figura 1(A).

CÓMO CITAR: S. Koppayithodi, N. Singh. *An. Quím. RSEQ* 2026, 122, 33-38, <https://doi.org/10.62534/rseq.aq.2117>

* Ce: nsingh@uji.es

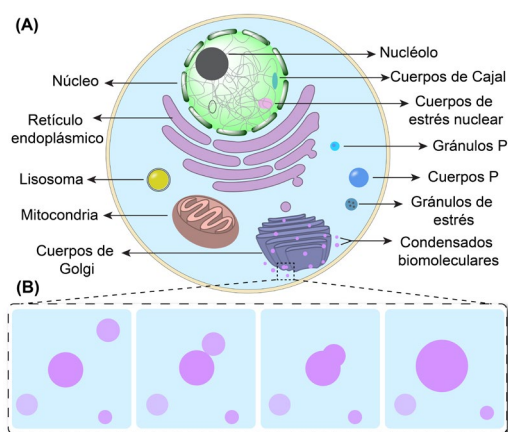


Figura 1. Representación gráfica de una (A) célula eucariota con orgánulos delimitados por membrana (a la izquierda) y orgánulos sin membrana (a la derecha), y (B) orgánulos con comportamiento líquido (condensados) que experimentan fusión.

Orgánulos delimitados por membrana (ODM)

Como su nombre indica, la característica principal de los orgánulos delimitados por membrana (ODM) es la frontera que separa la matriz del orgánulo de la matriz celular (citoplasma). Estas fronteras o membranas están generalmente formadas por bicapas lipídicas, lo que permite la transferencia selectiva de moléculas entre las matrices. Orgánulos como el núcleo, el retículo endoplásmico, las mitocondrias, los lisosomas y el aparato de Golgi son ejemplos notables de ODM, ver figura 1(A). El núcleo fue el primer orgánulo descubierto por Robert Brown en 1831 mientras estudiaba las orquídeas.^[2] Sin embargo, los cuerpos de Golgi fueron los primeros orgánulos descritos en detalle por Camillo Golgi en 1898 mientras estudiaba las células nerviosas.^[3] Por lo tanto, nuestro entendimiento de los ODM se remonta a casi dos siglos, y han sido fundamentales para encontrar soluciones a diversos problemas médicos y para curar enfermedades.^[4]

Orgánulos sin membrana (OSM)

Los orgánulos que carecen de membrana para separar su matriz molecular del citoplasma circundante se denominan orgánulos sin membrana (OSM). El primer OSM descubierto fue el nucleolo en 1835 por Rudolf Wagner y Gabriel Valentin.^[5] El descubrimiento de los cuerpos de Cajal por Santiago Ramón y Cajal en 1903 en las neuronas abrió el camino para el hallazgo de muchos otros orgánulos de este tipo, incluidos los gránulos germinales, los cuerpos P y los gránulos de estrés, ver figura 2.^[6,7]

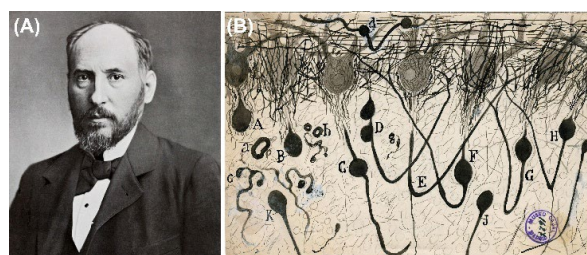


Figura 2. (A) Retrato de Santiago Ramón y Cajal y (B) su dibujo de células nerviosas en el cerebro. Imagen A reproducida de Wikimedia Commons fotografía original publicada por la Universidad de Clark en 1899, Ref. [8]. Imagen B reproducida de Ref. [9] Wikimedia Commons.

Un cambio de paradigma importante en la comprensión de los OSM ocurrió en 2009, cuando Anthony Hyman y Cliff Brangwynne demostraron que los gránulos P en *C. elegans* se comportan como gotas con comportamiento líquido, capaces de fusionarse y deformarse.^[10] Este trabajo proporcionó la primera evidencia directa in vivo de que ciertos compartimentos celulares pueden ensamblarse sin membranas mediante la separación de fases líquido-líquido de biomacromoléculas, ver figura 1(B). Como resultado, los OSM ahora se denominan en términos generales condensados biomoleculares. Estos condensados ofrecen una fase rica en solutos de biomacromoléculas que pueden exhibir un intercambio molecular rápido con el entorno circundante, permitiendo funciones celulares dinámicas pero organizadas espacialmente.^[11]

Funciones de los condensados

Los condensados biomoleculares desempeñan diversas funciones en la regulación del ARN, catálisis, señalización, organización del genoma y desarrollo celular. El nucleolo, los cuerpos de Cajal, los cuerpos P y los gránulos de estrés regulan el procesamiento del ARN y la expresión génica, mientras que los condensados de enzimas metabólicas, los cuerpos de Balbiani y el nucleolo actúan como centros catalíticos para reacciones bioquímicas y ensamblaje de biomoléculas.^[12] Además, los condensados de densidad postsináptica median la señalización sináptica en las neuronas, y los condensados de señalización de receptores organizan la señalización de células T.^[13] Los condensados también contribuyen a la organización y la regulación transcripcional de la cromatina, por ejemplo los cuerpos de Balbiani en oocitos tempranos.^[14,15]

El centrosoma representa un condensado biomolecular vital y esencial para la división celular. Los condensados de material pericentriolar (PCM) en los centrosomas actúan como un centro de nucleación de microtúbulos durante la mitosis. Las propiedades líquidas de los condensados de PCM, que varían a lo largo del ciclo celular, le permiten reclutar o liberar dinámicamente nucleadores de microtúbulos, regulando así el ensamblaje y desensamblaje de microtúbulos. Estos condensados biomoleculares dinámicos ofrecen un soporte crítico para la organización estructural y funcional necesaria para la vida.^[16]

Coacervados – Modelos de los condensados biomoleculares

Los condensados biomoleculares tienen profundas implicaciones en las funciones celulares y en la vida. Por lo tanto, imitar estos compartimentos sin membrana en el laboratorio-químico ofrece una comprensión mucho más profunda de su formación, dinámica y funciones. Además, dichos condensados sintéticos pueden utilizarse para llevar a cabo reacciones químicas, facilitar ensamblajes supramoleculares o ambos en entornos acuosos, proporcionando plataformas versátiles para estudiar y diseñar sistemas con características similares a las de la vida.

Estos condensados sintéticos se llaman coacervados, término acuñado por Hugo R. Krzycki y H. G. Bungenberg de Jong en 1929.^[18] Los coacervados son versiones sintéticas de los condensados biomoleculares con los bloques de construcción mínimos necesarios para la separación de fases. Se clasifican de manera general en tres categorías: (i) simples, (ii) complejos y (iii) auto-complejos, según el tipo de bloques de construcción e interacciones, ver figura 3(A).

Los coacervados simples están compuestos por un solo tipo de molécula donde las interacciones intermoleculares, como el apilamiento π - π , las interacciones aromáticas y las fuerzas de van der Waals, juegan un papel importante en la formación de gotas. Los coacervados complejos son los coacervados más

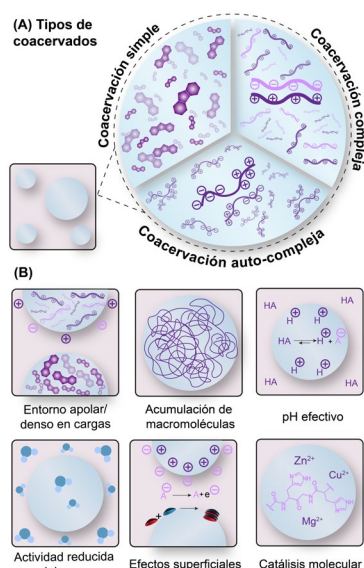


Figura 3. (A) Representación gráfica de los diferentes tipos de coacervados. (B) Propiedades del microambiente del coacervado. Reproducido de Ref. [17]. Copyright (CC-BY 4.0) con permiso de la ACS.

comunes, compuestos por dos polímeros o un polímero y una molécula pequeña con cargas opuestas o un polímero y una molécula pequeña. Principalmente, existen dos factores que impulsan la coacervación de manera espontánea: (i) la interacción electrostática entre electrolitos de carga opuesta y (ii) el aumento de la entropía asociado a la liberación de los contraiones previamente ligados a los electrolitos constituyentes.^[17-19] Por su parte, los coacervados auto-complejos están formados por un único polímero con dominios cargados positiva y negativamente, donde las interacciones intra- e intermoleculares impulsan la separación de fases.^[20]

Espacio confinado de coacervado

Los compartimentos sin membrana ofrecen microambientes distintos que pueden aprovecharse para diversas funciones, ver figura 3(B). Mientras que los coacervados simples crean dominios apolares para acomodar sustratos hidrófobos, los coacervados complejos contienen una densa red de electrolitos cargados. Al seleccionar la mejor combinación de bloques de construcción, se puede ajustar la polaridad de los microambientes de los coacervados.

Dado que los coacervados constituyen una fase densa y rica en solutos, la concentración efectiva de agua en su interior es menor que la del medio circundante. Por lo tanto, ofrecen un espacio protegido frente a la hidrólisis y las interacciones de enlaces de hidrógeno. Como resultado, las moléculas se distribuyen preferentemente en estos compartimentos, lo que conduce a una concentración localmente elevada. La partición selectiva permite que los coacervados funcionen como una plataforma para la catálisis molecular. Más allá de los efectos de confinamiento, el interior de los coacervados puede imponer un ambiente de pH localizado. Además, las superficies de los coacervados pueden funcionar como análogos de las interfaces catalíticas heterogéneas.^[21]

Aplicaciones de los coacervados

Se han aprovechado los beneficios de un espacio confinado pero sin membrana de los coacervados, en una amplia gama de aplicaciones: (i) aislamiento selectivo de moléculas de una mezcla mediante secuestro molecular,^[22] (ii) liberación dirigida de

fármacos u otras moléculas funcionales,^[23] (iii) uso de coacervados multi-compartmentados como análogo sintético de células biológicas,^[24] (iv) promoción del autoensamblaje y cristalización no clásica en entornos restringidos,^[25] y (v) funcionamiento como centros de reacción que facilitan la catálisis en medios acuosos, ver figura 4(A).^[26,27]

Estos microambientes ajustables permiten la partición selectiva de reactivos y productos, convirtiéndolos en excelentes microreactores para la catálisis. La ausencia de membranas permite un flujo de entrada y salida de reactivos y productos sin restricciones. Además, al ajustar la composición del coacervado, podemos controlar selectivamente los tipos de moléculas que pueden entrar en estos compartimentos. Esta selectividad permite que las reacciones procedan sin interferencia de inhibidores y competidores, ver figura 4(B).

Estas propiedades únicas hacen de los coacervados un modelo de protocélula viable, como lo propuso Oparin en 1924 (las protocélulas son precursoras de las primeras células vivas).^[28] Esto convierte a los coacervados en un sistema modelo para crear las células sintéticas con potencial aplicación en liberación de fármacos, biosensing y materiales inteligentes. En la última década, la emulación de la vida biológica en células sintéticas ha recibido gran atención y ahora la IUPAC ya la reconoce como una de las diez principales tecnologías emergentes en química.^[29]

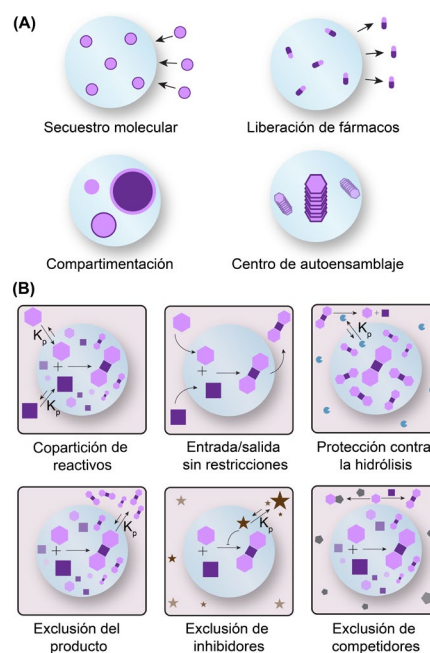


Figura 4. (A) Representación gráfica de las diferentes aplicaciones de los coacervados, y (B) Las propiedades de los coacervados los convierten en excelentes centros de reacción para la compartimentación y el secuestro/liberación selectiva de reactivos y productos. Reproducido de Ref. [17]. Copyright (CC-BY 4.0) con permiso de la ACS.

Nuestra aportación en el campo

En los sistemas vivos, los autoensamblajes biológicos muestran una notable capacidad de adaptación al transitar por múltiples mínimos locales en paisajes energéticos complejos antes de alcanzar el equilibrio termodinámico. Los filamentos de actina y microtúbulos, que desempeñan un papel esencial en la rigidez celular, la migración celular y la división celular, son un ejemplo paradigmático.^[30] La coexistencia de distintas rutas cinéticas/fuera del equilibrio y termodinámicas que compiten por el mismo

conjunto de monómeros, pero que dan lugar a autoensamblajes diferentes, se denomina complejidad de rutas. Diferencias sutiles en estas rutas pueden comprometer los autoensamblajes y sus funciones específicas. Por ejemplo, la pérdida de control sobre vías competidoras puede dar lugar a estructuras patológicas, como la agregación proteica aberrante e irreversible conocida como agregación amiloide, asociada a las enfermedades de Alzheimer y Parkinson.^[31] El esclarecimiento y el diseño de rutas complejas de autoensamblaje pueden, por tanto, ampliar nuestra comprensión de los procesos biológicos y contribuir al desarrollo de soluciones para diversas enfermedades.

En nuestro laboratorio también exploramos nuevas vías de autoensamblaje para dirigir monómeros de pequeñas moléculas hacia ensamblajes con distintas morfologías y funciones. Por ejemplo, hemos introducido una novedosa y compleja vía de autoensamblaje que se origina a partir de un coacervado simple del aminoácido leucina protegido con 9-fluorenilmetoxycarbonilo (Fmoc). Este sistema exhibe una evolución multidireccional desde una gota separada en fases hasta diferentes tipos de ensamblajes jerárquicos mediante múltiples intermediarios fuera del equilibrio, controlando el pH, la temperatura y las concentraciones de sal. Los ensamblajes de Fmoc-D-Leucina se inician mediante vías de nucleación clásicas y no clásicas, dando lugar a distintas estructuras metaestables (hidrogeles transitorios), cinéticas (hidrogeles estables) y termodinámicas, como policristales y láminas 2D, ver figura 5. Las condiciones químicas y térmicas iniciales dirigen a los monómeros hacia una vía de ensamblaje específica, lo que resulta en autoensamblajes metaestables con una disposición molecular distinta a la de los que han alcanzado el equilibrio. En muchos casos, los ensamblajes en equilibrio actúan como un sumidero termodinámico, agotando progresivamente los monómeros de las estructuras metaestables y dando lugar a materiales transitorios. Esta dinámica puede modularse química o térmicamente para ralentizar la disolución del hidrogel transitorio o evitar por completo los estados intermedios para alcanzar los ensamblajes de equilibrio final. Alternativamente, el estado metaestable puede controlarse cinéticamente para producir hidrogeles robustos y estables durante días. Esta navegación controlada de las vías de autoensamblaje ofrece una estrategia biomimética versátil

para acceder a materiales en desequilibrio con propiedades a la carta y un amplio potencial de aplicación.^[25]

Durante la última década, la investigación sobre los coacervados ha crecido rápidamente, revelando su aplicación en una amplia gama de funciones, como la catálisis, la compartimentación, el secuestro molecular y su papel como centros para la autoorganización y la cristalización no clásica. Por ello, se han explorado diversas combinaciones de biomoléculas y biopolímeros con el fin de identificar la formulación óptima para la coacervación. Sin embargo, todavía carecemos de un diseño molecular racional de los bloques de construcción para la formación de coacervados. Para abordar esta carencia, presentamos una estrategia de novo para el diseño de bloques de construcción a medida destinados a la coacervación compleja. En concreto, nos centramos en bloques de construcción con cargas negativas derivados de moléculas orgánicas aromáticas. Estas pequeñas moléculas se sintetizan mediante una reacción entre L-cisteína y aldehídos aromáticos, dando lugar a un heterociclo de cinco miembros denominado tiazolidina (TD). Estos anillos de tiazolidina contienen un grupo carboxilato con carga negativa, que resulta crucial para las interacciones electrostáticas con electrolitos positivos y la consiguiente coacervación. Además, el núcleo aromático, junto con sus sustituciones, puede proporcionar una variedad de interacciones no covalentes que impulsan el sistema hacia la coacervación, ver figura 6.

Demostremos este enfoque mediante dos sistemas de coacervados que emplean una molécula con dos tiazolidinas derivada del 2,5-dimetoxitereftaldehído (OMe2TD), en combinación con uno de los siguientes electrolitos positivos: (i) un homopolímero de L-arginina (PA) o (ii) un surfactante (Sur). La primera combinación dio lugar a un coacervado hidrofílico con un tamaño de 1–2 μm , mientras que la segunda produjo un coacervado anfifílico con un tamaño superior a 10 μm (véase la Figura 6). Si bien los grupos tiazolidinas son esenciales para la coacervación, también cumplen una función muy importante en estas gotas: pueden utilizarse como centro de reacciones en estos sistemas. Así, un aldehído más reactivo, como el formaldehído (HCHO), puede extraer la cisteína de la tiazolidina y expulsar el aldehído aromático original (OMe2TD a OMe2CHO). Este aldehído liberado puede reaccionar fácilmente con un se-

“Pathway complexity”- Influencia de las vías de autoensamblaje en las estructuras finales

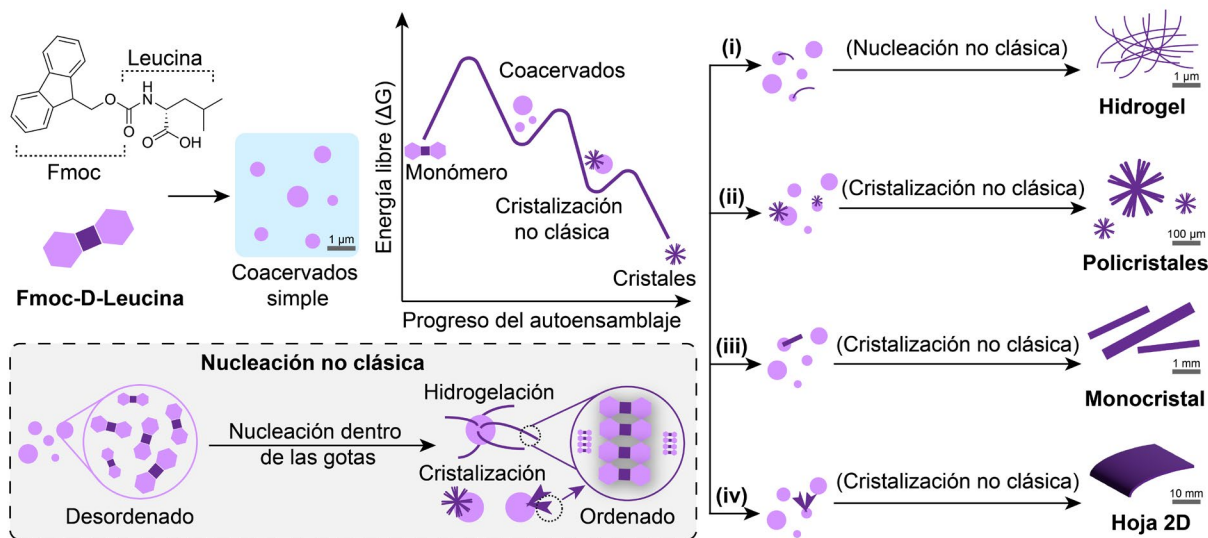
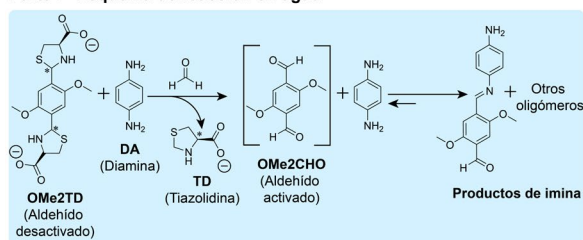


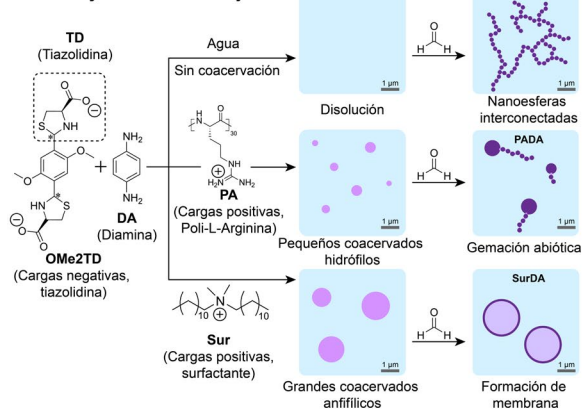
Figura 5. Representación gráfica de la complejidad de la vía de la Fmoc-D-Leucina. La nucleación no clásica tiene lugar dentro de las gotas de coacervado para generar fibras (hidrogeles), policristales monocristales, y láminas 2D. Reproducido de Ref. [23].

Copyright (CC BY-NC- 4.0) con permiso de la Wiley-VCH-GmbH.

Parte I - Esquema de reacción en agua



Parte II - "Coacervados reactivos"- coacervados que participan en la reacción y el autoensamblaje.



Parte III - Secciones transversales de autoensamblaje

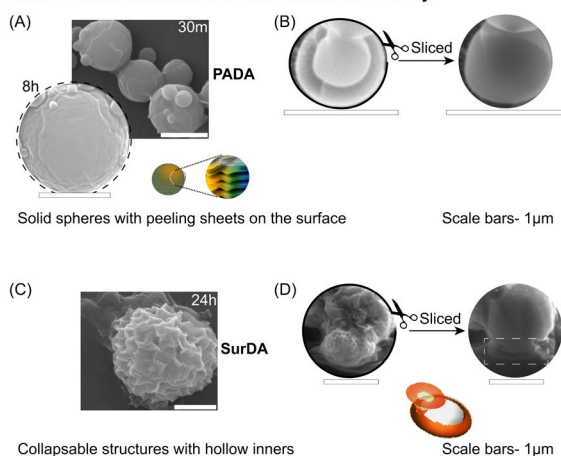


Figura 6. Representación gráfica (parte I) del esquema de reacción y (parte II) de los coacervados reactivos compuestos de tiazolidina (OMe2TD) con cargas negativas y Poli-L-arginina (PA) hidrófila con cargas positivas ($n=30$) o surfactantes anfífilos (Sur). OMDA es un sistema sin coacervación que forma nanoesferas interconectadas. PADA se autoensambla a partir de coacervados reactivos hidrófilos, que forman grandes microsferas que posteriormente forman nanoesferas a partir de su superficie, similar a la gemación en sistemas vivos. (Parte III) (A-B) El interior de las microsferas de PADA es homogéneo y sólido. SurDA se autoensambla a partir de coacervados anfífilos, que forman una disposición similar a una membrana a lo largo de la periferia de los coacervados. (C-D) El interior de las microsferas de SurDA con forma de pasa es hueco. La figura III (A-D) reproducido de Ref. [24]. Copyright (CC-BY-NC-ND 4.0) con permiso de la ACS.

gundo sustrato adecuado, por ejemplo, con una amina, para formar una imina. De este modo, los nuevos bloques de construcción diseñados cumplen tres funciones: (i) solubilizar aldehídos orgánicos hidrofóbicos en agua, (ii) iniciar la separación de fases con un electrolito contrapuesto y (iii) restringir la reacción en ausencia de un desencadenante químico. Dado que estos

coacervados están compuestos por moléculas reactivas desactivadas que pueden activarse selectivamente para llevar a cabo reacciones bajo demanda, denominamos a esta nueva clase de coacervados "coacervados reactivos", ver figura 6.

Con el objetivo de evaluar la capacidad de los coacervados reactivos para llevar a cabo reacciones en sus microambientes y dirigir el autoensamblaje del producto, optamos por la reacción de condensación de iminas. Añadimos 1,4-fenildiamina a nuestros dos coacervados, impulsados por polímero y surfactante, e iniciamos la reacción con formaldehído. Tras la reacción, se generan oligómeros de imina altamente hidrofóbicos, que son susceptibles a la hidrólisis. Para reducir el contacto con las moléculas de agua, estos productos de imina se autoensamblan formando distintos tipos de estructuras jerárquicas en función del entorno del coacervado. Los coacervados hidrofílicos (compuestos por PA) experimentan una reacción y un autoensamblaje muy rápidos, dando lugar a microsferas sólidas (1–2 μ m) formados por ensamblajes "frustrados" atrapados cinéticamente. Dado que los enlaces imina son reversibles, el sistema se reajusta con el tiempo hacia una forma termodinámicamente más estable. Esto conduce a la evolución de pequeñas nanoesferas (~150 nm) a partir de la superficie de estas microsferas. Este proceso recuerda al fenómeno de gemación observado en sistemas vivos. En el caso de los coacervados anfífilos (compuestos por Sur), la reacción y el autoensamblaje son considerablemente más lentos que en el caso anterior. Debido al carácter anfífilo de Sur, las iminas forman ensamblajes en la periferia en lugar de en el centro; esta reorganización da lugar a microsferas con un núcleo hueco. Así, se observa una transición desde gotas sin membrana a gotas con membrana, que evocan a las células vivas, ver figura 6. En resumen, al controlar el componente no reactivo de la coacervación reactiva, controlamos el microentorno del coacervado y, de este modo, dirigimos el autoensamblaje resultante hacia dos rutas distintas que exhiben propiedades similares a las de los sistemas vivos.

Conclusiones

El descubrimiento y la elucidación de los condensados biomoleculares sin membrana constituyen un foco importante de investigación en biología celular, biología molecular, bioquímica y biofísica. Al aprovechar estos conceptos a través de sus homólogos sintéticos, los coacervados, obtenemos una plataforma sólida para ampliar las fronteras de la química de sistemas, la dinámica de desequilibrio, la catálisis orgánica y la cristalización. Además, las gotas de coacervados constituyen valiosos sistemas modelo para estudiar y comprender el papel de los condensados biomoleculares en los componentes básicos de la vida. Las gotas con separación de fases no solo son herramientas para la investigación fundamental, sino que también respaldan la investigación aplicada para generar nuevos materiales funcionales avanzados para el futuro.

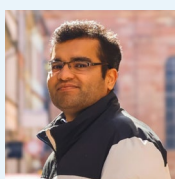
Agradecimientos

Los autores expresan su agradecimiento al proyecto PID2022-143047NA-I00 financiado por MICIU/AEI/10.13039/501100011033 y por FEDER, UE. También agradecemos a la Generalitat Valenciana por la ayuda CIDEAGENT (CIDEXG/2022/16). SK agradece la beca predoctoral de la Universitat Jaume I: Programa Propio UJI (PREDOC/2024/03).

Bibliografía

- [1] B. C. Buddingh', J. C. M. Van Hest, *Acc. Chem. Res.* **2017**, *50*, 769-777, <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.6b00512>.
- [2] R. Brown, en *The Miscellaneous Botanical Works of Robert*

- Brown, vol. II (Eds.: J. J. Bennett), Cambridge University Press **2015**, pp. 487-544, <https://doi.org/10.1017/CBO9781107775473.017>.
- [3] M. Bentivoglio, *Trends Neurosci.* **1998**, *21*, 195-200, [https://doi.org/10.1016/S0166-2236\(98\)01229-6](https://doi.org/10.1016/S0166-2236(98)01229-6).
- [4] S. Eguchi, V. Rizzo, *Clin. Sci.* **2017**, *131*, 1-2, <https://doi.org/10.1042/CS20160610>.
- [5] T. Pederson, *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* **2011**, *3*, a000638-a000638, <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a000638>.
- [6] M. Lafarga, I. Casafont, R. Bengoechea, O. Tapia, M. T. Berciano, *Chromosoma* **2009**, *118*, 437-443, <https://doi.org/10.1007/s00412-009-0212-x>.
- [7] Y. Li, Y. Liu, X.-Y. Yu, Y. Xu, X. Pan, Y. Sun, Y. Wang, Y.-H. Song, Z. Shen, *Sig Transduct Target Ther* **2024**, *9*, 305-331, <https://doi.org/10.1038/s41392-024-02013-w>.
- [8] "Santiago Ramón y Cajal (1852-1934) portrait (restored)", disponible en [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Santiago_Ram%C3%B3n_y_Cajal_\(1852-1934\)_portrait_\(restored\).jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Santiago_Ram%C3%B3n_y_Cajal_(1852-1934)_portrait_(restored).jpg), **2024** (consultado: 26/02/2026).
- [9] "Santiago Ramon y Cajal nerve cells in the brain", disponible en https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Santiago_Ramon_y_Cajal_nerve_cells_in_the_brain.jpg, **2025** (consultado: 26/02/2026).
- [10] C. P. Brangwynne, C. R. Eckmann, D. S. Courson, A. Rybarska, C. Hoege, J. Gharakhani, F. Jülicher, A. A. Hyman, *Science* **2009**, *324*, 1729-1732, <https://doi.org/10.1126/science.1172046>.
- [11] Y. Shin, C. P. Brangwynne, *Science* **2017**, *357*, eaaf4382, <https://doi.org/10.1126/science.aaf4382>.
- [12] J.-Y. Youn, B. J. A. Dyakov, J. Zhang, J. D. R. Knight, R. M. Vernon, J. D. Forman-Kay, A.-C. Gingras, *Mol. Cell* **2019**, *76*, 286-294, <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2019.09.014>.
- [13] S. Choi, J.-M. Lee, K. K. Kim, *Mol Biomed* **2025**, *6*, 99-137, <https://doi.org/10.1186/s43556-025-00350-y>.
- [14] K. Charitonidou, E. Panteris, K. Ganiyas, *J. Fish Biol.* **2022**, *100*, 1223-1232, <https://doi.org/10.1111/jfb.15032>.
- [15] V. Rangachari, *Commun Biol* **2023**, *6*, 656-664, <https://doi.org/10.1038/s42003-023-04963-3>.
- [16] P. T. Conduit, A. Wainman, J. W. Raff, *Nat Rev Mol Cell Biol* **2015**, *16*, 611-624, <https://doi.org/10.1038/nrm4062>.
- [17] C. B. Bucur, Z. Sui, J. B. Schlenoff, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13690-13691, <https://doi.org/10.1021/ja064532c>.
- [18] M. Muthukumar, *Macromolecules* **2017**, *50*, 9528-9560, <https://doi.org/10.1021/acs.macromol.7b01929>.
- [19] J. Fu, J. B. Schlenoff, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 980-990, <https://doi.org/10.1021/jacs.5b11878>.
- [20] M. Abbas, W. P. Lipiński, J. Wang, E. Spruijt, *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50*, 3690-3705, <https://doi.org/10.1039/DOCS00307G>.
- [21] I. B. A. Smokers, B. S. Visser, A. D. Sloodbeek, W. T. S. Huck, E. Spruijt, *Acc. Chem. Res.* **2024**, *57*, 1885-1895, <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.4c00114>.
- [22] D. Garenne, L. Beven, L. Navailles, F. Nallet, E. J. Dufourc, J. Douliez, *Angew Chem Int Ed* **2016**, *55*, 13475-13479, <https://doi.org/10.1002/anie.201607117>.
- [23] P. Wen, H. Huang, R. Zhang, H. Zheng, T. Liang, C. Zhuang, Q. Wu, J. Wang, F. Liu, K. Zhang, W. Wu, K. He, F. Liu, H. Li, Z. Gu, *Nat. Chem.* **2025**, *17*, 279-288, <https://doi.org/10.1038/s41557-024-01705-8>.
- [24] A. B. Cook, S. Novosedlik, J. C. M. Van Hest, *Acc. Mater. Res.* **2023**, *4*, 287-298, <https://doi.org/10.1021/accountsmr.2c00239>.
- [25] S. Paul, K. Gayen, P. G. Cantavella, B. Escuder, N. Singh, *Angew Chem Int Ed* **2024**, *63*, e202406220, <https://doi.org/10.1002/anie.202406220>.
- [26] S. Koppayithodi, N. Singh, *J. Am. Chem. Soc.* **2025**, *147*, 5293-5299, <https://doi.org/10.1021/jacs.4c16416>.
- [27] K. Peyraud-Vicré, C. Dechamps, N. Martin, V. Desvergnés, *J. Am. Chem. Soc.* **2025**, *147*, 37337-37346, <https://doi.org/10.1021/jacs.5c10731>.
- [28] A. I. Oparin, *El origen de la vida*, Ediciones AKAL, Madrid **1989**.
- [29] F. Gomollón-Bel, *Chem. Int.* **2025**, *47*, 6-15, <https://doi.org/10.1515/ci-2025-0402>.
- [30] M. Dogterom, G. H. Koenderink, *Nat Rev Mol Cell Biol* **2019**, *20*, 38-54, <https://doi.org/10.1038/s41580-018-0067-1>.
- [31] F. Hasecke, T. Miti, C. Perez, J. Barton, D. Schölzel, L. Gremer, C. S. R. Grüning, G. Mathews, G. Meisl, T. P. J. Knowles, D. Willbold, P. Neudecker, H. Heise, G. Ullah, W. Hoyer, M. Muschol, *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 5937-5948, <https://doi.org/10.1039/C8SC01479E>.



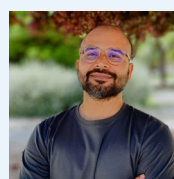
Sudeep Koppayithodi

Institut de Materials Avançats (INAM),
Universitat Jaume I

C-e: koppayit@uji.es

ORCID: 0009-0000-8071-7252

Sudeep Koppayithodi se incorporó al Instituto de Materiales Avanzados (INAM) en 2023 para cursar estudios de doctorado bajo la supervisión del Dr. Nishant Singh. Su investigación se centra en los ciclos de reacción químicamente activados y las superestructuras tridimensionales. Obtuvo una licenciatura y una master en Ciencias Químicas en el Instituto Indio de Educación e Investigación Científica (IISER) de Calcuta, India, donde trabajó en el estudio de materiales fotorresponsivos y radicales orgánicos estables.



Nishant Singh

Institut de Materials Avançats (INAM),
Universitat Jaume I

C-e: nsingh@uji.es

ORCID: 0000-0003-2218-566X

Nishant Singh es líder de grupo e investigador distinguido GenT en el Instituto de Materiales Avanzados de la Universitat Jaume I, España. Su grupo, DyMSaS, fundado en 2022 con el apoyo de una ayuda CIDEAGENT de la Generalitat Valenciana, se centra en el estudio de sistemas autoensamblados fuera del equilibrio de tipo biomimético, coacervados y ciclos de reacción impulsados químicamente. En 2025 recibió el prestigioso Premio Joven Investigador de la RSEQ en la categoría de líder de grupo.