



# BOLETIN LA VARIABLE

Te informamos desde nuestro ecosistema de clases



EN ESTE NÚMERO

**LOS SECRETOS DEL MONITO DEL MONTE ÚNICO MAMÍFERO ENDÉMICO DE CHILE Y UN “ARQUITECTO ECOLÓGICO”**

**¿PODRÍAN LAS MITOCONDRIAS SER UN INDICADOR CLAVE DE UN CEREBRO SALUDABLE?**

**CAROLYN BERTOZZI, PREMIO NOBEL DE QUÍMICA 2022, Y EL USO DE LA QUÍMICA DEL CLICK EN ORGANISMOS VIVOS**

Equipo Editorial:

Smilian Rivas, Josué Campos, Diego

Rivera, Jesús Vásquez.

Diseño: Ignacio Tello

## Los secretos del monito del monte único mamífero endémico de Chile y un “arquitecto ecológico”

El monito del monte (*Dromiciops gliroides*) es el único marsupial endémico del sur de Chile. Considerado el “arquitecto ecológico” de los bosques del sur al ser único agente dispersor de semillas de más de 10 especies nativas del bosque y asegurar el éxito reproductivo de las plantas y de las aves que se alimentan de ellas, como el picaflor chico del sur de Chile.

Por Jesús Vásquez

El monito del monte (*Dromiciops gliroides*) es el único marsupial endémico de los bosques templados lluviosos de Chile y Argentina. Es considerado un fósil viviente ya que es el más primitivo de todos los marsupiales. Pariente cercano de los canguros. Actualmente en Chile se reconocen dos subespecies, una que habita en la isla de Chiloé (*D. gliroides gliroides*) de piel más oscura y con cola más corta que la otra subespecie del continente (*D. gliroides australis*). El monito del bosque habita en los bosques húmedos de la cordillera de la costa, la depresión intermedia y la cordillera de los Andes, hasta una altura de 1840 metros. En estos lugares vive agrupado tanto en la noche cuando están activos como durante el día cuando descansan formando grupos de hasta 6 individuos en nidos dentro del bosque. La heterogeneidad, complejidad y estructura del bosque son los factores que determinan su presencia y abundancia. Le gusta estar donde hay mucha quila, enredaderas y vegetales con frutos carnosos como el quintral.

El monito del monte tiene un pelaje denso y corto, de coloración parda en el dorso, más claro y café-amarillento en los flancos y blanquecino ventralmente. La cara es muy llamativa, no sólo por sus enormes ojos, que denotan su mayor actividad crepuscular y nocturna, sino que también por su coloración que muestra una máscara más oscura alrededor de los ojos. Sus orejas son redondeadas y cortas

Posee en cambio una cola larga, prensil y cubierta de pelos, que se aprecia más gruesa en su base. Sus manos y pies son muy hábiles y, de hecho, posee pulgar oponible en las extremidades traseras lo que junto a su cola prensil lo convierte en un ágil trepador. Los individuos juveniles miden entre 12 y 18 cm, mientras que los adultos pueden medir hasta 26 cm, la cola representa casi el 50% de la longitud total del cuerpo y su diámetro varía durante el año, ya que se hace más gruesa al final del verano y comienzos del otoño como estrategia de almacenaje de grasa como reserva durante el período de hibernación. Su peso promedio puede variar entre 16 y 31 gramos. Poseen extremidades y dedos diseñados para el hábito arbóreo, con pulgares opuestos, uñas cortas para trepar fácilmente por las ramas (en especial las delgadas, entre 1 y 10 cm de diámetro), por lo que reciben el denominativo de “monito”, a pesar de ser un marsupial. Al igual que otros marsupiales, su ciclo reproductivo se inicia con la primavera, luego una gestación intrauterina, producto de la cual nacen 2 a 4 crías que migran hacia el interior de la bolsa marsupial donde permanecen por unos 60 días.



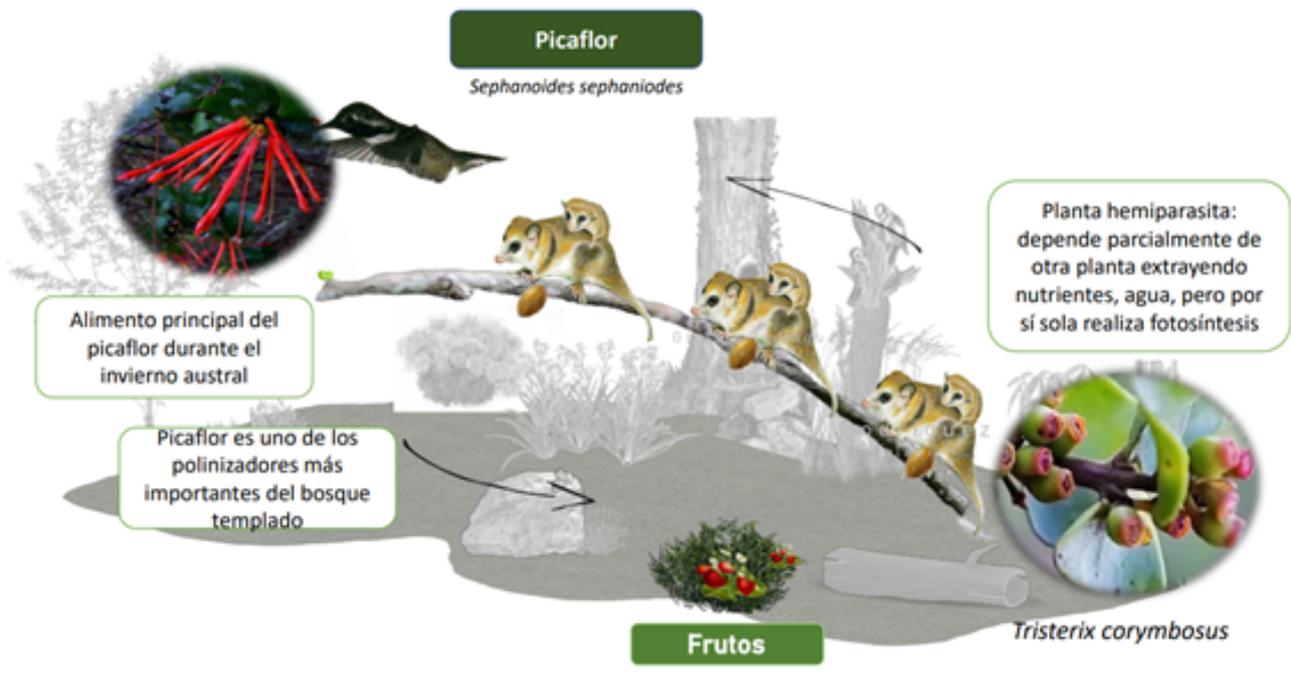
Luego de abandonar la bolsa permanecen otro mes bajo la protección del nido construido por la madre. Ambos géneros alcanzan la madurez a los dos años. Finalizado el verano es común encontrar grupos de madres con crías, lo cual indicaría cuidado parental.

Respecto a su dieta, el monito del monte tiene una dieta compuesta de insectos, huevos y una variedad de frutos carnosos, como copihue, arrayan, maqui y el quintral. Esta última, una planta parásita considerada como especie clave en los bosques templados por proveer de alimento a diferentes especies durante todo el año. El monito del monte participa activamente de la regeneración del bosque nativo, siendo el único dispersor mutualista de esta especie parásita y cumple misma función con otras especies de importancia para los bosques Australes del Sur de Chile y Argentina. Se ha descrito que *D. gliroides* es depredado por el zorro chilla, zorro culpeo y zorro de Darwin. Probablemente también forme parte de la dieta de la güiña, el quique y aves rapaces como el chuncho.



Respecto a su dieta, el monito del monte tiene una dieta compuesta de insectos, huevos y una variedad de frutos carnosos, como copihue, arrayan, maqui y el quintral. Esta última, una planta parásita considerada como especie clave en los bosques templados por proveer de alimento a diferentes especies durante todo el año.

El monito del monte se presenta como un “arquitecto ecológico” del bosque templado lluvioso, ya que al alimentarse de semillas y frutos de más de diez especies de plantas nativas como el canelo, el maqui, el arrayan y la luma funciona como único agente dispersor de semillas en los bosques templados. Esta actividad del monito influye positivamente la regeneración natural del bosque y es capaz de determinar la configuración espacial de las plantas. Más aún, asegura el éxito reproductivo de diversas especies con frutos carnosos, como por ejemplo el quintral, de las que se alimentan muchas otras especies nativas (en especial aves), y de paso mantiene al picaflor chico como único polinizador cuando utiliza al quintral como único recurso alimenticio durante el invierno. Por lo tanto, la conservación del monito del monte debería ser una prioridad no solo por un tema evolutivo, sino por su importancia como agente de regeneración natural de los bosques vía la dispersión de semillas, y por ser un agente indirecto de la mantención de biodiversidad mediante la conservación de las interacciones ecológicas de primer (monito-quintral-picaflor) y segundo orden (monito-otras plantas dispersadas, picaflor-otras plantas polinizadas, quintral-otras plantas frugívoras



Actualmente la principal amenaza del monito del monte es la pérdida de su hábitat debido a la extensa destrucción de su hábitat original reemplazado por campos agrícolas y plantaciones forestales. Solamente han sobrevivido poblaciones de monitos fragmentadas en la depresión intermedia y la cordillera de la costa. Las poblaciones de mayor tamaño se pueden encontrar hacia la cordillera de los Andes. La rápida pérdida y fragmentación del bosque a una tasa de 4,5% anual se constituye en una de las principales amenazas

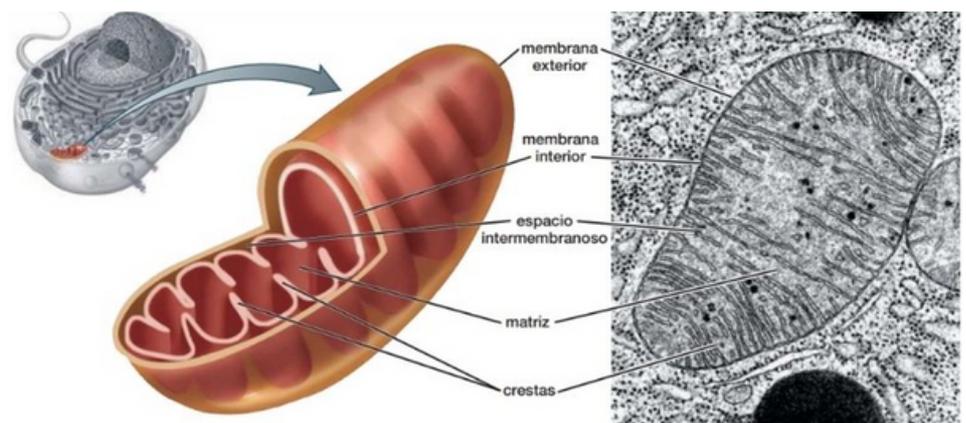
## ¿Podrían las mitocondrias ser un indicador clave de un cerebro saludable?

A pesar de que las mitocondrias nos acompañan desde hace millones de años y son nuestra central eléctrica que brinda la energía necesaria para los procesos que permiten sustentar la vida. Algunos investigadores sospechan que estos ancestros bacterianos, que habitan en el interior de nuestras células, podrían contribuir a la aparición de diversos trastornos neurológicos como el autismo, Parkinson y Alzheimer.

Por Josué Campos

Las mitocondrias son estructuras celulares que se encuentran en el interior de todas las células animales y vegetales. Su función principal es combustionar la glucosa (una molécula de azúcar presente en los alimentos) para obtener energía química en forma de una molécula de ATP que almacena grandes cantidades de energía. Una célula utiliza esta energía química para realizar sus actividades diarias, para su mantención y su reproducción. Nosotros los humanos estamos hechos de unos 30 billones de células y en cada una de ellas puede haber una o varias mitocondrias que producen energía todos los días. Así la energía proporcionada por estas mitocondrias nos permite hacer las actividades diarias y mantenernos vivos.

Se piensa que hace millones de años las mitocondrias eran bacterias de vida libre y que con el tiempo fueron engullida por células más grandes. Ambas se fusionaron y formaron una relación de beneficio mutuo que ha durado más de mil millones de años, en la que la segunda proporciona un hogar cómodo y seguro y la primera actúa como una central eléctrica que brinda la energía necesaria para los procesos que permiten sustentar la vida.



Una célula humana puede contener en su interior varias o cientos de mitocondrias que producen energía para que las células hagan sus actividades diarias

A pesar de que actualmente están integradas en nuestro cuerpo humano, las mitocondrias también contienen vestigios de su pasado bacteriano, por ejemplo, sus propias proteínas y su propio ADN. Estas características convierten a las mitocondrias tanto en componentes fundamentales de nuestras células, como en una posible fuente de problemas. Por ejemplo, al igual que el ADN en el núcleo de nuestras células, el ADN mitocondrial también puede almacenar mutaciones. Además, las mitocondrias dañadas pueden liberar moléculas que, debido a su similitud con las producidas por las bacterias, nuestro sistema inmune puede confundir con agentes invasores e iniciar una respuesta inflamatoria dañina contra nuestras propias células.

En este sentido, hay un órgano que parece ser especialmente vulnerable al daño mitocondrial: nuestro cerebro hambriento de energía. De hecho, puede consumir hasta 1/5 de toda la energía proporcionada por los alimentos y según algunos cálculos, cada neurona puede contener hasta 2 millones de mitocondrias. Cuanta más energía requiere una célula, más mitocondrias tiene y más importante es la salud de esas mitocondrias, por lo que hay muchas cosas que pueden salir mal

Estudios preliminares en seres humanos y animales de laboratorio han puesto su atención al rol de las mitocondrias en la salud del cerebro. Todo parece indicar que estos orgánulos podrían ser clave en prácticamente todos los tipos de trastornos cerebrales, incluidos algunos trastornos del neuro-desarrollo, como el autismo, enfermedades psiquiátricas, como la depresión y la esquizofrenia, y enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Parkinson. También podrían ser clave para responder de qué manera las predisposiciones genéticas y los factores ambientales interactúan entre sí para que las personas corran el riesgo de desarrollar estos padecimientos.

### ¿Qué efectos hay cuando hay problemas en la central de energía?

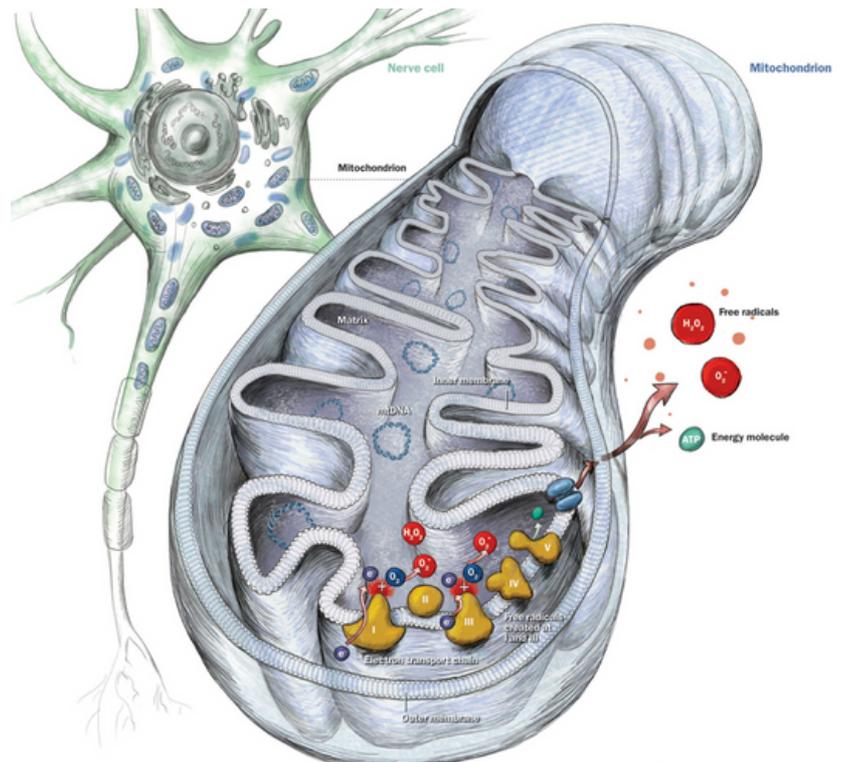
En los años setenta se pensaba que dado a que las mitocondrias son las principales productoras de energía del cuerpo, entonces las mutaciones en su ADN deberían provocar enfermedades.

Con el tiempo esto se demostró al describir que una mutación en el ADN mitocondrial está relacionada con una enfermedad humana llamada neuropatía óptica hereditaria. Desde entonces, se han identificado docenas de vínculos entre alteraciones en el ADN mitocondrial y las enfermedades de carácter neurológico o bien tienen algún efecto en el cerebro. Una disminución pequeña en la actividad de las mitocondrias, producto de una mutación, puede tener efectos considerables en el cerebro.

Diversos estudios han revelado que las enfermedades mitocondriales, causadas por anomalías en el orgánulo, tienen mucha más prevalencia en las personas con autismo (5%) que en la población general (alrededor del 0,01%). Además, entre un 30 y un 50% de los niños con autismo presentan signos de enfermedad mitocondrial, tales como concentraciones anormales de subproductos de la respiración celular, el proceso mediante el cual se produce ATP.

Las alteraciones genéticas no son la única manera en que las mitocondrias podrían contribuir al autismo. Algunos factores ambientales, como contaminantes tóxicos, se han asociado a un riesgo más alto de desarrollar este trastorno. En un estudio, se encontró que la cantidad de contaminación atmosférica a la que eran expuestos los niños con autismo antes de nacer alteraba el ritmo al cual las mitocondrias producían ATP. En otro estudio, investigadores hallaron correlaciones entre la exposición en edad temprana a metales pesados con valor nutricional como el zinc y metales tóxicos como el plomo, y que tan bien funcionan las mitocondrias en las personas con autismo en la etapa adulta.

investigadores también han descubierto signos de disfunción mitocondrial, tales como alteraciones en la forma en que se metaboliza el azúcar para generar energía, en personas con esquizofrenia y depresión. En otras investigaciones se ha encontrado que las mitocondrias son particularmente sensibles al estrés psicológico durante etapas de la vida temprana. Por ejemplo, las personas que sufren eventos traumáticos durante la niñez parecen tener una cantidad mayor de genomas mitocondriales por célula. Este incremento del ADN mitocondrial (asociado a la formación de mitocondrias nuevas) podría ocurrir para compensar algunos problemas en el orgánulo.



*En las neuronas las mitocondrias extraen energía de la glucosa (azúcar) en presencia de oxígeno para producir energía. En el proceso producen radicales libres potencialmente peligrosos (en rojo). Estos productos son muy reactivos y su acumulación obligan a trabajar más a las células. Esto puede llevar a generar enfermedades*

Si bien la disfunción mitocondrial es común en una amplia variedad de trastornos mentales, aún no está claro si las anomalías en estos orgánulos son la causa principal de estos trastornos o si son un efecto secundario. Sin embargo, es importante estudiar el papel que desempeñan las mitocondrias en estos trastornos, ya que los tratamientos dirigidos a las mitocondrias podrían resultar beneficiosos para los pacientes, aun si no curen estos trastorno.

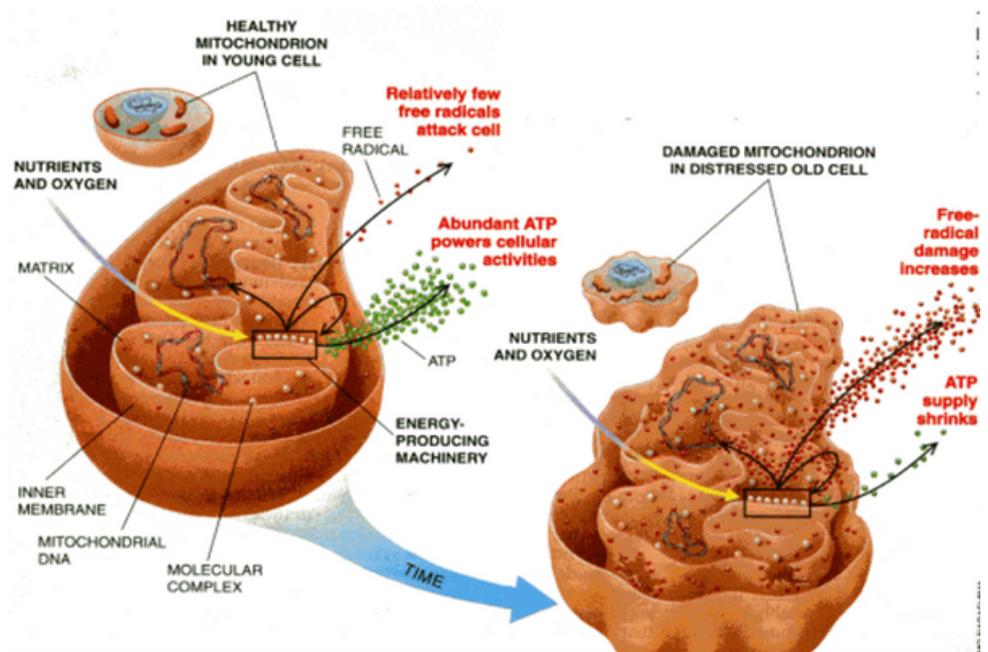
### Cuando un amigo se convierte en enemigo

Cuando las mitocondrias se dañan o dejan de funcionar, una de las consecuencias es que simplemente se produce menos ATP y, por lo tanto, menos energía para el funcionamiento normal del cerebro. Sin embargo, otra manera en la que las mitocondrias podrían contribuir a los trastornos mentales tiene relación con su pasado ancestral. Al ser descendientes de bacterias, las mitocondrias tienen ADN y otros componentes que pueden ser liberados cuando las células se dañan o son agredidas y que nuestro sistema inmunitario podría confundir con una amenaza externa.

En 2010, un grupo de investigadores de la Universidad de Harvard observó una liberación rápida de ADN mitocondrial hacia el torrente sanguíneo en personas con lesiones físicas graves (fracturas o hemorragias causadas por accidentes) lo que provocó atracción de células inmunitarias al lugar dañado generando una respuesta inflamatoria considerable similar a una septicemia (afección potencialmente mortal en la que el sistema inmunitario ataca a los tejidos propios del cuerpo).

Con el tiempo, investigadores demostraron que el ADN puede salirse de las mitocondrias y activar el sistema inmunitario incluso en ausencia de estas lesiones graves.

La inflamación causada por la liberación de ADN mitocondrial podría contribuir al daño que se suele observar en enfermedades neurodegenerativas como el síndrome de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer y la esclerosis lateral amiotrofica (ELA).



En la figura, la mitocondria de la izquierda corresponde a una mitocondria joven y sana, libera abundante ATP (energía) y pocos radicales libres (como el peróxido de hidrógeno). La mitocondria de la derecha se encuentra en una célula vieja. La mitocondria libera menor cantidad de ATP (energía) y muchos radicales libres que dañan a la mitocondria a la célula que la contiene.

# Carolyn Bertozzi, premio noble de química 2022, y el uso de la química click en organismos vivos

*Carolyn llevó el desarrollo de la química del click a otro nivel cuando la utiliza para desarrollar su nueva química bioortogonal que consiste generar reacciones químicas que se llevan a cabo al interior de una célula viva; pero que no son propias de una célula. Las reacciones ocurren de manera independiente, no se afectan entre ellas, no genera productos tóxicos y no afectan a las células. Sus aplicaciones son infinitas en el campo de la farmacología, vacunas y estudio de enfermedades.*

Por Diego Rivera

El miércoles 5 de octubre del 2022, Carolyn Bertozzi, junto a dos de sus compañeros Barry Sharpless y Morten Meldal fueron galardonados con el premio Nobel de Química por el desarrollo de la teoría química click y la química bioortogonal. La Real Academia de Ciencias de Suecia destacó la labor pionera de los tres galardonados en la llamada química click, sentando las bases para una nueva “forma de química funcional”, haciendo que los científicos ahora puedan conectar de manera eficiente, rápida y selectiva dos componentes químicos básicos para crear otras moléculas más complejas, incluidos los medicamentos. Sin embargo, fue Bertozzi la única que llevó a la química click a un nuevo nivel al desarrollar reacciones que funcionan dentro de los organismos vivos.

Estas reacciones bio ortogonales tienen lugar sin alterar la química normal de la célula, lo que permite desarrollar técnicas químicas utilizadas para estudiar el cáncer, las enfermedades inmunitarias, los patógenos. Carolyn Bertozzi nació el 10 de octubre de 1966, oriunda de Boston. Es la segunda de las tres hijas de Norma Berringer, licenciada en francés y secretaria en el departamento de física del MIT (Instituto Tecnológico de Massachusetts), y de William Bertozzi, físico nuclear en este instituto. Hermana menor de la matemática Andrea Bertozzi. Es licenciada en Química de la Universidad de Harvard, posteriormente obtuvo un Ph.D. en la Universidad de California en Berkeley. En su época universitaria tocó los teclados en una banda llamada Bored of Education. En 1996, comenzó a trabajar en facultad de Berkeley. Tres años después fundó el campo de la química bioortogonal, técnica que permite a los investigadores modificar químicamente moléculas en organismos vivos y no interrumpir los procesos de la célula.



Actualmente, Carolyn trabaja con activadores biotecnológicos en la universidad de Stanford y varias de sus tecnologías desarrolladas en su laboratorio han sido adaptadas para el uso comercial. Bertozzi no solo ganó el nobel por la teoría de química click, sino por la creación de la Química Bioortogonal, que está hecha a base de la teoría click.

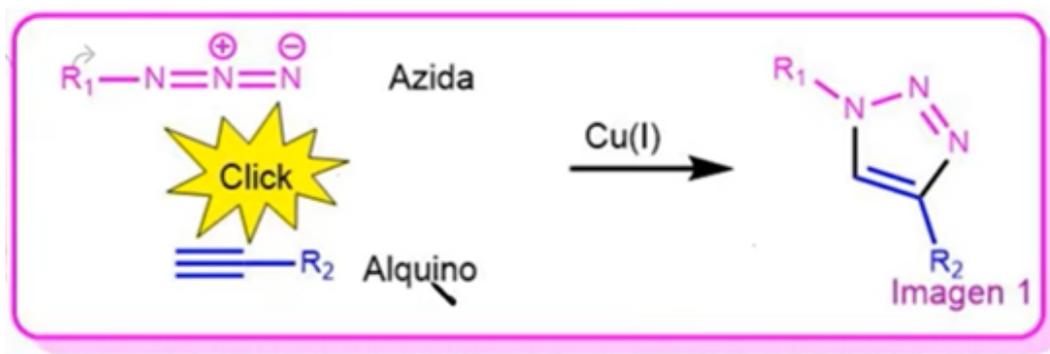
## ¿En qué consiste la química bioortogonal de Bertozzi?

El conocimiento y desarrollo de la química del click busca reacciones químicas que ocurren en fases acuosas que no generen productos tóxicos, o sea se enmarcan en lo que podríamos llamar química verde. El objetivo de esta química es la síntesis de fármacos de forma sencilla a partir de bloques sencillos que se enlazan. Carolyn desarrolló una nueva química llamada química bio-ortogonal; es decir una química que ocurre en sistemas vivos.

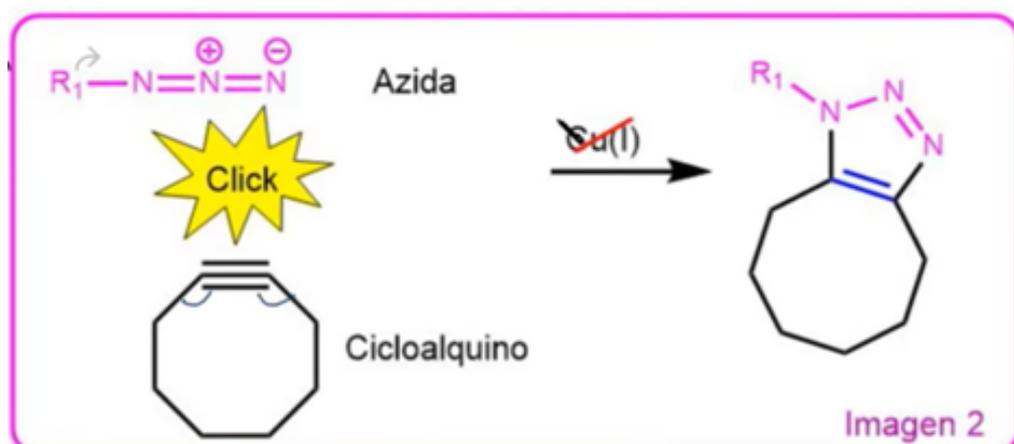
Reacciones químicas que se llevan a cabo al interior de una célula; pero que no son propias de una célula, es decir se utiliza a la célula como un matraz o vaso de vidrio. La idea de ortogonal se refiere a reacciones químicas que ocurren de manera independiente. Bertozzi lleva a cabo reacciones químicas que nada tienen que ver con la bioquímica de célula pero que ocurren de manera independiente a la bioquímica de la célula sin afectarla. Reacciones que ocurren de manera independiente unas de otras sin afectarse. Entonces la química bioortogonal son reacciones químicas que se pueden llevar a cabo dentro de un ser vivo (célula) sin afectar a su bioquímica ni a sus biomoléculas.

### Pero, ¿qué tipo de reacciones son esas?

La reacción de una Azida y un Alquino son sustancias ajenas a la vida de una célula y por tanto no influyen en ella y no pueden alterarla y la reacción ocurre de un paso, es decir en un click. El resultado de la reacción es un ciclo de 5 (un heterociclo de la familia de los triazoles). Esta reacción estrella de la química click ocurre en una solución acuosa, a temperatura ambiente y a pH neutro y por lo tanto puede ocurrir dentro de un ser vivo; salvo por un inconveniente el Cu(I) es tóxico es decir puede dañar a la célula (ver imagen 1)



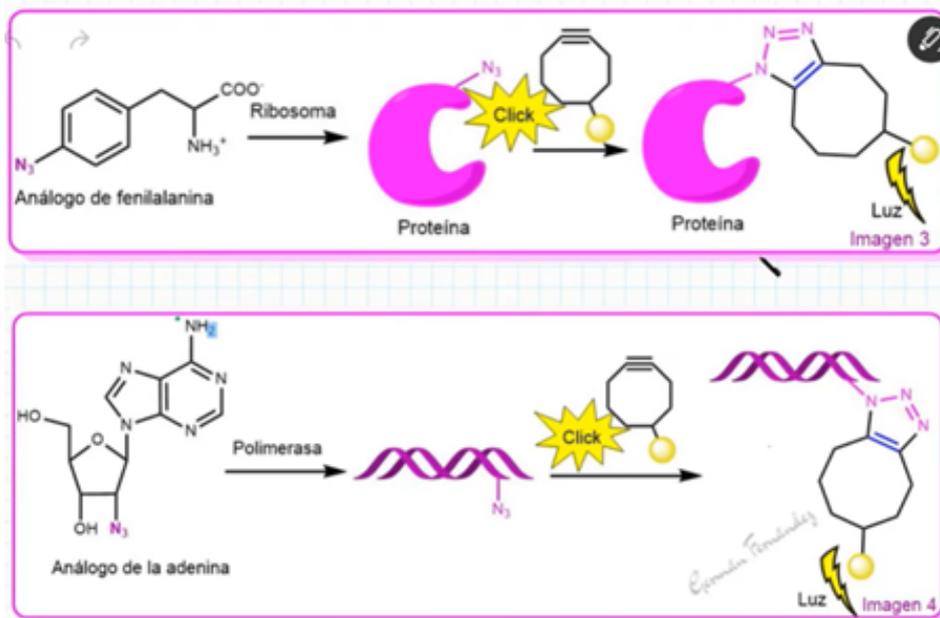
Es aquí donde aparece Bertozzi que resuelve este problema aplicando su química bioortogonal. Para ello utiliza un ciclo alquino que con sus tres enlaces genera tensión en la molécula debido a que sus enlaces varían de  $180^\circ$ . Esta tensión es la que impulsa la reacción sin la necesidad de utilizar el Cu(I) como catalizador. (ver imagen 2)



Por lo tanto la reacción que ocurre en un click entre la Azida y un alquino tiene lugar sin la presencia del agente citotóxico que plantea problemas. Ahora la reacción ocurre a temperatura ambiente, medio acuoso, a un pH neutro y se genera el triazol nuevamente.

## Pero ahora es válido preguntarse ¿para qué formar un triazol en el interior de una célula? ¿para qué sirve?

La aplicación que tiene es de investigación para tratar de dilucidar y entender los procesos que ocurren en el interior de las células, para conocer el metabolismo celular. Además tiene aplicaciones en la creación de fármacos para diversas enfermedades. Es una forma sencilla de marcar moléculas biológicas como proteínas, lípidos, carbohidratos y ácidos nucleicos como el ADN. Es decir, consiste en ponerles a estas moléculas una etiqueta que emite luz para rastrear estas moléculas dentro de las células sin que haya interferencia en el proceso biológico normal de la célula cuando esta viva. Se puede ver donde se generan las moléculas y donde terminan



Por ejemplo, para el caso del aminoácido llamado fenilalanina de la figura 3, tenemos el mismo aminoácido pero unido a la azida simbolizado con el N<sub>3</sub> de la molécula. Este aminoácido es análogo al aminoácido natural. Cuando se administra a la célula viva este aminoácido modificado, la célula lo confunde con la fenilalanina natural y por tanto se construyen proteínas que llevan el análogo de la fenilalanina y por tanto en la proteína resultado habrán grupos azida. Ahora se aplica la química del click para añadir el ciclooctino al cuál se le añade un marcador o grupo que tenga la propiedad de fluorescencia. De esa forma se puede marcar o etiquetar una proteína dentro de una célula viva sin alterar sus funciones normales.