



## PERSISTENCIA DE LA LACTASA: EVIDENCIA DE SELECCIÓN

### RESUMEN

Esta actividad se enfoca en los cambios genéticos que dieron origen a la persistencia de la lactasa: un ejemplo de evolución humana reciente. Los estudiantes analizarán evidencia sobre mutaciones asociadas con la persistencia de la lactasa que surgieron durante los últimos 10000 años en diferentes poblaciones y que se incrementaron en frecuencia a través de selección natural. Verán tres videos y responderán preguntas acerca de los datos científicos presentados en tres gráficos. Los estudiantes pueden trabajar de manera individual o en pequeños grupos. Esta actividad está diseñada para clases de introducción a la biología, y enfatiza el análisis e interpretación de gráficos científicos.

Los estudiantes además pueden seguir explorando el tema usando las referencias provistas al final de este documento.

### TERMINOLOGÍA CLAVE

adaptación, alelo, aptitud, mutación, selección natural, variante, rasgo

### AUDIENCIA SUGERIDA

Esta actividad es adecuada para clases de introducción a la biología. Proporciona un ejemplo de la evolución humana que conecta genotipo, fenotipo, cultura y capacidad de análisis de gráficos.

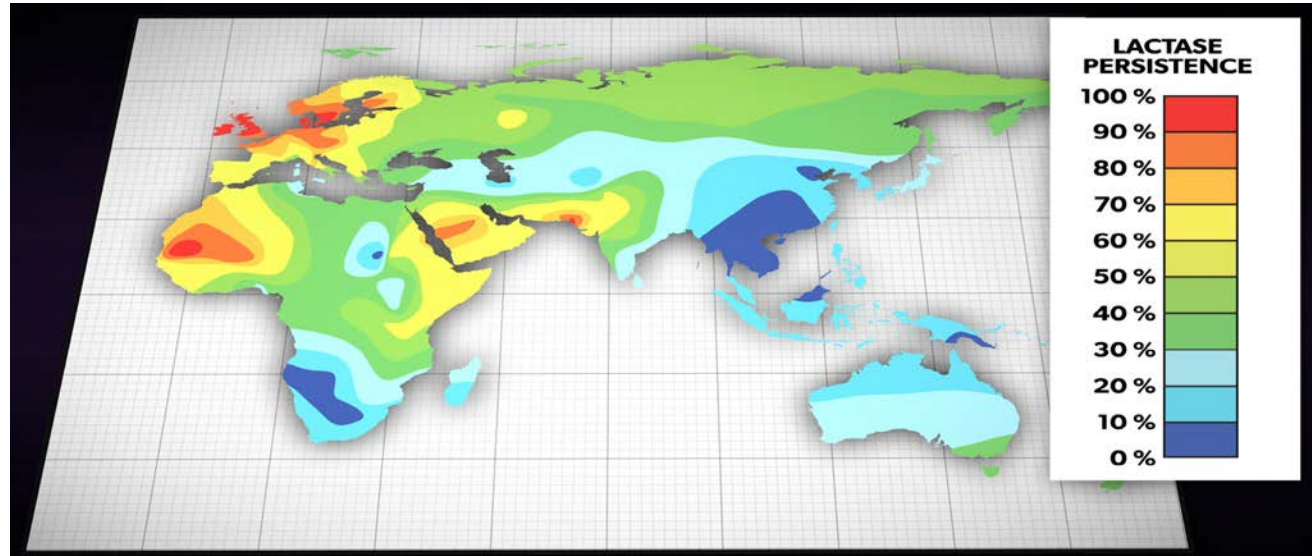
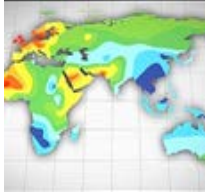
### CONOCIMIENTOS PREVIOS

Los estudiantes deben estar familiarizados con conceptos básicos de la teoría de la evolución (como adaptación, aptitud y selección natural) y comprender los términos "alelos", "variaciones genéticas" y "mutaciones".

### PROCEDIMIENTO

#### PARTE 1: ¿QUÉ ES LA PERSISTENCIA DE LA LACTASA?

1. Muestre a los estudiantes el inicio de la película de HHMI: *¿Tienes lactasa?*  
*La co-evolución de genes y cultura* (<http://www.hhmi.org/biointeractive/making-fittest-got-lactase-co-evolution-genes-and-culture>) desde el comienzo hasta el minuto 4:26. Este segmento del video proporcionará los antecedentes de la persistencia de la lactasa y el metabolismo de la lactosa. El segmento finaliza con una versión animada de la Figura 1.
2. Solicite a los estudiantes que consulten la Figura 1. Responda las preguntas que los estudiantes puedan tener sobre el segmento de video o la leyenda del gráfico, y luego pídale que respondan las preguntas (bajo el título "Interpretación de la Imagen").



**Figura 1. Distribución global de la persistencia de la lactasa.** En todo el mundo, solo un 35 por ciento de los adultos puede digerir la lactosa y la mayoría están concentrados en regiones geográficas particulares o "focos": el norte de Europa, partes de África oriental y occidental, el Medio Oriente y el sur de Asia. (Fuente: Adaptado de Curry, Andrew. "The Milk Revolution." *Nature* 500 (2013): 20–22. doi:10.1038/500020a. Para ver una versión animada del mapa, vea la película de HHMI: *¿Tienes lactasa? La co-evolución de genes y cultura*, <http://www.hhmi.org/biointeractive/making-fittest-got-lactase-co-evolution-genes-and-culture>, desde el minuto 4:12 hasta el 4:26.). Leyenda de la figura: Lactase Persistence=Persistencia de la lactasa

### Interpretación de la imagen

1. ¿Por qué una mutación que causa la persistencia de la lactasa se convertiría en algo común en una población?

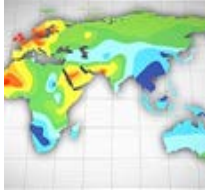
La mutación de la persistencia de la lactasa se convertiría en algo común si proporciona una ventaja en la supervivencia y la reproducción en un entorno en particular. Por ejemplo, en una población con vacas domesticadas, donde la leche está muy disponible, la capacidad de tomar leche pudo haber sido beneficiosa en períodos de sequía o cuando el suministro de alimentos era limitado. El cambio no sería ventajoso en poblaciones que no consumen leche, por lo tanto este tipo de mutación normalmente sería poco frecuente en estas poblaciones.

2. Use el mapa de la Figura 1 para predecir dónde se podría encontrar evidencia antigua de explotación lechera (es decir, con consumo de leche animal).

Los focos de persistencia de la lactasa son Europa, partes de África, el Medio Oriente y el sur de Asia. Es aquí donde se espera que la gente dé inicio a la práctica cultural de la explotación lechera.

3. Proponga una hipótesis que explique de qué manera los diferentes focos de persistencia de la lactasa alrededor del mundo podrían ser causados por la misma mutación.

La mutación se podría originar en una población y esparcirse hacia poblaciones en otros lugares geográficos a medida que las personas con el alelo con persistencia de la lactasa migran y se asientan en otros lugares donde existe la misma presión selectiva. Otra posibilidad es que la misma mutación podría surgir independientemente en cuatro poblaciones diferentes.



## ¿Tienes lactasa? La co-evolución de genes y cultura

4. *Proponga una hipótesis que explique de qué manera los diferentes focos de persistencia de la lactasa alrededor del mundo podrían ser causados por mutaciones diferentes.*

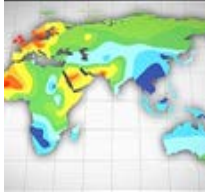
**Cada mutación podría surgir independientemente en una población diferente e incrementar su frecuencia debido a que ofrece la misma ventaja selectiva. Las mutaciones podrían surgir en el mismo gen y dar lugar al mismo rasgo ya que muchos nucleótidos contribuyen a controlar la expresión de un gen. Las mutaciones en un gen diferente también podrían dar origen al mismo rasgo.**

5. *Diseñe un experimento para determinar si la persistencia de la lactasa en diferentes regiones fue causada por una o por varias mutaciones.*

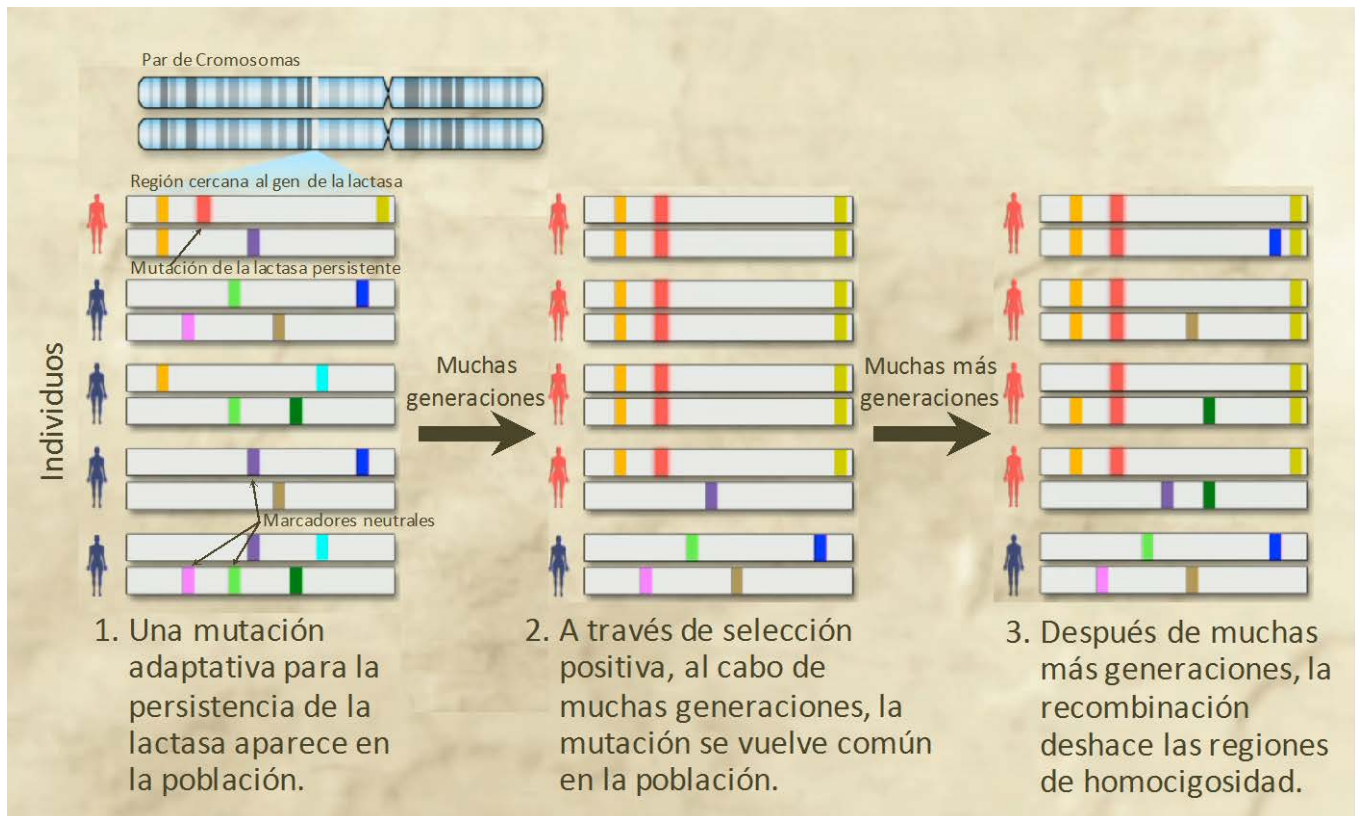
**Recopilar ADN de individuos con persistencia de la lactasa que provengan de poblaciones ubicadas en diferentes regiones. Luego, se deben buscar diferencias genéticas correlacionadas con la persistencia de la lactasa. El primer lugar donde sería razonable buscar sería dentro y alrededor del gen de la lactasa. Comparar los cambios genéticos para verificar si son los mismos o diferentes.**

### PARTE 2: EVIDENCIA DE SELECCIÓN

1. Muestre a los estudiantes el video tomado de la conferencia de la serie Holiday Lectures del 2011 dada por la Dra. Sarah Tishkoff, titulada [Genetics of Human Origins and Adaptation](http://media.hhmi.org/hl/11Lect2.html?start=50:42&end=51:47) en <http://media.hhmi.org/hl/11Lect2.html?start=50:42&end=51:47>. En él se describe una versión animada de la Figura 2.
2. Luego de ver el video, responda las preguntas que los estudiantes puedan tener sobre el contenido y pídale que contesten las preguntas relacionadas con la Figura 2 en su material de estudio.
3. Una vez que los estudiantes hayan completado la actividad, debata sobre las dos preguntas adicionales con toda la clase como introducción a la Parte 3.



## ¿Tienes lactasa? La co-evolución de genes y cultura

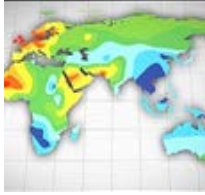


**Figura 2. Evidencia de un barrido selectivo en la persistencia de la lactasa.** Cada individuo tiene dos copias de cada cromosoma, incluida la región que rodea al gen de persistencia de la lactasa, el cual se muestra como rectángulos blancos junto a cada individuo. Los individuos con persistencia de la lactasa tienen siluetas rojas; aquellos sin persistencia de la lactasa se ven en azul. Al comparar secuencias de ADN alrededor del gen de la lactasa en diversos individuos se revelaron distintas variaciones neutras, o marcadores, que se indican con bandas de diferentes colores. En la primera columna, la banda roja indica una variante genética o mutación asociada con la persistencia de la lactasa: el alelo de la persistencia de la lactasa. Cuando la selección natural favorece un alelo beneficioso, como el alelo de la persistencia de la lactasa (banda roja), dicho alelo tiene más probabilidades de ser transmitido de una generación a la siguiente. Con el transcurso de varias generaciones, el alelo beneficioso es cada vez más frecuente. También aumenta la frecuencia de los marcadores neutros cercanos al alelo beneficioso (bandas anaranjada y amarilla). Estos marcadores no proporcionan una ventaja selectiva pero son "barridos" junto con el alelo beneficioso. En la Columna 2 se ilustra cómo este proceso resulta en una reducción de la diversidad genética en esta región particular del cromosoma 2, lo cual es interpretado como evidencia de barrido selectivo. Con el paso del tiempo, la asociación entre el alelo beneficioso y los marcadores neutros se interrumpe como resultado de la recombinación, y así eventualmente la evidencia de barrido selectivo desaparece. (Fuente: Adaptado de Tishkoff, Sarah A., [Lecture 2 – Genetics of Human Origins and Adaptation](#). 2011 Holiday Lectures on Science series Bones, Stones, and Genes: The Origin of Modern Humans. <http://media.hhmi.org/hl/11Lect2.html?start=50:42&end=51:47>.)

### Interpretación de la figura

1. En la columna 1, la banda roja representa una mutación que causa la persistencia de la lactasa. ¿Por qué es más prevalente en la columna 2, donde se muestra la misma región de ADN en la misma población después de muchas generaciones?

**La banda roja representa un alelo beneficioso favorecido por la selección natural. Los individuos con este alelo son más aptos y tienen más probabilidades de reproducirse y transmitir sus alelos a la**



## ¿Tienes lactasa? La co-evolución de genes y cultura

siguiente generación. Como resultado, la frecuencia del alelo se incrementa en la población con el transcurso de varias generaciones.

2. *En la columna 2, ¿por qué las bandas anaranjadas y amarillas siempre rodean a la banda roja? ¿Qué representan las bandas anaranjadas y amarillas?*

**Las bandas anaranjadas y amarillas son variaciones neutrales en el ADN que se produjeron en la misma región del cromosoma en donde ocurrió la mutación de la persistencia de la lactasa. Estas variaciones están físicamente conectadas o vinculadas con el alelo rojo. A pesar de que estas mutaciones neutrales no están sujetas a la selección, es más probable que viajen o migren (co-ocurrán) junto con el alelo rojo que sí es beneficioso, durante la transmisión de ADN de generación en generación.**

3. *¿Cuántos individuos de la columna 2 son homocigotos respecto del alelo con persistencia de la lactasa? ¿Cuántos son homocigotos en la región circundante (es decir, el rectángulo blanco)?*

**En la columna 2, tres de cinco individuos son homocigotos respecto del alelo rojo y de la región que lo rodea. Sabemos esto porque estos individuos son homocigotos respecto de las otras dos variaciones que están cerca de la mutación de la persistencia de la lactasa.**

4. *¿Por qué razón desean los científicos identificar regiones en el genoma que sean homocigotas en muchos individuos en una población (es decir, regiones de homocigosidad o diversidad reducida)?*

**Las regiones de homocigosidad pueden contener variantes genéticas que han estado bajo una fuerte selección recientemente. Por lo tanto, estas regiones pueden revelar la presencia de genes que son importantes desde el punto de vista evolutivo.**

5. *¿Cuántos individuos de la columna 3 son homocigotos respecto del alelo de la persistencia de la lactasa? ¿Cuántos son homocigotos en toda la región?*

**En la columna 3, tres de cinco individuos son homocigotos respecto del alelo rojo, pero ninguno es homocigotos en toda la región. Sabemos esto porque cada individuo tiene diferentes variaciones (es decir, bandas de diferentes colores) en esta región genómica.**

6. *¿Cómo explica las diferencias entre las columnas 2 y 3?*

**La región de homocigosidad en la columna 3 es reducida en comparación con la de la columna 2. Cuando los cromosomas se transmiten de los padres a la progenie, la recombinación reorganiza la variación vigente entre los cromosomas en cada generación. Además, las mutaciones neutras también se acumulan en el transcurso de miles de generaciones en esta región. En el transcurso de muchas generaciones, esta reorganización del ADN crea una región cada vez más pequeña de homocigosidad.**

### PREGUNTAS ADICIONALES PARA DEBATIR

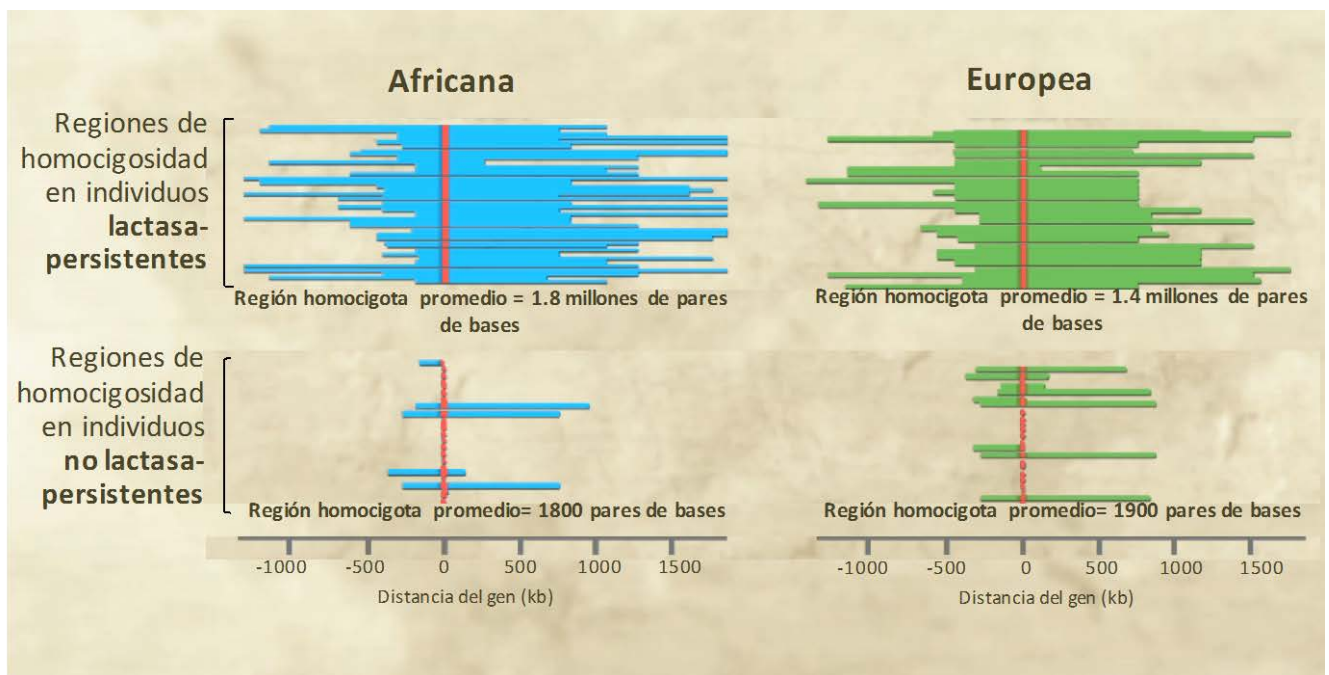
1. *¿Es la persistencia de la lactasa un rasgo recesivo o dominante? Use la Figura 2 para explicar su respuesta.*  
**Dominante. Algunos individuos con persistencia de la lactasa, indicada por las siluetas rojas, solo tienen una copia del alelo de la persistencia de la lactasa. Un rasgo recesivo requeriría dos copias de la mutación. (Nota: en la Parte 3, los estudiantes descubrirán que el alelo de la persistencia de la lactasa se encuentra en la región regulatoria del gen de la lactasa y hace que el gen permanezca activo durante la edad adulta. Una versión activa del gen es suficiente para producir suficiente enzima de lactasa para digerir la lactosa.)**
2. *¿Qué revela la longitud de la región de homocigosidad alrededor de un alelo sobre su historia evolutiva?*



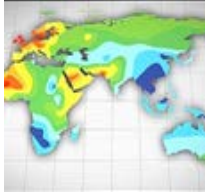
Las mutaciones que estuvieron sometidas a selección más reciente están en regiones de homocigosidad más grandes que mutaciones más antiguas. Esto se debe a que con el tiempo la recombinación separa las variantes o los alelos que solían estar en la misma región, disminuyendo la homocigosidad. Los investigadores pueden estimar cuándo apareció una mutación beneficiosa e incrementó su frecuencia en una población mediante la longitud del tramo de homocigosidad en el ADN a su alrededor.

### PARTE 3: PERSISTENCIA DE LA LACTASA EN ÁFRICA ORIENTAL

1. Muestre a los estudiantes el video de la conferencia [Genetics of Human Origins and Adaptation](http://media.hhmi.org/hl/11Lect2.html?start=51:47&end=53:51) presentada por Sarah Tishkoff, en la cual se habla sobre la Figura 3 y se explica su relación con la Figura 2: <http://media.hhmi.org/hl/11Lect2.html?start=51:47&end=53:51>. Note que Tishkoff llevó a cabo su investigación en África oriental, una zona con individuos con y sin persistencia de la lactasa —una región "amarilla" en el mapa de la Figura 1.
2. Muestre a los estudiantes la Figura 3 y pídale que respondan las siguientes preguntas, trabajando de manera individual o en pequeños grupos.



**Figura 3. Evidencia de selección en la persistencia de la lactasa en poblaciones de África y Europa.** Los individuos con persistencia de la lactasa en poblaciones de África y Europa tiene grandes regiones de homocigosidad alrededor de los alelos de la persistencia de la lactasa. Cada barra azul y verde representa una región de homocigosidad en un individuo; las longitudes de estas regiones se muestran al pie de la figura. Las grandes áreas de homocigosidad indican una selección reciente y pronunciada. (Fuente: Adaptado de Tishkoff, Sarah A., [Lecture 2 – Genetics of Human Origins and Adaptation](http://media.hhmi.org/hl/11Lect2.html?start=50:42&end=51:47). 2011 Holiday Lectures on Science series Bones, Stones, and Genes: The Origin of Modern Humans. <http://media.hhmi.org/hl/11Lect2.html?start=50:42&end=51:47>; y Figura 6 en Tishkoff, Sarah A., et al. “Convergent Adaptation of Human Lactase Persistence in Africa and Europe.” *Nature Genetics* 39 (2007): 31–40. doi:10.1038/ng1946.2007.)



## ¿Tienes lactasa? La co-evolución de genes y cultura

### Interpretación de la imagen

1. *En la población de África, ¿por qué hay grandes áreas de homocigosidad en individuos con persistencia de la lactasa en comparación con quienes no la tienen?*

**Se produjo una fuerte presión selectiva para el alelo con persistencia de la lactasa. Esta selección hizo que el alelo (y el ADN que lo rodea) se transmita de una generación a la siguiente. La evidencia de este barrido selectivo se puede ver como una gran área de homocigosidad en todos los individuos con persistencia de la lactasa. Debido a que la selección se produjo recientemente, la recombinación no tuvo tiempo suficiente para separar los bloques de ADN. En individuos sin persistencia de la lactasa, es posible que se haya producido una selección para el alelo que hace que el gen de la lactasa se desactive, pero esta selección se produjo hace tanto tiempo que no se ve evidencia de ello en el genoma. Los estudiantes también pueden decir que el alelo sin persistencia de la lactasa no estuvo sometido a la selección en esta población.**

2. *Use evidencia para explicar si la población de África o Europa fue sujeta a selección reciente y pronunciada en el genoma.*

**Ambas poblaciones presentan evidencia de selección reciente y pronunciada para un alelo beneficioso. Los individuos con persistencia de la lactasa tienen grandes bloques de homocigosidad alrededor del gen de la lactasa, de 1.8 millones de pares de bases y 1.4 millones de pares de bases, respectivamente.**

3. *Las poblaciones de África y Europa tienen diferentes alelos de persistencia de la lactasa. Use los datos de la Figura 3 para formular una hipótesis que prediga cuál alelo se originó más recientemente.*

**Los datos respaldan la hipótesis de que la persistencia de la lactasa surgió más recientemente en la población de África. La región de homocigosidad africana es, en promedio, de 1.8 millones de pares de bases, mientras que el promedio europeo es de 1.4 millones de pares de bases. Suponiendo que no hay diferencias en las tasas de recombinación entre las poblaciones, las regiones más largas de homocigosidad podrían indicar una selección más reciente.**

4. *¿Qué tipo de evidencia adicional podría respaldar esta hipótesis?*

**Las respuestas de los estudiantes variarán, pero una respuesta posible sería la evidencia arqueológica de la domesticación del ganado y la explotación lechera. Estos datos existen y demuestran que la explotación lechera sucedió por primera vez en Europa en la región que actualmente es Hungría. La explotación lechera se practicó algún tiempo después en el continente africano.**

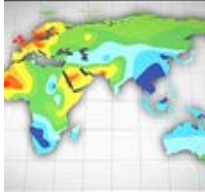
### PARTE 4: DISCUSIÓN FINAL

1. *¿Qué es la evolución?*

**La evolución es el cambio en la frecuencia de los alelos con el transcurso del tiempo.**

2. *¿Respaldan los datos sobre la persistencia de la lactasa la idea de que los seres humanos están evolucionando? Use los datos para justificar su respuesta.*

**Los datos sobre la persistencia de la lactasa constituyen una prueba sólida de que los seres humanos están evolucionando. En los últimos 10000 años, diferentes mutaciones que permitieron que los seres humanos en edad adulta digieran la leche prevalecieron en ciertas poblaciones humanas. En las culturas que practicaron la explotación lechera (en otras palabras, que consumían leche o productos lácteos), la capacidad de digerir la leche en la edad adulta podría ofrecer una ventaja en la supervivencia y la reproducción. En estas poblaciones, alelos de la persistencia de la lactasa habrían incrementado su frecuencia con el tiempo. Estos cambios en la frecuencia de alelos es evidencia de evolución.**



**¿Tienes lactasa?  
La co-evolución de genes y cultura**

3. *¿Constituye la persistencia de la lactasa un ejemplo de barrido selectivo? Use los datos para justificar su respuesta.*

**Los individuos de ascendencia africana y europea con persistencia de la lactasa tienen áreas de diversidad genética reducida (o mayor homocigosidad) alrededor del gen de la lactasa, lo cual constituye evidencia de barrido selectivo sobre la mutación que dio origen a la persistencia de la lactasa en estas poblaciones.**





## ¿Tienes lactasa? La co-evolución de genes y cultura

### BIBLIOGRAFÍA

- Check, Erika. “How Africa Learned to Love the Cow.” *Nature* 444 (21 de diciembre, 2006): 994–996. doi:10.1038/444994a.
- Evershed, Richard P., Sebastian Payne, Andrew G. Sherratt, Mark S. Copley, Jennifer Coolidge, Duska Urem-Kotsu, Kostas Kotsakis, et al. “Earliest Date for Milk Use in the Near East and Southeastern Europe Linked to Cattle Herding.” *Nature* 455 (25 de septiembre, 2008): 528–531.
- Tishkoff, Sarah A., Floyd A. Reed, Alessia Ranciaro, Benjamin F. Voight, Courtney C. Babbitt, Jesse S. Silverman, Kweli Powell, et al. “Convergent Adaptation of Human Lactase Persistence in Africa and Europe.” *Nature Genetics* 39 (2007): 31–40. doi:10.1038/ng1946.
- Tishkoff, Sarah A. 2011. Lecture 2 – Genetics of Human Origins and Adaptation. 2011 Holiday Lectures on Science series Bones, Stones, and Genes: The Origin of Modern Humans. <http://media.hhmi.org/hl/11Lect2.html>.
- Howard Hughes Medical Institute. *Regulation of the Lactase Gene* (Actividad y hoja de trabajo interactivas). <http://www.hhmi.org/biointeractive/regulation-lactase-gene>.

### AUTORES

Escrito (versión original en inglés) por Fred Wasserman, PhD, Boston University y Ellie Rice, PhD, Franklin & Marshall University

Corregido por Laura Bonetta, PhD, HHMI

Revisado por Paul Beardsley, PhD, Cal Poly Ponomo y Vince Buonaccorsi, PhD, Juniata College