

PEDIGREES Y HERENCIA DE LA INTOLERANCIA A LA LACTOSA

DESCRIPCIÓN GENERAL

Esta actividad sirve como complemento a la película *¿Tienes Lactasa? La co-evolución de genes y cultura* (<http://www.hhmi.org/biointeractive/making-fittest-got-lactase-co-evolution-genes-and-culture>). Los estudiantes analizan los pedigreos de las familias finlandesas que fueron usados por científicos para comprender las bases genéticas de la tolerancia/intolerancia a la lactosa. Los estudiantes también analizan porciones de secuencias de ADN reales, para identificar las mutaciones específicas asociadas con este rasgo.

CONCEPTOS CLAVE Y OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- Las mutaciones asociadas con un rasgo en particular pueden identificarse mediante la comparación de secuencias de ADN de personas que presentan el rasgo con aquellas que no lo presentan.
- Las mutaciones ocurren en cualquier parte del genoma. Las mutaciones que tienen un efecto en los rasgos pueden producirse no solo en las regiones codificantes de los genes, sino también en las regiones regulatorias que determinan cuándo y dónde se activan los genes.
- Mediante el uso de análisis genético y de pedigreos, los científicos han descubierto que el rasgo de tolerancia a la lactosa (persistencia de la lactasa) es autosómico dominante; las personas necesitan heredar solo una copia del alelo de tolerancia a la lactosa para continuar produciendo lactasa en la adultez.

Después de completar esta actividad, los estudiantes deberían poder realizar lo siguiente

- estudiar un pedigree para inferir en base a evidencia el modo de herencia de un rasgo;
- determinar el patrón de herencia más probable de un rasgo y los genotipos de las personas incluidas en un pedigree;
- analizar variaciones en el ADN para determinar qué variantes se asocian con rasgos específicos.

CONEXIONES CURRICULARES (ESTADOS UNIDOS)

Currículo	Estándares
NGSS (abril de 2013)	HS.LS3-1, HS.LS2.A, HS.LS1.A, HS.LS3.A
Common Core (2010)	CCSS.ELA-Literacy.RST.9-10.3, CCSS.ELA-Literacy.RST.9-10.5, CCSS.ELA-Literacy.RST.9-10.7, CCSS.ELA-Literacy.RST.9-10.4, CCSS.ELA-Literacy.RST.11-12.4, CCSS.ELA-Literacy.RST.11-12.3, CCSS.ELA-Literacy.RH.9-10.4, CCSS.ELA-Literacy.RH.9-10.7, CCSS.ELA-Literacy.RH.11-12.4
Biología AP (2012–13)	3.A.3, 3.B.1, 3.C.1, 4.A.1, LO 3.14, LO 3.18, LO 3.19
Biología IB (2016)	2.6, 3.1, 3.4

REQUISITOS DE TIEMPO

Esta lección está diseñada para completarse en dos períodos de clase de 50 minutos, con la posibilidad de una pequeña tarea para el hogar. Para ver la película antes de la actividad, se necesitan 15 minutos adicionales.

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

AUDIENCIA SUGERIDA

Esta lección está diseñada para clases de biología de escuela secundaria.

CONOCIMIENTOS PREVIOS

Los estudiantes deberán tener conocimientos previos sobre las relaciones entre los genes, las proteínas y los rasgos, y deberán saber que las letras A, T, C y G representan los nucleótidos del ADN. Los estudiantes deberán saber cómo los cambios en las secuencias de ADN, o mutaciones, pueden resultar en cambios en los rasgos. Los estudiantes también deberán tener conocimientos generales sobre los patrones de herencia autosómico, ligado al cromosoma X, recesivo y dominante, y un vocabulario básico de genética que incluya los términos homocigoto, heterocigoto, alelo, genotipo y fenotipo.

MATERIALES

- Hoja de trabajo para el estudiante

SUGERENCIAS DIDÁCTICAS

- Los estudiantes deberán ver el cortometraje *¿Tienes Lactasa? La co-evolución de genes y cultura* en <http://www.hhmi.org/biointeractive/making-fittest-got-lactase-co-evolution-genes-and-culture> antes de hacer esta actividad.
- Antes de que los estudiantes vean la película, considere preguntarles cuántos de ellos conocen a alguien con tolerancia a la lactosa. Luego pregúnteles qué datos podrían recopilar para responder la pregunta, “¿Cómo se hereda la tolerancia/intolerancia a la lactosa?” La pregunta deberá derivar en un debate en el salón de clases que lleve a los estudiantes a prestar más atención a la película.
- Esta actividad se presta para una estrategia de salón invertido. Los estudiantes pueden ver la película como tarea para el hogar y luego realizar esta actividad en clase al día siguiente.
- Otra opción para integrar la película y la actividad es que los estudiantes vean la película hasta el minuto 5:15 aproximadamente, el punto en que se muestran los pedigrées finlandeses. Pídales a los estudiantes que analicen el pedigrée que se muestra en la película y pregúnteles sobre el patrón de herencia de la tolerancia/intolerancia a la lactosa. (El pedigrée que se muestra en la película corresponde al de la Familia I en el artículo original, que no está incluido en esta actividad). Pídales a los estudiantes que completen esta actividad y luego vean el resto de la película.
- Es preferible que los estudiantes trabajen en pequeños grupos para realizar esta actividad.
- La parte 2 de la actividad consiste en analizar secuencias de ADN para encontrar la mutación asociada con cambios en la regulación del gen. Si los conocimientos de los estudiantes sobre elementos reguladores de genes son limitados al momento de realizar esta actividad, posiblemente necesite proporcionar más información u omitir la parte 2.
- Para obtener más información sobre cómo se regula la expresión del gen de la lactasa, revise el recurso Click and Learn titulado “Regulation of the Lactase Gene” en <http://www.hhmi.org/biointeractive/regulation-lactase-gene>.

INFORMACIÓN ADICIONAL

La incapacidad de los seres humanos para digerir la lactosa fue descrita por primera vez por investigadores de la Universidad de Manchester en Inglaterra, en la revista *The Lancet* el 30 de mayo de 1959. Los científicos estudiaron a dos hermanos, un hombre y una mujer, que habían recibido un diagnóstico de “retraso del crecimiento durante la infancia” y tenían síntomas crónicos de flatulencia, diarrea y dolor abdominal. Se determinó que no podían digerir el azúcar lactosa, pero ambos podían absorber la glucosa y la galactosa cuando las consumían juntas. Se proporcionaron dos hipótesis para explicar esta observación: 1) ninguno de los niños producía la enzima lactasa, o 2) la enzima lactasa estaba inhibida por otra sustancia que los niños producían. También propusieron que, dado que ambos niños tenían el rasgo, probablemente era hereditario y, debido a que los padres de los dos niños podían digerir la lactosa, el rasgo no seguía un patrón de herencia dominante.

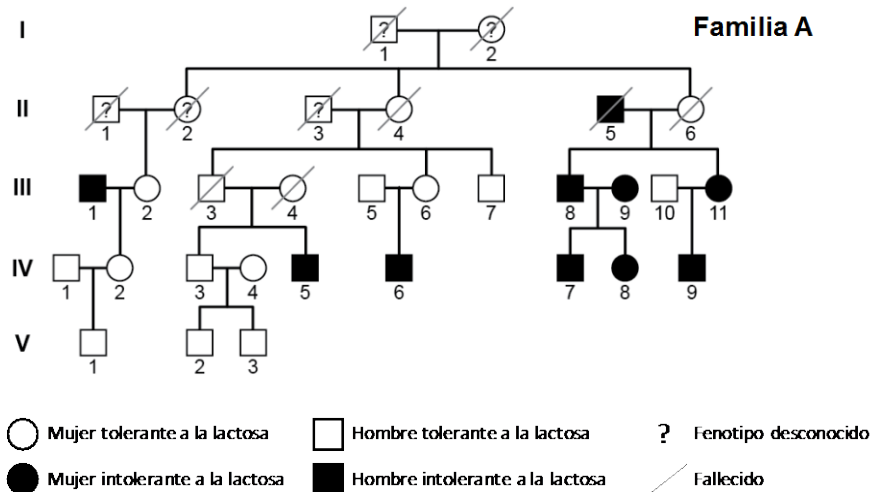
Este informe derivó rápidamente en otros estudios y, para mediados de la década de 1960, los científicos ya reportaban variaciones en la distribución de la intolerancia a la lactosa entre las personas de distintos orígenes étnicos. En 1970, Frederick Simoons, un profesor de Geografía en la Universidad de California en Davis, propuso que la adición de leche de cabra y oveja a las dietas humanas desde hace 10,000 a 6,000 años podía explicar la distribución geográfica de la intolerancia a la lactosa. Para mediados de la década de 1970, los científicos y médicos occidentales tuvieron en claro que la intolerancia a la lactosa era el estado más prevalente y la capacidad para digerir la lactosa, o tolerancia a la lactosa, era menos frecuente. Hasta ese entonces, los científicos también habían llegado a la conclusión de que el rasgo de intolerancia a la lactosa se heredaba mediante un patrón autosómico recesivo.

Puede que desee discutir esta pregunta con sus estudiantes: ¿Por qué los investigadores de la Universidad de Manchester llegaron a la conclusión de que había algún problema con la enzima lactasa en base a sus observaciones de los dos hermanos? Al principio, los investigadores pensaban que la intolerancia a la lactosa era “anormal” o una “enfermedad”. Pídales a sus estudiantes que expliquen por qué. Piense en los países en los que vivían muchos de estos investigadores.

Es posible que los estudiantes tengan preguntas sobre la diferencia entre los términos persistencia de la lactasa y tolerancia a la lactosa. Estos términos se usan como sinónimos en la película y en esta actividad, pero no significan exactamente lo mismo. El término persistencia de la lactasa hace referencia a la producción persistente de la enzima lactasa durante la adultez. Con excepción de algunos humanos adultos, la mayoría de mamíferos adultos dejan de producir la enzima lactasa cuando llegan a la adultez; es decir, tienen no persistencia de la lactasa. El término tolerancia a la lactosa hace referencia a la capacidad de digerir la lactosa, el azúcar presente en la leche, sin presentar problemas como distensión abdominal, flatulencias o diarrea. La mayoría de los adultos con persistencia de la lactasa pueden digerir la leche sin experimentar ningún síntoma, lo que significa que son tolerantes a la lactosa. No obstante, es posible que algunos adultos con no persistencia de la lactasa también puedan tolerar pequeñas cantidades de leche o productos derivados de la leche. En otras palabras, no todas las personas que tienen no persistencia de la lactasa son intolerantes a la lactosa, o por lo menos no en el mismo grado.

GUÍA DE RESPUESTAS

Parte 1: Patrón hereditario de la intolerancia a la lactosa



1. En base a este pedigree, ¿cuáles de los siguientes términos son adecuados para describir la herencia del rasgo de intolerancia a la lactosa (símbolos rellenos)? Marca todas las opciones que correspondan.

- Recesivo** ___ Dominante
 Heredado ___ Ligado al cromosoma X


2. ¿Cuáles de los siguientes términos son adecuados para describir la herencia del rasgo de tolerancia a la lactosa (símbolos vacíos)? Marca todas las opciones que correspondan.

- ___ Recesivo **Dominante**
 Heredado ___ Ligado al cromosoma X

3. Usa los datos del pedigree y los términos incluidos en las preguntas 1 y 2 para elaborar una afirmación sobre el modo en que se hereda la intolerancia a la lactosa. Incluye por lo menos dos evidencias que respalden tu afirmación.

El patrón hereditario de la intolerancia a la lactosa es autosómico recesivo. La evidencia puede incluir:

- El pedigree muestra que dos padres tolerantes a la lactosa pueden tener un hijo (varón o mujer) intolerante a la lactosa, lo que demuestra que el rasgo es recesivo.
- El hecho de que el rasgo se produce en los hombres y las mujeres sugiere que no está ligado al cromosoma X.



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

LECCIÓN
MATERIALES PARA EL DOCENTE

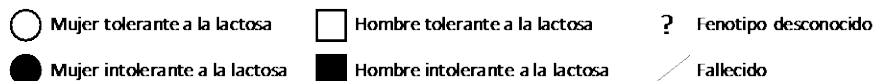
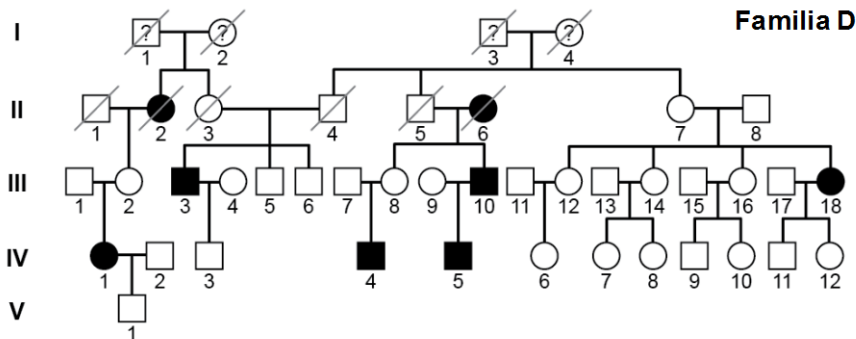
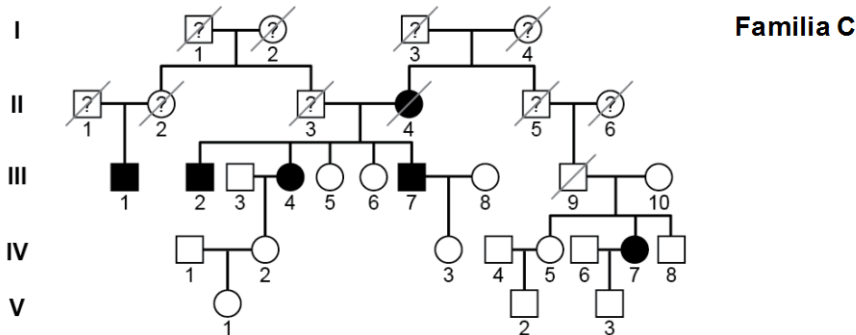
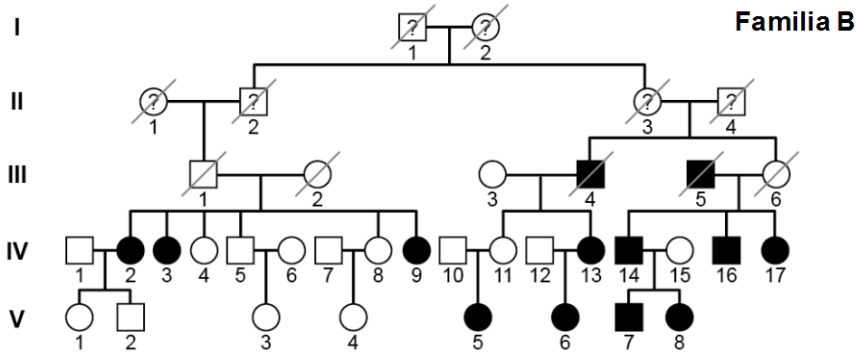
4. *¿Qué tan confiado te sientes en tu afirmación sobre la herencia de la intolerancia a la lactosa? ¿Qué más podrías hacer para aumentar tu confianza en esta afirmación?*

Las respuestas variarán. Es posible que algunos estudiantes no estén muy confiados en su afirmación sobre el patrón de herencia en base a un solo pedigree, y que sugieran analizar más familias.

5. *Estudia a los Individuos 5 y 6 de la Generación III en la Familia A, y a su hijo. Los dos padres tienen tolerancia a la lactosa, pero su hijo es intolerante a la lactosa. ¿Son estos datos congruentes o incongruentes con la afirmación que realizaste en la pregunta 3? Explica tu respuesta.*

Los dos padres son tolerantes a la lactosa, lo que significa que pueden ser homocigotos o heterocigotos para el alelo dominante. La única manera de explicar por qué su hijo es intolerante a la lactosa es que ambos padres sean heterocigotos, y que cada uno de ellos haya transmitido el alelo recesivo al hijo.

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



6. ¿Respaldan los datos presentados en estos pedigreos adicionales tu respuesta a la pregunta 3? Explica tu respuesta.

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

Los estudiantes deberán señalar que los datos en estos pedigreos adicionales son consistentes con la conclusión de que la intolerancia a la lactosa se hereda como un rasgo autosómico recesivo. Hay varios ejemplos de padres tolerantes a la lactosa con descendencia intolerante a la lactosa.

7. En base a tu afirmación, ¿qué símbolos usarías para representar el genotipo de una persona tolerante a la lactosa? **LL** o **LI** ¿Y para representar a alguien intolerante a la lactosa? **II**

Las respuestas de los estudiantes variarán según cómo decidan designar a los alelos. En este ejemplo, usamos la letra "L" en mayúscula para la tolerancia a la lactosa y la letra "l" en minúscula para la intolerancia a la lactosa.

8. En base a tu afirmación, ¿cuál es el genotipo del Individuo 3, Generación IV de la Familia C? Explica tu respuesta.

El Individuo 3, Generación IV de la Familia C es tolerante a la lactosa, lo que significa que puede ser heterocigota (**LI**) u homocigota (**LL**) para el alelo de tolerancia a la lactosa. Su padre es intolerante a la lactosa, lo que significa que tiene dos alelos recesivos para la intolerancia a la lactosa (el genotipo del padre es **II**). Por consiguiente, el Individuo 3 debe haber heredado uno de esos dos alelos. Esto significa que es heterocigota, dado que tiene un alelo de tolerancia a la lactosa y un alelo de intolerancia a la lactosa.

9. En base a tu afirmación, ¿cuál es el genotipo del padre del Individuo 4, Generación IV de la Familia D? Explica tu respuesta.

El padre del Individuo 4 en la Familia D es heterocigoto; su genotipo es **LI**. Sabemos esto porque el Individuo 4 es intolerante a la lactosa y, por ende, debe ser homocigoto recesivo (**II**). El Individuo 4 recibió un alelo recesivo de cada padre, quienes deben ser heterocigotos porque ninguno de ellos es intolerante a la lactosa.

10. Los individuos 8 y 9, Generación IV de la Familia B son hermanas. En base a tus afirmaciones sobre la herencia de este rasgo, ¿cuáles son los posibles genotipos de?:

el Individuo 9 **Homocigoto recesivo (II)**

el Individuo 8 **Podría ser heterocigoto (LI) u homocigoto dominante (LL)**

los padres de los Individuos 8 y 9 **Ambos son heterocigotos (LI)**

11. El Individuo 4, Generación IV de la Familia B es la hermana de los Individuos 8 y 9 de la pregunta anterior. ¿Cuál es la probabilidad de que el Individuo 4 sea homocigota? **1/3** ¿Y heterocigota? **2/3**

Dado que ambos padres son heterocigotos (**LI**), cada hijo tiene una probabilidad de $1/4$ de ser **LL**, una probabilidad de $1/2$ de ser **LI** y una probabilidad de $1/4$ de ser **II**. Sin embargo, en el caso de esta persona, sabemos que ella no puede ser homocigota recesiva (**II**) porque es tolerante a la lactosa (lo que significa que solo puede ser **LI** o **LL**, o en términos numéricos $LI + LL = 1$). Dado que la probabilidad de ser **LI** es el doble de la probabilidad de ser **LL** en este caso (ver la explicación anterior), su probabilidad de ser heterocigota (**LI**) debe ser $2/3$ mientras que su probabilidad de ser homocigota (**LL**) debe ser $1/3$. En términos numéricos: $LI + LL = 1 = 2/3 + 1/3$

Parte 2. Encontrando la mutación responsable

1. Estudia las tablas 1 y 2. Completa el fenotipo (ej., tolerante a la lactosa o intolerante a la lactosa) de cada persona en la segunda columna de la tabla. (Tendrás que analizar los pedigreos de la Parte 1 para completar este paso).
2. Identifica y encierra en un círculo todos los nucleótidos que difieran en al menos dos secuencias de cada tabla.

Tabla 1

Individuo	Fenotipo	Secuencia 1*
A IV-3	Tolerante a la lactosa	Copia 1, Cromosoma 2: TAAGATAATGTAGTCCCTGG Copia 2, Cromosoma 2: TAAGATAATGTAGTCCCTGG
B IV-4	Tolerante a la lactosa	Copia 1, Cromosoma 2: TAAGATAATGTAGTCCCTGG Copia 2, Cromosoma 2: TAAGATAATGTAGTCCCTGG
B IV-8	Tolerante a la lactosa	Copia 1, Cromosoma 2: TAAGATAATGTAGTCCCTGG Copia 2, Cromosoma 2: TAAGATAATGTAGCCCTGG
B IV-9	Intolerante a la lactosa	Copia 1, Cromosoma 2: TAAGATAATGTAGCCCTGG Copia 2, Cromosoma 2: TAAGATAATGTAGCCCTGG
C IV-3	Tolerante a la lactosa	Copia 1, Cromosoma 2: TAAGATAATGTAGTCCCTGG Copia 2, Cromosoma 2: TAAGATAATGTAGCCCTGG
D IV-4	Intolerante a la lactosa	Copia 1, Cromosoma 2: TAAGATAATGTAGCCCTGG Copia 2, Cromosoma 2: TAAGATAATGTAGCCCTGG

*La secuencia 1 es una secuencia de nucleótidos que corresponde a los nucleótidos 19923-13902 arriba del inicio del gen de la lactasa.

Tabla 2

Individuo	Fenotipo	Secuencia 2*
A IV-3	Tolerante a la lactosa	Copia 1, Cromosoma 2: ATAAAGGACACTCTTGACAA Copia 2, Cromosoma 2: ATAAAGGACACTCTTGACAA
B IV-4	Tolerante a la lactosa	Copia 1, Cromosoma 2: ATAAAGGACACTCTTGACAA Copia 2, Cromosoma 2: ATAAAGGACACTCTTGACAA
B IV-8	Tolerante a la lactosa	Copia 1, Cromosoma 2: ATAAAGGACACTCTTGACAA Copia 2, Cromosoma 2: ATAAAGGACGCTCTTGACAA
B IV-9	Intolerante a la lactosa	Copia 1, Cromosoma 2: ATAAAGGACGCTCTTGACAA Copia 2, Cromosoma 2: ATAAAGGACGCTCTTGACAA
C IV-3	Tolerante a la lactosa	Copia 1, Cromosoma 2: ATAAAGGACACTCTTGACAA Copia 2, Cromosoma 2: ATAAAGGACACTCTTGACAA
D IV-4	Intolerante a la lactosa	Copia 1, Cromosoma 2: ATAAAGGACACTCTTGACAA Copia 2, Cromosoma 2: ATAAAGGACACTCTTGACAA

*La secuencia 2 es una secuencia de nucleótidos que corresponde a los nucleótidos 30192-30173 arriba del inicio del gen de la lactasa.

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

3. Imagina que eres el investigador que descubrió estas variaciones y estás escribiéndole a un colega para describirle lo que encontraste.

a. ¿Cómo describirías las variaciones que encontraste en la Secuencia #1?

Un ejemplo de respuesta es: encontré que el nucleótido 14 en la Secuencia 1 puede ser una timina o una citosina.

b. ¿Cómo describirías las variaciones que encontraste en la Secuencia #2?

Un ejemplo de respuesta es: encontré que el nucleótido 10 en la Secuencia 2 puede ser una adenina o una guanina.

4. En base a las secuencias que analizaste, ¿qué variación está asociada con la tolerancia a la lactosa (persistencia de la lactasa)? Respaldar tu afirmación con por lo menos tres evidencias.

La presencia de una timina en lugar de una citosina en la posición 14 de la Secuencia 1 está asociada con la tolerancia a la lactosa. La evidencia incluye:


- Todas las personas tolerantes a la lactosa tienen al menos una copia de la secuencia con la T en lugar de la C en la posición 14.
- Ninguna de las personas intolerantes a la lactosa tiene una T en la posición 14 de la Secuencia 1.
- Las personas solamente necesitan una copia de la variante T para ser tolerantes a la lactosa, lo que coincide con un rasgo dominante.
- Ninguna de las variantes de la Secuencia 2 se encuentra de manera consistente en todas las personas tolerantes o intolerantes a la lactosa.

5. ¿Es necesario que la variación asociada con la tolerancia a la lactosa (persistencia de la lactasa) esté en un solo cromosoma, o debe estar presente en ambos cromosomas para que las personas presenten el rasgo? Explica tu respuesta.

Es suficiente encontrar la variación en un solo cromosoma, lo que es consistente con el hecho de que la tolerancia a la lactosa tiene un patrón de herencia dominante.

6. A partir de los pedigríes y de las secuencias de ADN, ¿qué puedes decir acerca de cómo se heredó la variación asociada con la tolerancia a la lactosa en el caso de los Individuos B IV-4 y B IV-9?

Sabemos que el Individuo B IV-4 debe haber heredado dos alelos asociados con la tolerancia a la lactosa; es decir, es homocigota para los alelos de tolerancia a la lactosa. Otra manera de decir esto es que esta persona heredó un cromosoma con una T en la posición 14 de la Secuencia 1 de su mamá y otro de su papá. Por otro lado, el Individuo B IV-9 heredó dos cromosomas con una C en la posición 14 de la Secuencia 1, que es el alelo asociado con la intolerancia a la lactosa. El Individuo B IV-9 es homocigoto para los alelos recesivos de intolerancia a la lactosa.



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

LECCIÓN
MATERIALES PARA EL DOCENTE

7. La mutación asociada con la tolerancia a la lactosa mantiene el gen de la lactasa activado en los adultos. En base a las secuencias de ADN y del pedigree, ¿qué puedes inferir sobre la regulación del gen de la lactasa en el Individuo A IV-3? Explica tu respuesta.

El Individuo A IV-3 es tolerante a la lactosa, según el pedigree. Esta persona tiene dos copias de la variante T en la posición 14 de la Secuencia 1 (Tabla 1), lo que está asociado con la tolerancia a la lactosa. Podemos inferir que en esta persona el gen de la lactasa continúa estando activo durante la adultez.

REFERENCIAS

Enattah, N. S., *et al.* 2002. Identification of a variant associated with adult-type hypolactasia. *Nature Genetics* 30:233-237.

Sahi, T. 2001. Genetics and epidemiology of adult-type hypolactasia with emphasis on the situation in Europe. *Scandinavian Journal of Nutrition* 45:161-162.

Ingram C.J.E., *et al.* 2009. Lactose digestion and the evolutionary genetics of lactase persistence. *Human Genetics* 124: 579.

AUTORES

Escrito (original en inglés) por Paul Strode, PhD, Fairview High School y Laura Bonetta, PhD, HHMI

Editado por Susan Dodge

Revisado por Paul Beardsley, PhD

Evaluado por Donald R. Kirkpatrick, Marion High School; Ellen Perry, Connetquot High School; Jack Saffer, Central Islip High School; Jen Stites, John Hancock College Prep High School; Jennifer Walters, Corona del Mar High School; Karin Marcotullio, Ballston Spa High School; Linda Ciota, St. John the Baptist; Mary Wuerth, Tamalpais High School; Sarah Freilich, Kehillah Jewish High School; Valerie May, Woodstock Academy

DESCIFRANDO UN PEDIGREE

SÍMBOLOS

Los círculos indican sujetos femeninos.

Un símbolo vacío representa a una persona que no presenta el rasgo.

Este símbolo representa a una mujer que no presenta el rasgo.

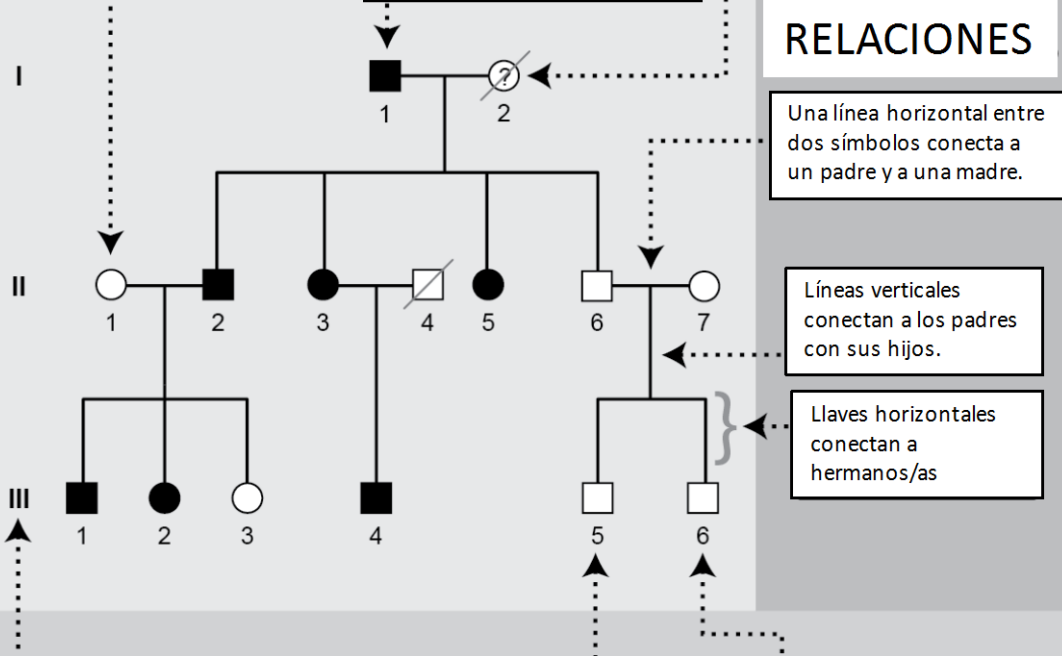
Los cuadrados indican sujetos masculinos.

Un símbolo lleno representa a una persona que presenta el rasgo.

Este símbolo representa a un hombre que presenta el rasgo.

Un signo de interrogación indica que no se conoce si la persona presenta o no el rasgo.

Una línea diagonal indica que la persona está fallecida.



RELACIONES

Una línea horizontal entre dos símbolos conecta a un padre y a una madre.

Líneas verticales conectan a los padres con sus hijos.

Llaves horizontales conectan a hermanos/as

Numerales Romanos (I, II, III,...) representan generaciones.

Numerales Arábigos (1, 2, 3,...) identifican a cada persona en una generación.

Individuos en pedigrees pueden ser identificados en base a su número de generación seguido por un número individual.

Por ejemplo, este individuo es III-6, o el sexto individuo de la tercera generación en esta familia.

NÚMEROS