

PEDIGREES Y HERENCIA DE LA INTOLERANCIA A LA LACTOSA

INTRODUCCIÓN

Un rasgo que caracteriza a los mamíferos es que las madres producen leche para sus bebés mediante un proceso que se denomina lactancia. La “leche materna” está llena de las proteínas, grasas y carbohidratos que apoyan el crecimiento y el desarrollo del bebé. El principal carbohidrato presente en la leche es el azúcar lactosa, que es un disacárido.

Los mamíferos bebés producen la enzima lactasa en el intestino delgado, que descompone la lactosa en glucosa y galactosa. Estos azúcares simples, o monosacáridos, se absorben fácilmente en el intestino delgado y llegan al torrente sanguíneo. La sangre distribuye los azúcares por todo el cuerpo para brindar a las células una fuente de energía.

Alrededor de la edad en que los niños dejan de beber leche materna, la mayoría de ellos también dejan de producir lactasa. Si una persona bebe leche y no produce lactasa, la lactosa no digerida pasa del intestino delgado al intestino grueso, donde la lactosa es digerida por bacterias. Cuando esto ocurre, una persona puede experimentar dolor abdominal, distensión abdominal, flatulencias y diarrea. Las personas que experimentan estos síntomas son **intolerantes a la lactosa**.

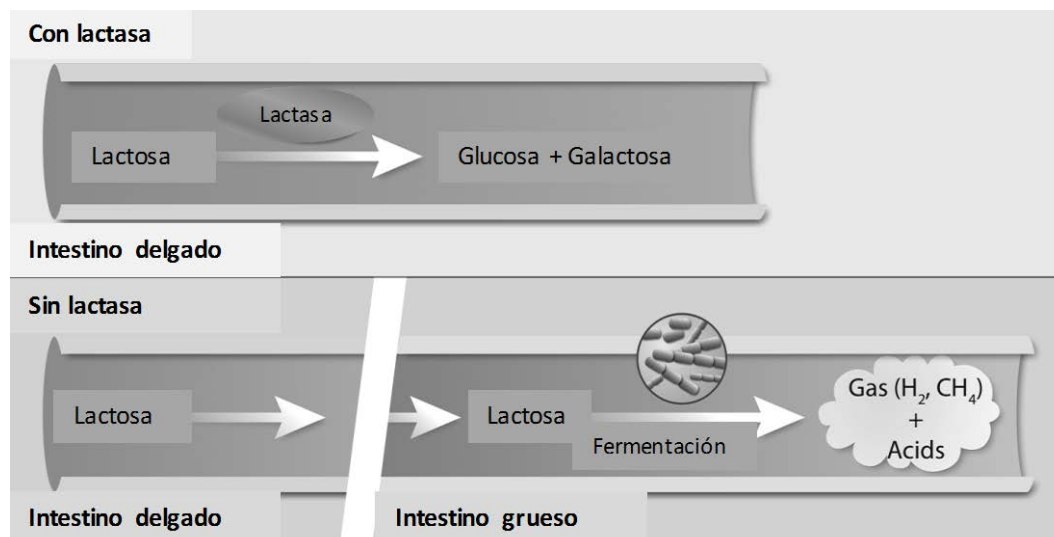


Figura 1. Si se produce lactasa, la lactosa presente en la leche es digerida y forma glucosa y galactosa en el intestino delgado. Si no se produce lactasa, la lactosa no digerida pasa del intestino delgado al intestino grueso, donde la digieren las bacterias mediante un proceso de fermentación. Ese proceso deriva en la producción de diversos gases y ácidos que producen molestias.

Solo una minoría de los adultos humanos (un 35 % de la población humana mundial) continúa produciendo lactasa en la adultez. Estas personas tienen **persistencia de la lactasa**, lo que significa que la producción de

lactasa persiste luego de la infancia. (Además, por lo general, son **tolerantes a la lactosa**, lo que significa que no tienen problemas cuando consumen leche).

Estudios genéticos sugieren que la tolerancia a la lactosa surgió entre las poblaciones de seres humanos en los últimos 7,000 a 9,000 años. Esto también coincide con el momento en que los seres humanos comenzaron a domesticar animales como vacas, cabras y camellos, y comenzaron a beber su leche.

En la película *¿Tienes lactasa? La co-evolución de genes y cultura*, se muestra la evolución de la tolerancia a la lactosa. También se describe el modo en que los investigadores analizaron los pedigreos de varias familias finlandesas para identificar los cambios en el ADN, o mutaciones, responsables de este rasgo.

En esta actividad, analizarás algunos de estos pedigreos para determinar cómo se hereda el rasgo de tolerancia a la lactosa. Posteriormente, analizarás las secuencias de ADN para identificar las mutaciones asociadas con este rasgo.

PROCEDIMIENTO

Parte 1: Patrón hereditario de la intolerancia a la lactosa

Para determinar cómo se hereda la tolerancia/intolerancia a la lactosa, los investigadores examinaron nueve familias finlandesas a lo largo de cinco generaciones. A continuación se muestra uno de esos pedigreos. Observa el pedigree y responde las siguientes preguntas. (Para un repaso sobre cómo interpretar pedigreos, consulta el Apéndice A en la última página de este documento).

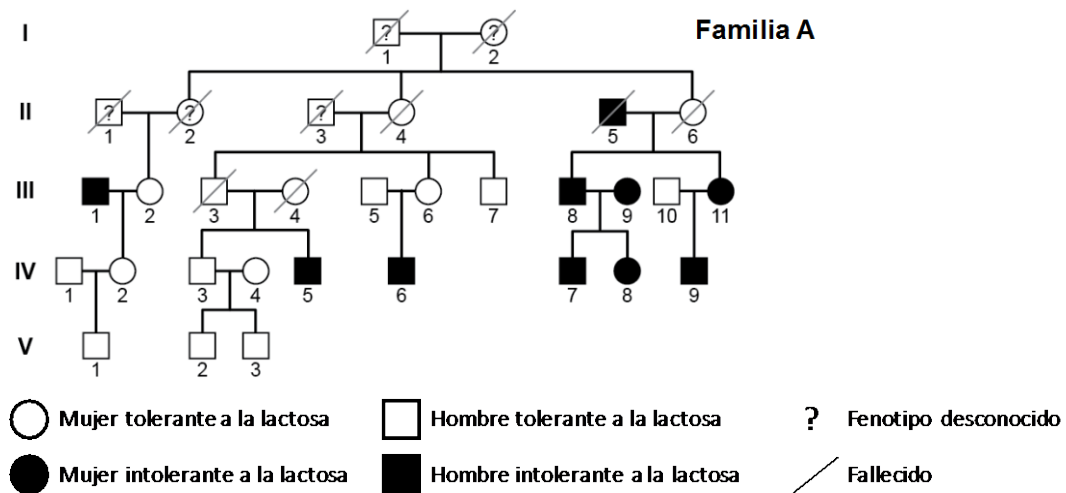


Figura 2. Pedigree de la Familia A. (Adaptado de Enattah, N. S., et al. 2002 *Nature Genetics* 30: 233-237).

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.

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?

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.

Ahora examinarás tres pedigrees adicionales del estudio finlandés.

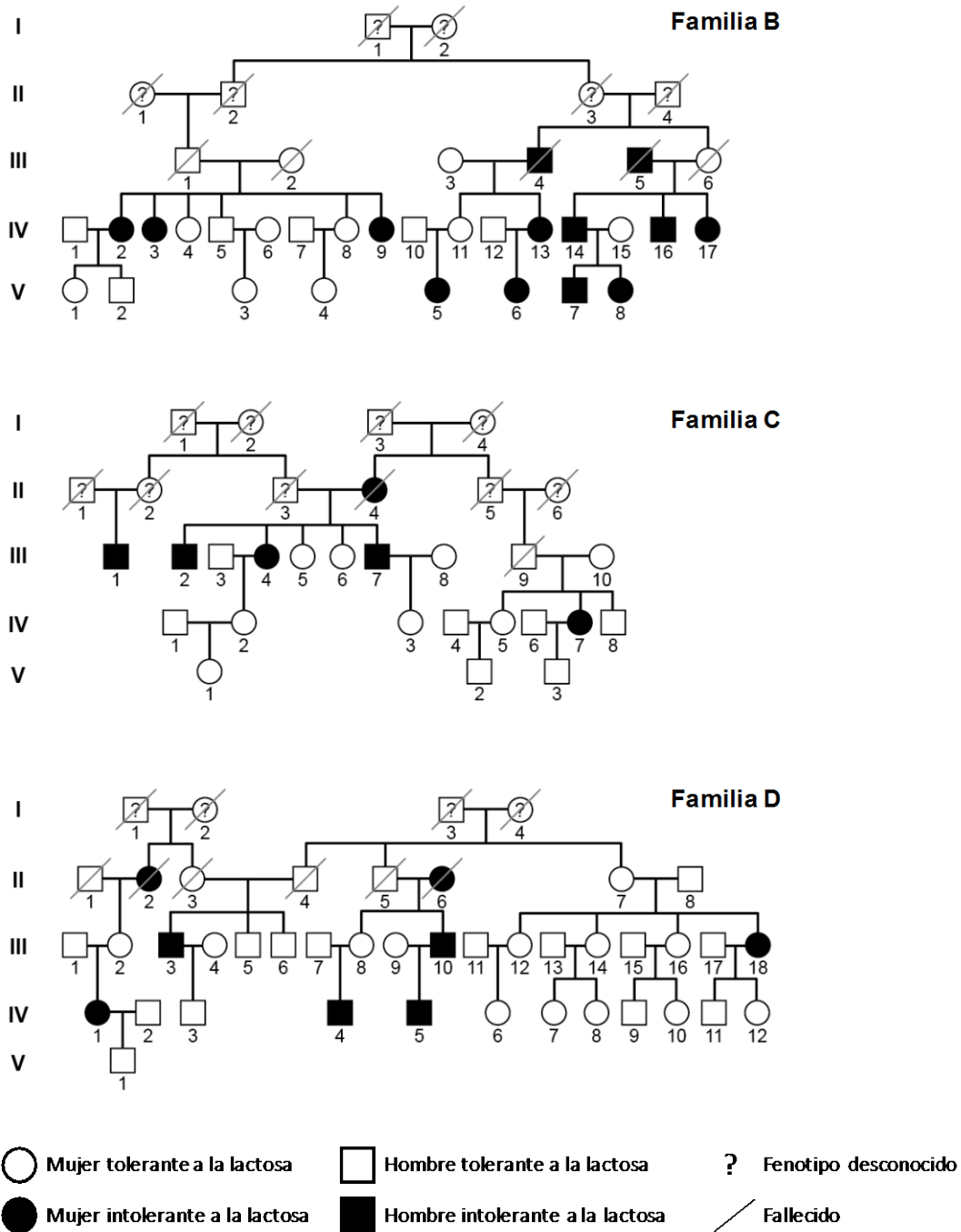


Figura 3. Pedigrees de las Familias B, C y D. (Adaptado de Enattah, N. S., et al. 2002 *Nature Genetics* 30: 233-237).

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

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

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

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?:

- a. el Individuo 9 _____
- b. el Individuo 8 _____
- c. los padres de los Individuos 8 y 9 _____

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? _____ ¿Y heterocigota? _____

Parte 2. Encontrando la mutación responsable

En la película *¿Tienes lactasa? La co-evolución de genes y cultura*, aprendiste que los investigadores no encontraron ningún cambio en la secuencia de ADN, o mutación, en la región codificante del gen de la lactasa que estuviera asociado con la tolerancia/intolerancia a la lactosa. Este hallazgo sugirió que el cambio genético responsable de si una persona es tolerante o intolerante a la lactosa no se encuentra en la región codificante del gen.

¿Podría el cambio encontrarse en una región de ADN que regula el gen? Los genes son controlados, o se activan/desactivan, gracias a elementos genéticos llamados reguladores o interruptores. Cuando el interruptor de la lactasa activa el gen de la lactasa, se produce la enzima lactasa. En los bebés, el gen de la lactasa está activado. Pero cuando los bebés crecen y se vuelven adultos, el interruptor desactiva el gen de la lactasa en la mayoría de las personas. En una minoría de los adultos, una mutación en el interruptor de la lactasa impide la desactivación del gen. Estos adultos son tolerantes a la lactosa.

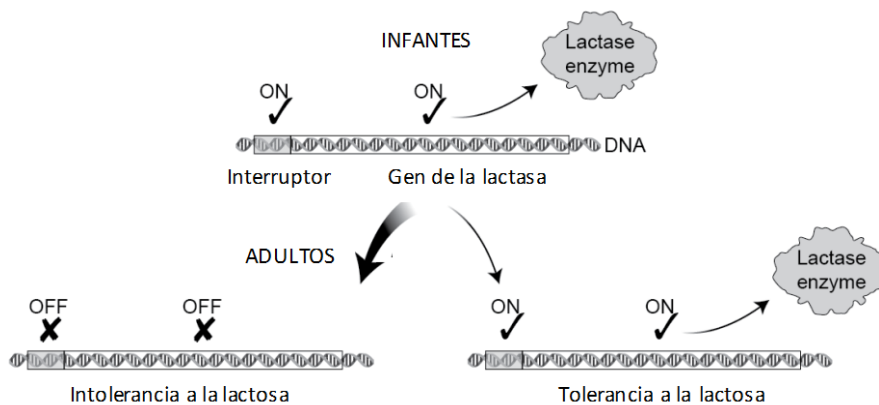


Figura 4. El interruptor genético que regula la expresión del gen de la lactasa está activo en los bebés (infantes), pero no en la mayoría de los adultos (flecha de la izquierda). Las personas que son tolerantes a la lactosa (o que tienen persistencia de la lactasa) tienen una mutación en el interruptor de la lactasa que mantiene el gen activo durante la adultez.

Para encontrar la mutación que mantiene activo el gen de la lactasa, los investigadores analizaron la secuencia de ADN del interruptor de la lactasa en varias personas. Encontraron muchas diferencias. Por ejemplo, en una posición en particular de la secuencia, algunas personas tienen un nucleótido de adenina (A) y otros un nucleótido de timina (T).

La mayoría de las diferencias en la secuencia de ADN no tienen efecto alguno en la producción de lactasa. Para detectar los cambios en el ADN que están asociados con la tolerancia a la lactosa, los investigadores buscaron las variaciones que se encuentran de manera consistente en las personas con tolerancia a la lactosa, pero no en las personas intolerantes a la lactosa, y viceversa.

Ahora, tú harás lo mismo.

En las Tablas 1 y 2, se muestran secuencias de ADN de dos regiones cortas de ADN en el cromosoma 2. Debido a que cada persona tiene dos copias del cromosoma 2 (una de cada padre), cada tabla incluye dos secuencias de ADN por persona. A las personas se las identifica por número de generación y número de individuo. Por ejemplo, el Individuo B IV-4 es el Individuo 4, Generación IV de la Familia B.

Tabla 1. Secuencia de ADN #1 en personas tolerantes e intolerantes a la lactosa

Individuo	Fenotipo	Secuencia 1*
A IV-3		<i>Copia 1, Cromosoma 2:</i> TAAGATAATGTAGTCCCTGG <i>Copia 2, Cromosoma 2:</i> TAAGATAATGTAGTCCCTGG
B IV-4		<i>Copia 1, Cromosoma 2:</i> TAAGATAATGTAGTCCCTGG <i>Copia 2, Cromosoma 2:</i> TAAGATAATGTAGTCCCTGG
B IV-8		<i>Copia 1, Cromosoma 2:</i> TAAGATAATGTAGTCCCTGG <i>Copia 2, Cromosoma 2:</i> TAAGATAATGTAGCCCCTGG
B IV-9		<i>Copia 1, Cromosoma 2:</i> TAAGATAATGTAGCCCCTGG <i>Copia 2, Cromosoma 2:</i> TAAGATAATGTAGCCCCTGG
C IV-3		<i>Copia 1, Cromosoma 2:</i> TAAGATAATGTAGTCCCTGG <i>Copia 2, Cromosoma 2:</i> TAAGATAATGTAGCCCCTGG
D IV-4		<i>Copia 1, Cromosoma 2:</i> TAAGATAATGTAGCCCCTGG <i>Copia 2, Cromosoma 2:</i> TAAGATAATGTAGCCCCTGG

* 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. Secuencia de ADN #2 en personas tolerantes e intolerantes a la lactosa

Individuo	Fenotipo	Secuencia 2*
A IV-3		<i>Copia 1, Cromosoma 2:</i> ATAAAGGACACTCTTGACAA <i>Copia 2, Cromosoma 2:</i> ATAAAGGACACTCTTGACAA
B IV-4		<i>Copia 1, Cromosoma 2:</i> ATAAAGGACACTCTTGACAA <i>Copia 2, Cromosoma 2:</i> ATAAAGGACACTCTTGACAA
B IV-8		<i>Copia 1, Cromosoma 2:</i> ATAAAGGACACTCTTGACAA <i>Copia 2, Cromosoma 2:</i> ATAAAGGACGCTCTTGACAA
B IV-9		<i>Copia 1, Cromosoma 2:</i> ATAAAGGACGCTCTTGACAA <i>Copia 2, Cromosoma 2:</i> ATAAAGGACGCTCTTGACAA
C IV-3		<i>Copia 1, Cromosoma 2:</i> ATAAAGGACACTCTTGACAA <i>Copia 2, Cromosoma 2:</i> ATAAAGGACACTCTTGACAA
D IV-4		<i>Copia 1, Cromosoma 2:</i> ATAAAGGACACTCTTGACAA <i>Copia 2, Cromosoma 2:</i> ATAAAGGACACTCTTGACAA

¿Tienes lactasa?

La co-evolución de genes y cultura

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

1. Estudia las dos tablas anteriores. 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 pedigrées 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 en cada tabla.

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?

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

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

¿Tienes lactasa?

La co-evolución de genes y cultura



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.

6. A partir de los pedigrees 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?

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.

APÉNDICE A. INTERPRETANDO PEDIGREES

Un pedigree es una herramienta para ilustrar la manera en que se hereda un rasgo de una generación a la siguiente. A continuación, se presenta un pedigree que incluye tres generaciones de una familia extendida.

