



INTOLERANCIA A LA LACTOSA

Guía para el estudiante

MATERIAL ORIGINAL DE



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**.

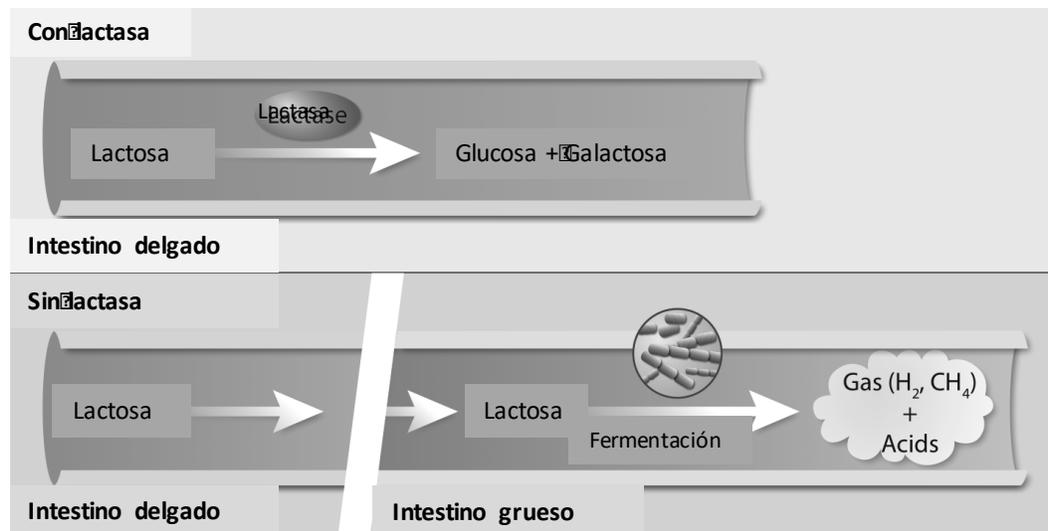


Figura 1. Si se produce lactasa, la lactosa presente en la leche es digerida y forma glucosa y galactosa en el intestino delgado. Si no se produce lactasa, la lactosa no digerida pasa del intestino delgado al intestino grueso, donde la digieren las bacterias mediante un proceso de fermentación. Ese proceso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

❖ FOCALIZACIÓN

¿La intolerancia a la Lactosa es un rasgo autosómico recesivo o dominante o una mutación?

Yo creo que

Porque

❖ EXPLORACIÓN

Observe 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 pedigrées de varias familias finlandesas para identificar los cambios en el ADN, o mutaciones, responsables de este rasgo.

❖ APLICACIÓN Y ANÁLISIS

En esta actividad, analizarás algunos de estos pedigrées 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.

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 pedigrées. Observa el pedigrée y responde las siguientes preguntas. (Para un repaso sobre cómo interpretar pedigrées, consulta el apéndice A en la última página de este documento).

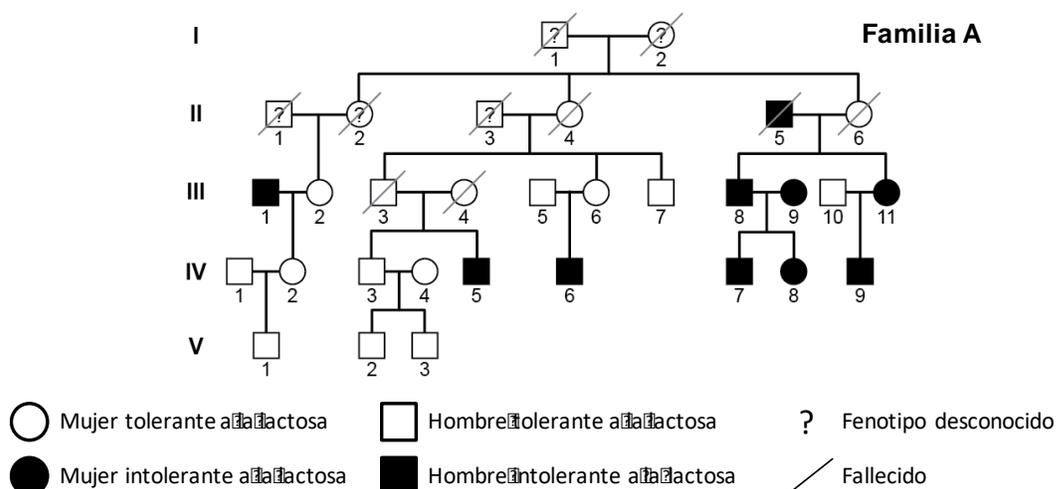


Figura 2. Pedigrée de la Familia A. (Adaptado de Enattah, N. S., et al. 2002 *Nature Genetics* 30: 233-237).

1. En base a este pedigrée, ¿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
 Autosómico Ligado al sexo

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

___ Autosómico ___ Ligado al sexo

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.



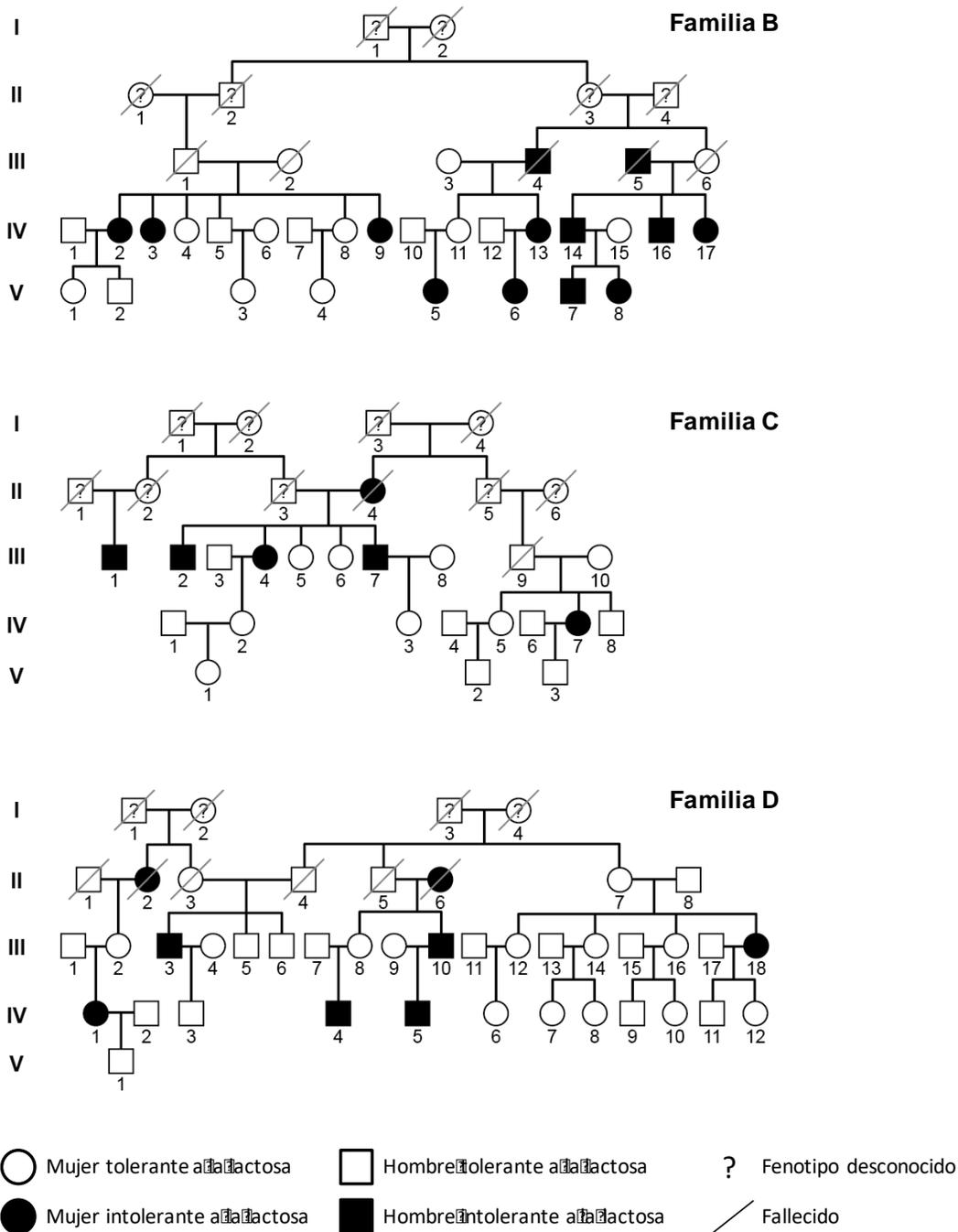


Figura 3. Pedigrees de las Familias B, C y D. (Adaptado de Enattah, N. S., et al. 2002 *Nature Genetics* 30: 233-237).

6. ¿Respaldan los datos presentados en estos pedigrees 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.

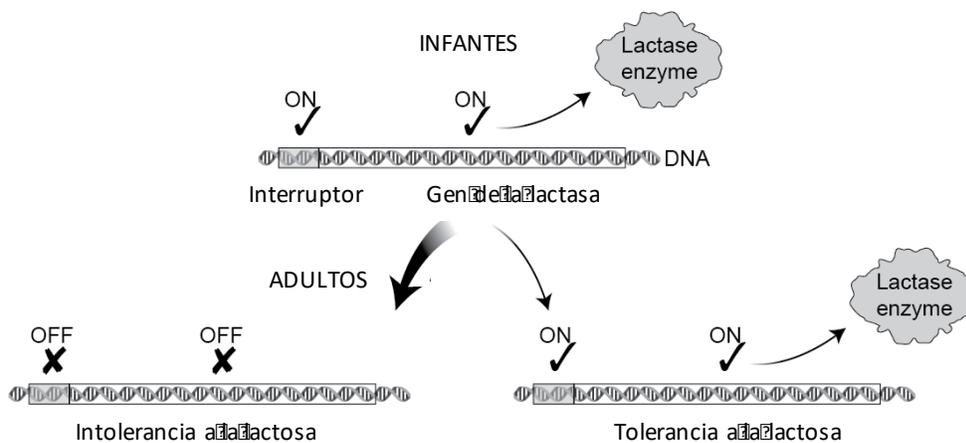


Figura 4. El interruptor genético que regula la expresión del gen de la lactasa está activo en los bebés (infantes), pero no en la mayoría de los adultos (flecha de la izquierda). Las personas que son tolerantes a la lactosa (o que tienen persistencia de la lactasa) tienen una mutación en el interruptor 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: ATAAAGGACACTCTTGACAA</i> <i>Copia 2, Cromosoma 2: ATAAAGGACACTCTTGACAA</i>
B IV-4		<i>Copia 1, Cromosoma 2: ATAAAGGACACTCTTGACAA</i> <i>Copia 2, Cromosoma 2: ATAAAGGACACTCTTGACAA</i>
B IV-8		<i>Copia 1, Cromosoma 2: ATAAAGGACACTCTTGACAA</i> <i>Copia 2, Cromosoma 2: ATAAAGGACGCTCTTGACAA</i>
B IV-9		<i>Copia 1, Cromosoma 2: ATAAAGGACGCTCTTGACAA</i> <i>Copia 2, Cromosoma 2: ATAAAGGACGCTCTTGACAA</i>
C IV-3		<i>Copia 1, Cromosoma 2: ATAAAGGACACTCTTGACAA</i> <i>Copia 2, Cromosoma 2: ATAAAGGACACTCTTGACAA</i>
D IV-4		<i>Copia 1, Cromosoma 2: ATAAAGGACACTCTTGACAA</i> <i>Copia 2, Cromosoma 2: ATAAAGGACACTCTTGACAA</i>

* 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 pedigrees 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.

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.



❖ REFLEXIÓN Y EVALUACIÓN

¿La intolerancia a la Lactosa es un rasgo autosómico recesivo dominante? ¿Coincidió su predicción realizada? Explique cuál fue el razonamiento que utilizó para realizar su inferencia.

Indique 3 conclusiones a las que pudo llegar luego de realizar la guía.

❖ 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 USA 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

Adaptación Chile: Karin González Allende, Profesora de Biología y Cs. Naturales. Académica DEP, Facultad de Filosofía y Humanidades, U Chile.

Colaboración y edición Ma. Fernanda Álvarez, Profesora de Biología y Cs. Naturales, Asesora Pedagógica BNI.

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.

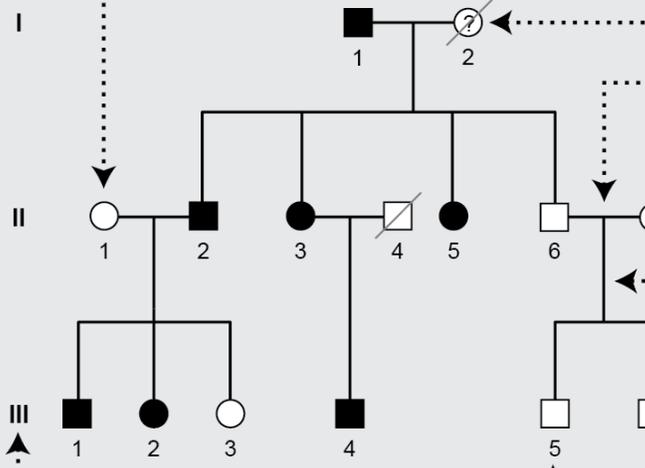
DESCIFRANDO UN PEDIGREE

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

Individuos en pedrees pueden ser identificados en base a su número de generación seguido por un número individual.
Por ejemplo, este individuo es III-6, el sexto individuo de la tercera generación en esta familia.

NÚMEROS