

Anexo Mendel a la carta (Nº11)

El ADN y la genética forense

1.- El Perfil de ADN o CODIS (COMbined DNA Index System = Sistema indexado de combinaciones de ADN)

El CODIS es un conjunto de locus (genes) situados en diferentes cromosomas del genoma humano que se caracterizan por tener secuencias STR (Short Tandem Repeat): lugares específicos localizados del genoma humano donde se repite una corta secuencia varias veces seguidas. Por ejemplo, ...ACTAACTAACTAACTAACTAACTAA... En este caso la secuencia ACTA se repite 6 veces seguidas. El número de repeticiones en esos lugares es variable; pueden ser 6,7,12,15,.. veces (son locus o genes polimórficos) y, en ocasiones entre una repetición y la siguiente se intercalan algunas bases extra o la secuencia a repetir no es completa, por lo que podríamos decir que tiene 5,6 repeticiones o 12,7 repeticiones o cualquier otro número con decimales. Estas secuencias forman parte del denominado genoma no codificante repetitivo.

Estos genes aparentemente no tienen significado biológico alguno, pero están ahí, en todos los seres humanos y nos van a servir para su identificación personal y van a ser de gran utilidad para la medicina forense. La identificación y descripción de 13 de esos “genes” constituyen lo que llamamos el Perfil genético o huella genética o CODIS.

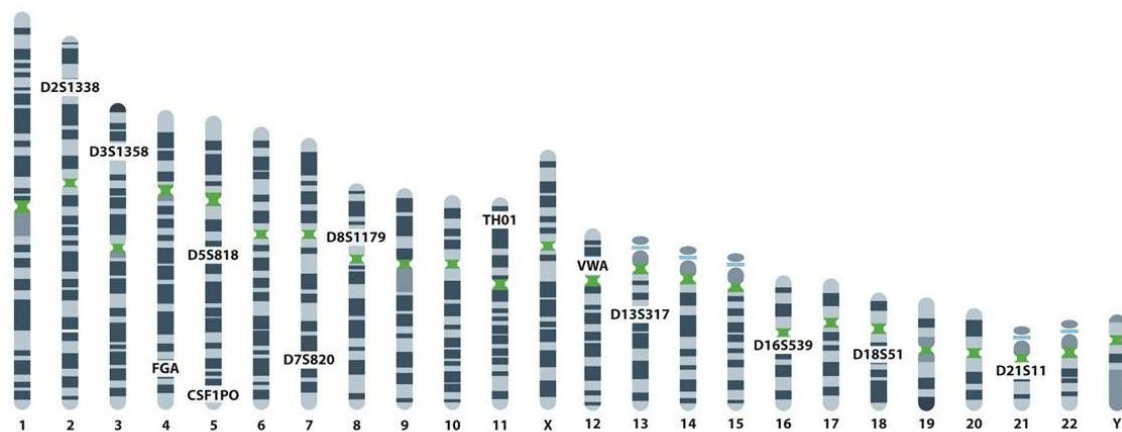


Figure 21.4 Introduction to Genetics (© Garland Science 2012)

La figura muestra el nombre y la posición que ocupan esas secuencias en los cromosomas humanos.

Por ejemplo el locus o gen STR “D3S1358”: repite su secuencia entre 12 y 20 veces. Por tanto se puede decir que tiene 9 alelos distintos: 12,13,14,15,16,17,18,19 y 20 (9 polimorfismos). Una persona, por tanto, puede tener para ese gen, el genotipo (12, 12), ó (12,17), ó (14,19), ó cualquiera de las combinaciones de 2 números entre los 9 posibles para ese gen (45 posibles en este caso), ya que, como sabes, tenemos 2 cromosomas de cada uno de los 23, ya que

nuestras células son diploides (un lote de 23 lo recibimos del padre y el otro lote, también de 23 de la madre).

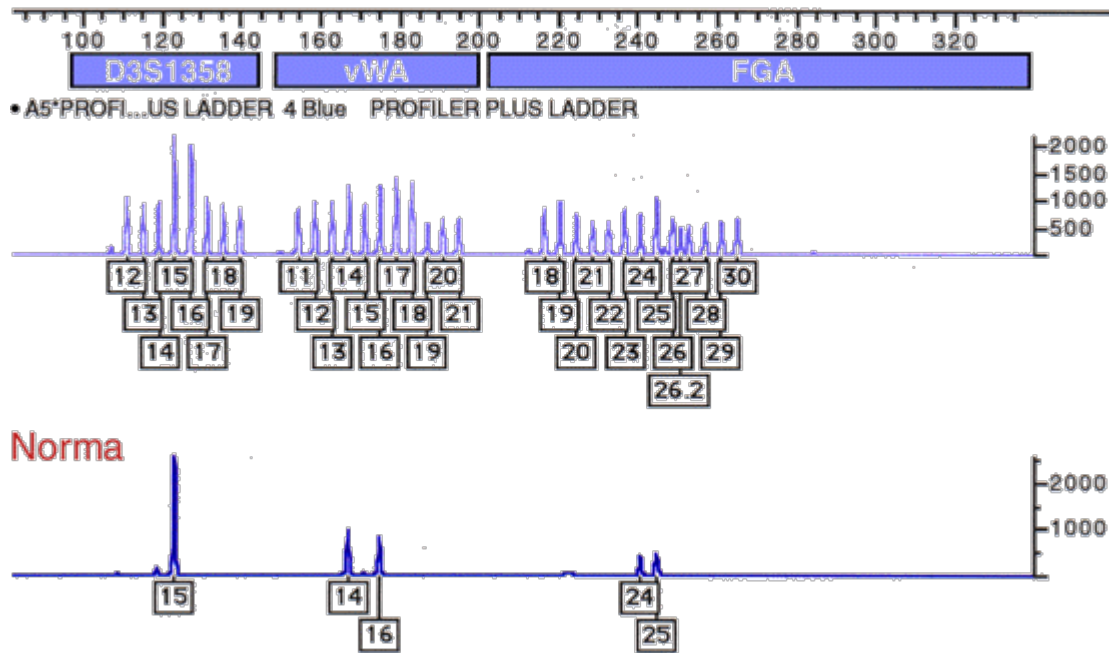
Siguiendo con el ejemplo anterior, los genotipos posibles para ese locus serían $n(n+1)/2$; siendo “ n ” el número de alelos diferentes ($n=9$). De este modo , si los alelos son igualmente probables en la población, cada 45 personas encontraríamos otra con el mismo genotipo para ese gen.

Consideramos ahora otro locus, Por ejemplo: “D2D1338”: repite su secuencia de 15 a 28 veces. Tiene, por tanto, 14 alelos (14,15,16,.....28), y 105 genotipos diferentes. Como este gen es independiente del anterior por encontrarse en cromosomas distintos, los respectivos genotipos son independientes: cada genotipo del primer locus podría ir acompañado de cualquiera de los genotipos del segundo locus; por lo que el nº de genotipos posibles para los dos genes sería igual a $45 \times 105 = 4.725$ combinaciones genotípicas diferentes que, en las mismas condiciones señaladas en el apartado anterior de igualdad de probabilidad de alelos, significaría que cada 2 personas coincidirían en sus genotipos de cada 4726. Dicho de otra manera la probabilidad de encontrarnos con 2 personas al azar con el mismo genotipo sería: $(1/4725) \times 100 = 0,02\%$

Al aumentar el número de genes (locus) considerados, disminuye en progresión geométrica la posibilidad de coincidencia genotípica y si consideramos la totalidad de los genes del CODIS (los 13 señalados) o los 16 que realiza la policía científica española, se puede decir que si dos personas del mundo coinciden en todos ellos es más probable que sean gemelos monovitelinos que coincidan por azar.

El resultado del perfil genético de una persona podría ser (columna derecha):

| Fuente de la muestra: mucosa bucal | | |
|------------------------------------|---------------------------|-----------------------------|
| Nombre: Fulanito de tal | | |
| Locus STR | Rango alelos del locus | Genotipo (alelos presentes) |
| D2S1338 | 15-28 | 17, 21 |
| D3S1358 | 12-19 | 15, 18 |
| TH01 | 4-13,3 | 7, 9'3 |
| D13S317 | 7-15 | 12 |
| D16S539 | 5-15 | 7, 9 |
| D8S1179 | 8-19 | 9, 15 |
| D21S11 | 21-38 | 30, 33,2 |
| D7S820 | 6-15 | 9, 13 |
| CSF1PO | 6-15 | 8, 11 |
| vWA | 11-21 | 17, 21 |
| D18S51 | 7-27 | 13'2, 22 |
| CSF1PO | 6-15 | 7, 9 |
| FGA | 18-30 | 18, 22 |
| Amilogenina | XX, XY (no son locus STR) | XY |



En la parte superior de la imagen puede contemplarse todos los alelos posibles de 3 de los locus del CODIS. El locus "D3S1358" tiene 8 posibles alelos diferentes; el locus "vWA", situado en el cromosoma 12 tiene 11 alelos diferentes y el locus "FGA", situado en el cromosoma 4 tiene 14 alelos diferentes.

En la parte inferior de la imagen se observa un genotipo personal (el de Norma) para estos 3 genes.

Cuestiones:

- 1.- Por qué en "fulanito de tal" aparece sólo el alelo 12 en el locus D13S317?. Lo mismo para el genotipo de Norma en el locus "D3S1358" de la imagen superior?. Razona la respuesta
- 2.- Pueden ser los glóbulos rojos de la sangre humana fuente de muestra para un análisis genético?. Razona la respuesta. ¿Y una muestra de sangre? Razona la respuesta.
- 3.- Por qué una muestra de semen es una fuente para el análisis del perfil genético, si –como sabes- los espermatozoides son células con la mitad de cromosomas? ¿No nos darían sólo uno de los alelos para cada locus?. Razona la respuesta
- 4.- Es posible que dos hermanos/as (del mismo padre y de misma madre) pueden tener genotipos diferentes en todos los locus del CODIS?. Razona la respuesta. ¿Se puede demostrar la condición de hermano de alguna forma? ¿Y de pariente cercano o lejano?

Otros métodos genómicos identificativos

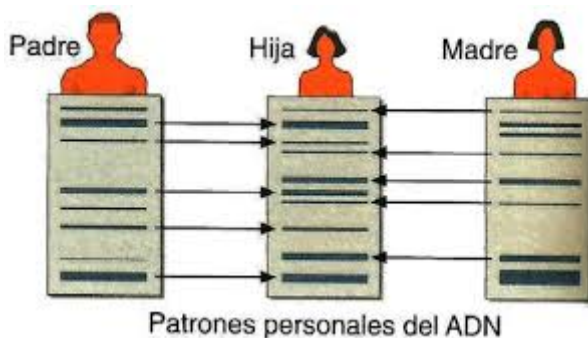
2.-El Código de barras (RFLPs)

En el genoma también existen otro tipos de secuencias repetidas en tándem pero con una mayor longitud. Tienen varias decenas de pares de bases y el número de repeticiones, aunque

variable, también alcanza varias decenas de veces. También se encuentran localizadas en locus específicos del genoma y en muchos lugares del mismo. Se denominan secuencias VNTR (Variable Number Tandem Repeat). Cuando se cortan esas secuencias con enzimas de restricción a un lado y otro de la secuencia, los fragmentos resultantes son más o menos largos en función del número de repeticiones (27 repeticiones, 38 repeticiones, 63 repeticiones,... específicas para cada genoma). Estos fragmentos resultantes pueden ser sometidos a electroforesis y así son separados –por la mayor o menor longitud de esos fragmentos, y por tanto de mayor o menor masa respectivamente- quedando en diferentes posiciones del gel en el que se ejecutó la electroforesis, asemejándose a un código de barras (RFLPs = Restriction Fragment Length Polymorphism o Polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción).

Además de la identificación personal, sirve también para casos de filiación, paternidad y con menos rigor para parentesco.

Si los progenitores tienen 2 genomas cada uno y el hijo tiene un genoma recibido de cada uno de ellos, todas las barras presentes en el hijo deben estar repartidas entre su padre y su madre y si existe, aunque sólo sea una, que no está presente en su madre o padre, alguno de los dos no es progenitor suyo.



Este método requiere que las condiciones de electroforesis sean exactamente iguales a la hora de hacerla en las tres muestras. No siempre es fácil y, además, el cúmulo de bandas que aparece es tan grande (debido a que el genoma se fragmenta no solo en esas secuencias, sino en muchas otras de múltiples tamaños) que aparecen borrones anchos que podrían enmascarar bandas significativas.

Este método de identificación fue el primero en utilizarse en la ciencia forense. Hoy se utiliza el CODIS porque es mucho más limpio y preciso.

3.- ADNmt (ADN mitocondrial)

En el interior de las mitocondrias (orgánulos citoplasmáticos para la producción de energía química de la célula) se encuentra una peculiaridad que no se da en otros orgánulos: contienen ADN propio, de pequeño tamaño y estructura circular, además de otros componentes necesarios para la funcionalidad de ese ADN (ribosomas, polimerasas...) De hecho este ADN

sintetiza algunos de los enzimas necesarios para las reacciones de producción de energía y se replica independientemente de ADN nuclear. Las mitocondrias vendrían a ser como “mini-células” dentro de la célula. (Teoría de la endosimbiosis).

En el proceso de reproducción, el espermatozoide introduce en el óvulo sólo el ADN nuclear, y un poco más tarde, cuando se fusionan los núcleos, se forma el nuevo individuo, que consta de una sola célula (el ovulo más el ADN nuclear del espermatozoide). Pues bien, el nuevo individuo tiene las mitocondrias del óvulo de su madre (y no del Padre) y, por tanto su ADN mitocondrial es el mismo que el de su madre. Realmente la madre aporta un poco más de ADN al hijo/a que el padre (ADN mt =16.569pb)

Basándose en el análisis del ADN mt podremos establecer la línea materna de transmisión: todos los hijos e hijas de una mujer tienen el mismo ADN mt. Todos los primos cuyas madres son hermanas tienen también el mismo ADN mt, que ha sido transmitido por la madre y abuela maternas y así sucesivamente.

Existe una zona o región del anillo de ADN mt cuya secuencia es variable (250-300pb). El análisis (secuenciación) de esa secuencia identifica la línea materna de transmisión.

En ocasiones, para excluir, se secuencia sólo una parte (análisis de miniseuencias) ya que el análisis total es costoso.

4.-Análisis del ADN del cromosoma Y

El cromosoma Y es exclusivo de los varones y se transmite sólo por vía paterna. Existen en este cromosoma una serie de secuencias STR polimórficas, denominadas STR-Y (DYS385, SYS389, DYS390, DYS391, DYS392, DYS393, DYS19, DYS438 y DYS439) de cuyo análisis se obtienen los resultados.

Hay que tener en cuenta de que en cada uno de estos locus o genes, en función de razas y poblaciones, existen alelos cuya frecuencia es mayor que la de los otros alelos y, por tanto, es más probable –menor porcentaje de discriminación- que en el conjunto de todos estos locus (lo que se denomina un haplotipo) coincidan en dos varones, sobre todo si pertenecen a la misma línea de descendencia de antepasados varones y/o a la misma raza o población que en el caso de los análisis de STR autosómicos.

Constituyen, no obstante, una ayuda inestimable para la ciencia forense en determinados casos.

Información adicional

<http://www.dnadedidactic.com/blog/a-proposito-del-cordobes-2/>

<http://www.dnadedidactic.com/blog/genetica-forense-actual/>

