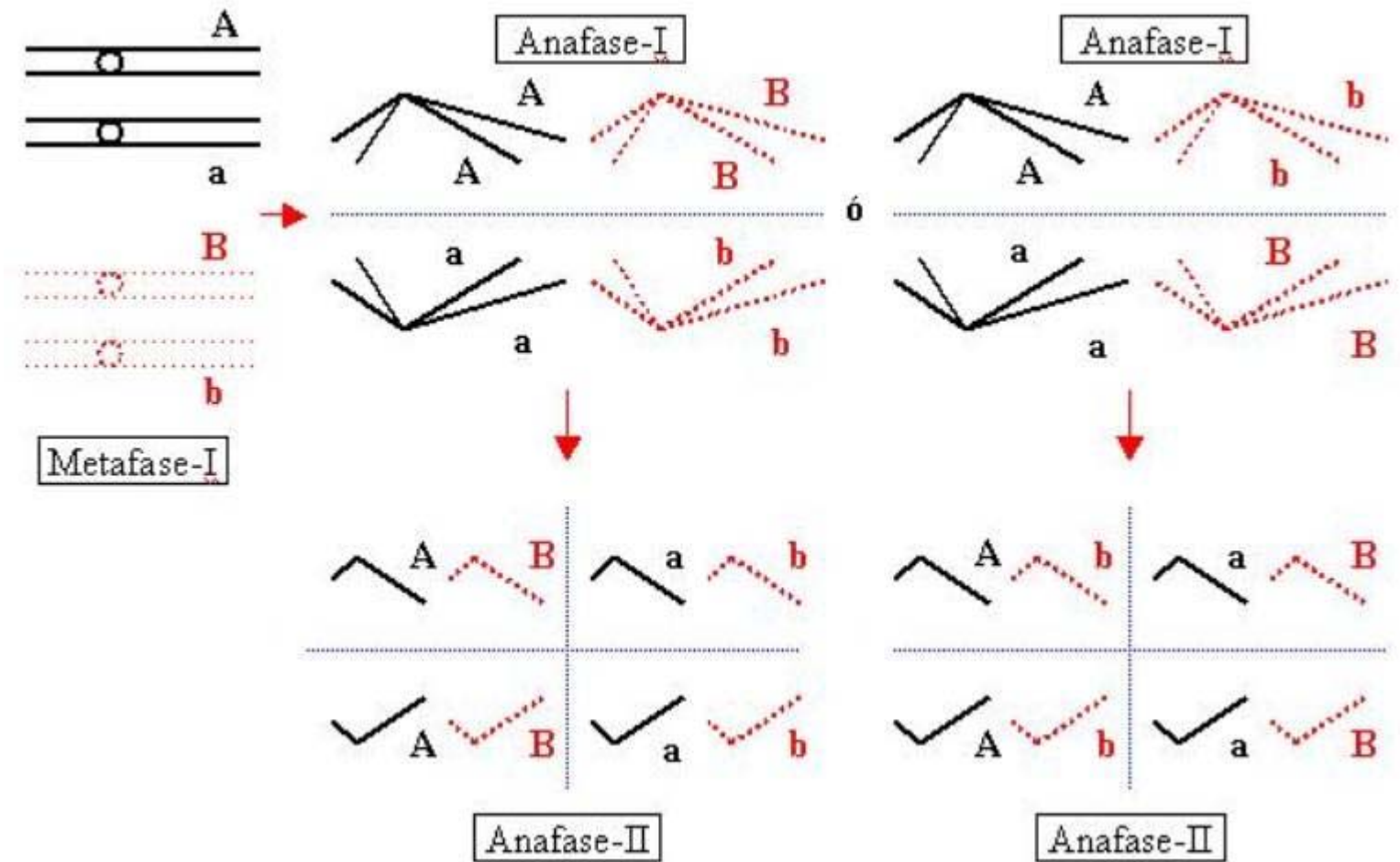


Principio de la Combinación Independiente: Tercera Ley de Mendel

Combinación independiente: dos loci situados sobre cromosomas diferentes se combinan de forma independiente según la tercera ley de Mendel.



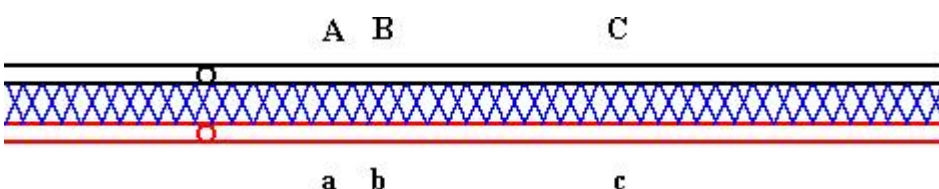
Cuando dos loci están situados sobre cromosomas distintos (son independientes), un diheterocigoto (AaBb) produce cuatro clases de gametos en igual proporción.

$$(\frac{1}{2} A + \frac{1}{2} a) \times (\frac{1}{2} B + \frac{1}{2} b) = \frac{1}{4} AB + \frac{1}{4} Ab + \frac{1}{4} aB + \frac{1}{4} ab.$$

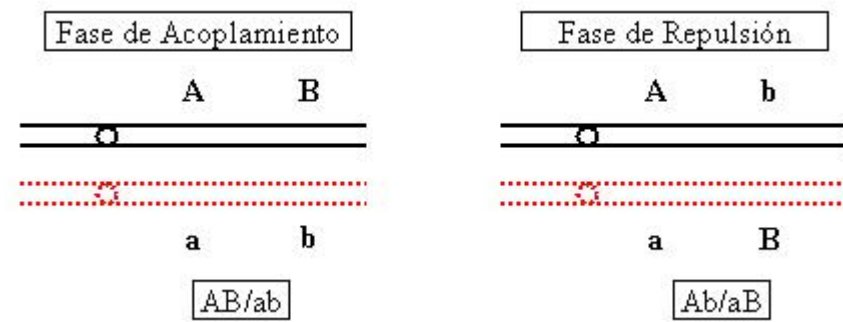
Concepto de ligamiento

Concepto de Ligamiento: por definición, se dice que dos loci están ligados cuando se encuentran situados sobre el mismo cromosoma. Todos aquellos loci que se encuentran situados sobre el mismo cromosoma forman un Grupo de Ligamiento.

Cuanto más alejados están entre sí dos loci ligados (A,a y C,c) más probable es que se dé sobrecruzamiento entre ellos, cuanto más cerca están entre sí dos loci ligados (A,a y B,b) menos probable es que se dé sobrecruzamiento entre ambos.



Dos loci ligados pueden estar en Fase de Acoplamiento AB/ab (los dos alelos dominantes sobre el mismo cromosoma, y los dos recesivos sobre el cromosoma homólogo) o en Fase de Repulsión Ab/aB (un alelo dominante y otro recesivo sobre cada cromosoma).



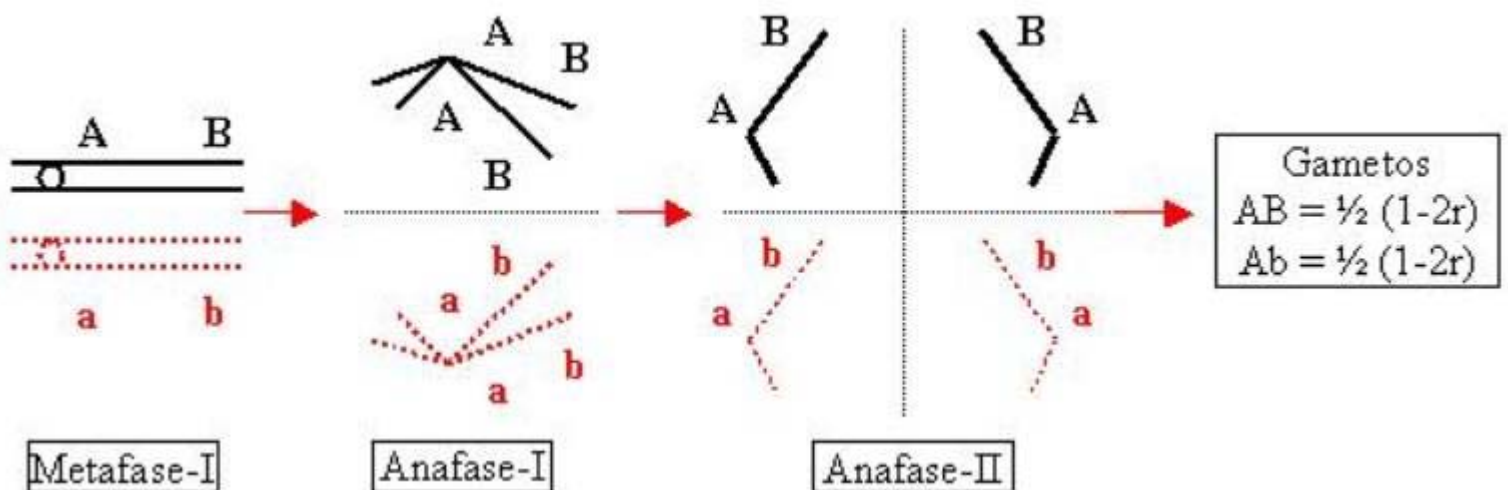
La Fracción de Recombinación (r) es la mitad de la Probabilidad de Sobrecruzamiento (2r)

En un diheterocigoto AaBb en el que los loci A,a y B,b se encuentran situados sobre cromosomas distintos (Independencia), hemos demostrado que se producen cuatro clases de gametos en igual proporción.

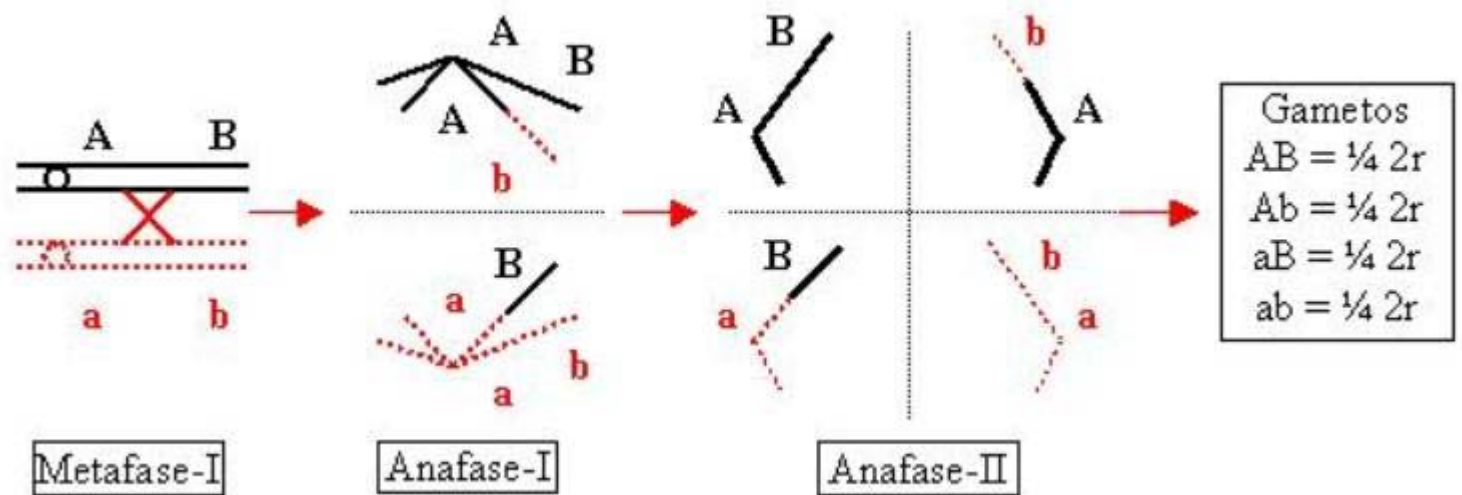
¿Cuántas clases de gametos y en que proporción se producen en un diheterocigoto para dos loci ligados en fase de Acoplamiento AB/ab?. Para llevar a cabo esta demostración, llamaremos 2r a la probabilidad o frecuencia de sobrecruzamiento entre los dos loci ligados y (1-2r) a la probabilidad de no sobrecruzamiento.

Igualmente, demostraremos que la fracción o frecuencia de recombinación (r), es decir, frecuencia de gametos recombinantes (r), es la mitad de la probabilidad o frecuencia de sobrecruzamiento (2r).

a) No se da sobrecruzamiento entre los dos loci ligados. Frecuencia (1-2r):



b) Se da sobrecruzamiento entre los dos loci ligados. Frecuencia 2r:



Si tenemos en cuenta, ambas posibilidades, las frecuencias gaméticas serían las siguientes:

Gametos	No se da sobrecruzamiento	Si se da sobrecruzamiento	Total	Total
AB	$\frac{1}{2}(1-2r)$	$\frac{1}{4} 2r = \frac{1}{2} r$	$\frac{1}{2}(1-2r) + \frac{1}{2} r$	$\frac{1}{2}(1-r)$
Ab		$\frac{1}{4} 2r = \frac{1}{2} r$	$\frac{1}{2} r$	$\frac{1}{2} r$
aB		$\frac{1}{4} 2r = \frac{1}{2} r$	$\frac{1}{2} r$	$\frac{1}{2} r$
ab	$\frac{1}{2}(1-2r)$	$\frac{1}{4} 2r = \frac{1}{2} r$	$\frac{1}{2}(1-2r) + \frac{1}{2} r$	$\frac{1}{2}(1-r)$

Por tanto, cuando dos loci están ligados en Fase de Acoplamiento, aparecen cuatro clases de gametos pero con frecuencias distintas a las de Independencia. Se obtienen gametos de tipo Parental (AB y ab) y gametos de tipo Recombinante (Ab y aB). Los gametos de tipo Recombinante solamente se observan cuando se da sobrecruzamiento entre ambos loci.

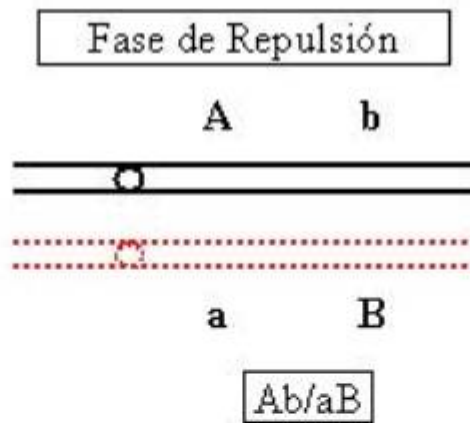
Gametos (F. Acoplamiento)	Tipos	Frecuencias gaméticas
AB	Parental	$\frac{1}{2}(1-r)$
Ab	Recombinante	$\frac{1}{2} r$
aB	Recombinante	$\frac{1}{2} r$
ab	Parental	$\frac{1}{2}(1-r)$
	Total	1

La Frecuencia o Fracción de recombinación se obtendrá dividiendo los gametos recombinantes por el total de gametos producidos.

$$Fr = \frac{Fr.recombinantes}{Total} = \frac{\frac{1}{2}r + \frac{1}{2}r}{\frac{1}{2}(1-r) + \frac{1}{2}r + \frac{1}{2}r + \frac{1}{2}(1-r)} = r$$

Por tanto, queda demostrado que la Fracción de Recombinación r, es la mitad de la probabilidad de sobrecruzamiento 2r.

De igual manera pueden obtenerse las frecuencias gaméticas en Fase de Repulsión.



Gametos (F. Repulsión)	Tipos	Frecuencias gaméticas
Ab	Parental	$\frac{1}{2}(1-r)$
AB	Recombinante	$\frac{1}{2}r$
ab	Recombinante	$\frac{1}{2}r$
aB	Parental	$\frac{1}{2}(1-r)$
Total		1

Frecuencias gaméticas en Acoplamiento y en Repulsión

Podemos comparar las frecuencias gaméticas en caso de Independencia, con las obtenidas en Repulsión y en Acoplamiento, teniendo en cuenta además dos situaciones extremas. El caso en el que los dos loci ligados están muy alejados sobre el mismo cromosoma y la probabilidad de sobrecruzamiento entre ambos es $2r = 1$ y $r = \frac{1}{2}$ (siempre se da sobrecruzamiento) y, la situación opuesta, cuando ambos loci están tan sumamente cerca que nunca se da sobrecruzamiento entre ellos $2r = 0$ y $r = 0$ (Ligamiento total o absoluto).

Gametos	Independencia	Acoplamiento			Repulsión		
		AB/ab $2r=0, r=0$	AB/ab $2r=1, r=\frac{1}{2}$	Ab/aB $2r=0, r=0$	Ab/aB $2r=1, r=\frac{1}{2}$		
AB	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{2}(1-r)$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{2}r$	0	$\frac{1}{4}$
Ab	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{2}r$	0	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{2}(1-r)$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{4}$
aB	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{2}r$	0	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{2}(1-r)$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{4}$
ab	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{2}(1-r)$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{2}r$	0	$\frac{1}{4}$

Como es posible observar en la tabla anterior, el máximo valor que puede alcanzar la frecuencia o fracción de recombinación r es $r = \frac{1}{2}$ y, en este caso, las frecuencias gaméticas coinciden con las de Independencia. Por tanto, cuando dos loci ligados (situados sobre el mismo cromosoma) están tan lejos que siempre se da sobrecruzamiento entre ellos ($2r = 1$ y $r = \frac{1}{2}$), se comportan como si fueran independientes, es decir, como si estuvieran situados sobre cromosomas distintos. Sin embargo, cuando existe Ligamiento total o absoluto, es decir, cuando los dos loci ligados están tan cerca que

nunca se da sobrecreuzamiento entre ellos ($2r = 0$ y $r = 0$), solamente aparecen los dos gametos de tipo parental y en igual proporción.

Por consiguiente, los valores de la fracción de recombinación (r) oscilan entre el mínimo de $r = 0$ y el máximo $r = 0.5$ y, para cualquier valor de r , comprendido entre estos, siempre se cumple que los gametos parentales aparecen con mayor frecuencia que los recombinantes.

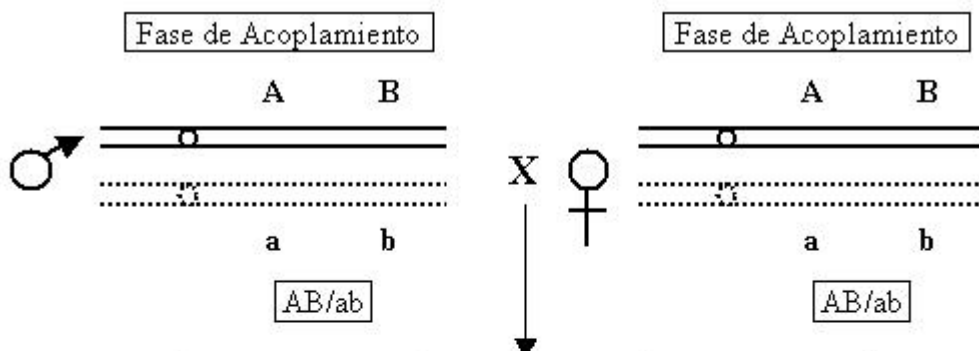
La distancia genética (d) se define como el valor de la fracción de recombinación en tanto por cien y la unidad que se emplea para medirla es el Morgan (M), de manera que un Morgan equivale a un 1% de recombinación.

A una fracción de recombinación de $r = 0.01$ le corresponde una distancia $d = 1$ M. Debido a un error que se introdujo posteriormente en los estudios de Genética Humana, un Morgan (1 M) y un centimorgan (1 cM) son la misma cosa. Aunque lo lógico sería que el cM fuera la centésima parte de un Morgan, resulta que es lo mismo, de manera que 1M y un cM representan un 1% de recombinación.

En un cruzamiento prueba, las frecuencias de los diferentes tipos de descendientes coinciden con las frecuencias de los gametos producidos por el parental diheterocigoto, siendo fácil identificar a los descendientes procedentes de gametos parentales y los originados a partir de gametos recombinantes. Sin embargo, en la descendencia por autofecundación de un diheterocigoto o en el cruzamiento de dos diheterocigotos (en una F₂), la situación se complica, ya que de la apariencia externa de los descendientes no es posible concluir qué tipo de gametos los han producido.

Frecuencias de los descendientes de una F₂ en Acoplamiento y en Repulsión

Si llamados $2r$ a la frecuencia de sobrecreuzamiento por el lado masculino y $2r'$ a la frecuencia de sobrecreuzamiento por el lado femenino, en una F₂ en la que ambos parentales están en Fase de Acoplamiento, las frecuencias de los diferentes tipos de descendientes se obtienen de la siguiente forma:



Gametos	AB $\frac{1}{2}(1-r)$	Ab $\frac{1}{2}r$	aB $\frac{1}{2}r$	ab $\frac{1}{2}(1-r)$
AB $\frac{1}{2}(1-r')$	AABB $\frac{1}{4}(1-r)(1-r')$	AABb $\frac{1}{4}(1-r)r$	AaBB $\frac{1}{4}(1-r)r$	AaBb $\frac{1}{4}(1-r)(1-r')$
Ab $\frac{1}{2}r'$	AABb $\frac{1}{4}(1-r)r'$	AAbb $\frac{1}{4}rr'$	AaBb $\frac{1}{4}rr'$	Aabb $\frac{1}{4}(1-r)r'$
aB $\frac{1}{2}r'$	AaBB $\frac{1}{4}(1-r)r'$	AaBb $\frac{1}{4}rr'$	aaBB $\frac{1}{4}rr'$	aaBb $\frac{1}{4}(1-r)r'$
ab $\frac{1}{2}(1-r')$	AaBb $\frac{1}{4}(1-r)(1-r')$	Aabb $\frac{1}{4}(1-r)r$	aaBb $\frac{1}{4}(1-r)r$	aabb $\frac{1}{4}(1-r)(1-r')$

Las frecuencias de los diferentes fenotipos se obtienen sumando las frecuencias de todos aquellos genotipos que tienen el mismo fenotipo. En la siguiente tabla se indican estas frecuencias en Acoplamiento y Repulsión, considerando

situaciones diferentes. Casos con probabilidad de sobrecruzamiento igual por el lado femenino y masculino ($2r = 2r'$) y situaciones en las que ambas son distintas ($2r \neq 2r'$).

Fenotipo	Ambos parentales en Acoplamiento		Ambos parentales en Repulsión		Para ambos casos
	$r \neq r'$	$r = r'$	$r \neq r'$	$r = r'$	$r = r'$
AB	$\frac{1}{4} [2 + (1-r)(1-r')]$	$\frac{1}{4} [2 + (1-r)^2]$	$\frac{1}{4} (2 + rr')$	$\frac{1}{4} (2 + r^2)$	$\frac{1}{4} (2 + X)$
Ab	$\frac{1}{4} [1 - (1-r)(1-r')]$	$\frac{1}{4} [1 - (1-r)^2]$	$\frac{1}{4} (1 - rr')$	$\frac{1}{4} (1 - r^2)$	$\frac{1}{4} (1 - X)$
aB	$\frac{1}{4} [1 - (1-r)(1-r')]$	$\frac{1}{4} [1 - (1-r)^2]$	$\frac{1}{4} (1 - rr')$	$\frac{1}{4} (1 - r^2)$	$\frac{1}{4} (1 - X)$
ab	$\frac{1}{4} (1-r)(1-r')$	$\frac{1}{4} (1-r)^2$	$\frac{1}{4} rr'$	$\frac{1}{4} r^2$	$\frac{1}{4} X$

En acoplamiento $X = (1-r)^2$ y en repulsión $X = r^2$.

Causas que influyen en la Probabilidad de Sobrecruzamiento

La probabilidad de sobrecruzamiento ($2r$) está influenciada por muchos motivos, uno de ellos es el sexo de los individuos, de manera que en algunos organismos la probabilidad de sobrecruzamiento es mayor por el lado masculino que por el femenino, mientras que en otros sucede al contrario, siendo mayor por el lado femenino y menor por el masculino. En la especie humana la frecuencia de quiasmas es mayor por el lado femenino que en el lado masculino, siendo por consiguiente mayor la frecuencia de sobrecruzamiento en la meiosis femenina que en la meiosis masculina. Como consecuencia el mapa genético humano femenino tiene una mayor longitud que el mapa masculino. Incluso, se encuentran situaciones extremas, como en *Drosophila melanogaster*, en la que los machos (XY) son aquiasmáticos (no hay sobrecruzamiento, $2r = 0$), mientras que las hembras (XX) sí muestran quiasmas y tienen sobrecruzamiento. También las hembras (WZ, sexo heterogamético) del gusano de seda *Bombyx mori* son aquiasmáticas (carecen de quiasmas, $2r = 0$), mientras que los machos (ZZ, sexo homogamético) tienen quiasmas.

También, se ha demostrado que la edad y la temperatura influyen en la frecuencia de sobrecruzamiento. En *Drosophila melanogaster* y en saltamontes se ha descrito una disminución de la frecuencia de sobrecruzamiento con la edad, aunque no de una manera gradual. 1

Otra cuestión importante es que la frecuencia de sobrecruzamiento no es igual en todas las regiones cromosómicas. La frecuencia de sobrecruzamiento es menor en las regiones centroméricas y mayor en las regiones teloméricas.

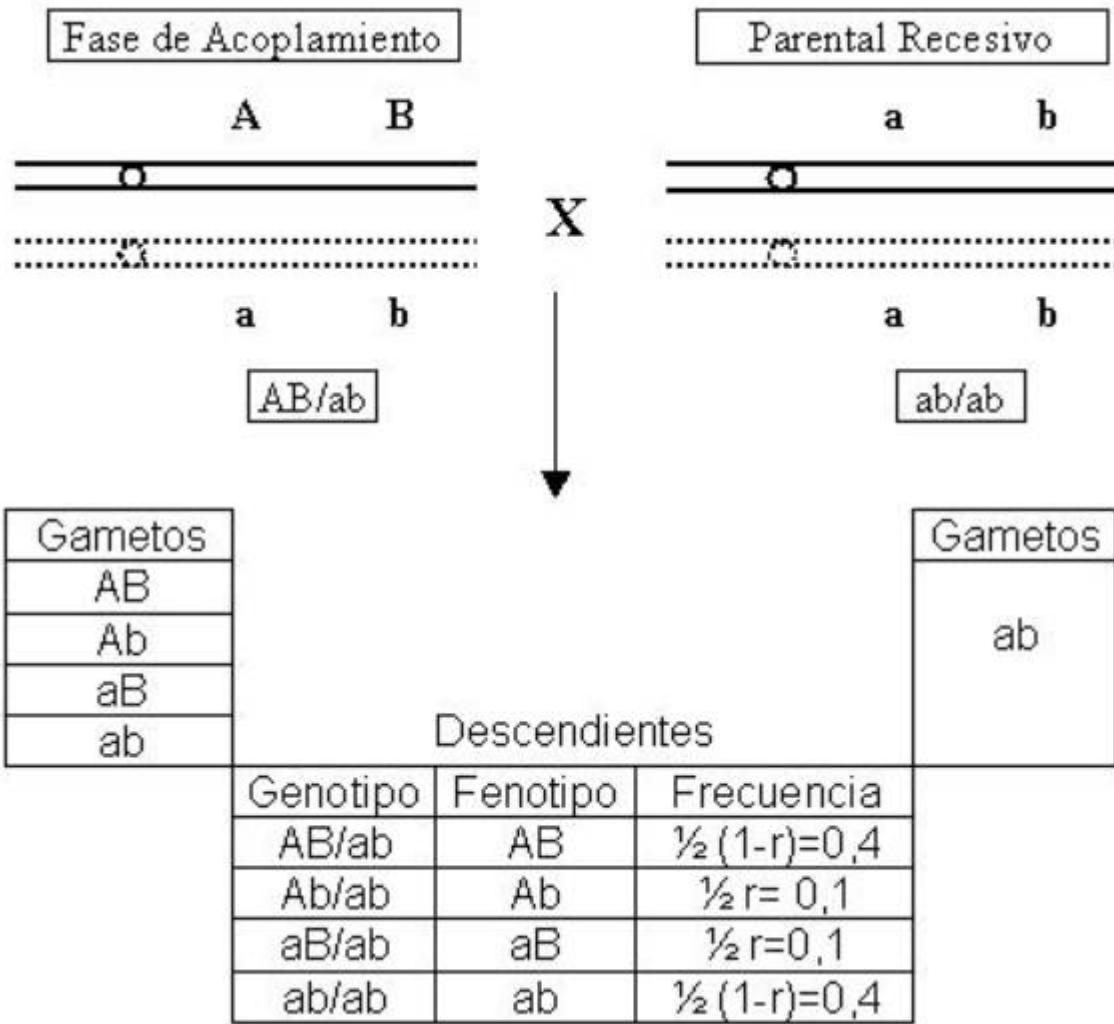
Cuando se realizan estudios genéticos en cualquier especie, se pueden plantear dos situaciones diferentes:

a) Planteamiento directo: Sabemos que dos loci están ligados, conocemos la probabilidad de sobrecruzamiento entre ambos, la fracción de recombinación y la distancia genética. A partir de estos datos, deseamos averiguar en un determinado tipo de cruzamiento (cruzamiento prueba o F₂) los diferentes tipos de descendientes y sus frecuencias.

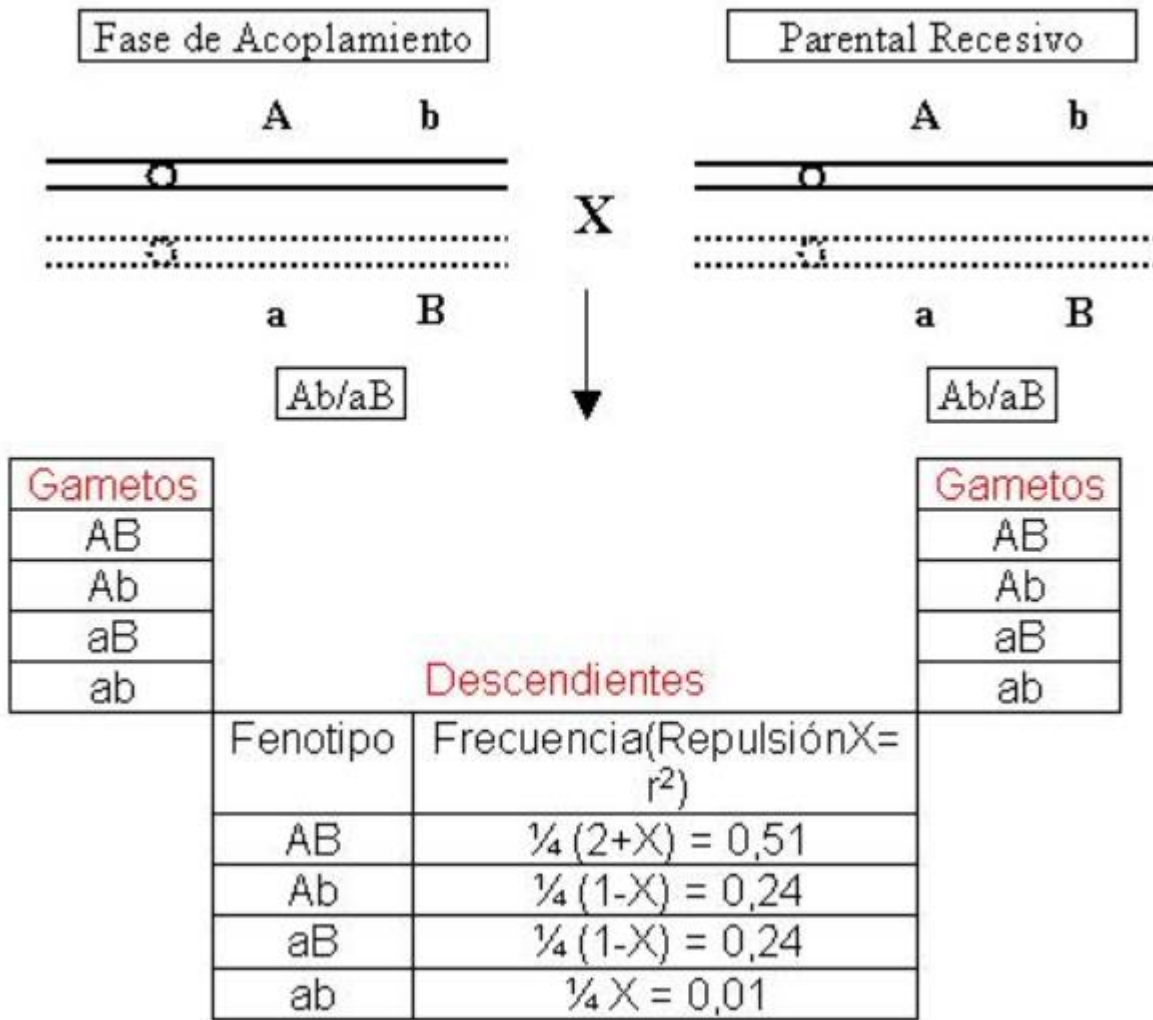
b) Planteamiento inverso: Hemos realizado un cruzamiento (cruzamiento prueba o F₂) y hemos obtenido un determinado número de descendientes de cada tipo. A partir de los datos de esta descendencia deseamos saber si los loci que segregan son independientes o si se comportan como ligados. En el caso de que se comporten como ligados tendremos que averiguar la probabilidad de sobrecruzamiento, fracción de recombinación y distancia genética.

Planteamiento directo

- a. Cruzamiento prueba: Dos loci ligados en Fase de Acoplamiento a una distancia genética $d = 20 \text{ M}$, $r = 0,2$ y $2r = 0,4$.



- b. Cruzamiento F₂ : Dos loci ligados (ambos parentales en repulsión) a una distancia genética $d = 20 \text{ M}$, $r = 0,2$ y $2r = 0,4$.



Planteamiento Inverso: Demostración de la existencia de ligamiento entre dos loci

Hemos realizado un cruzamiento (cruzamiento prueba o F_2) y hemos obtenido un determinado número de descendientes de cada tipo. A partir de los datos de esta descendencia deseamos saber si los loci que segregan son independientes o si se comportan como ligados. En el caso de que se comporten como ligados tendremos que averiguar la probabilidad de sobrecruzamiento, fracción de recombinación y distancia genética.

Tanto si se trata de un cruzamiento prueba o de una F_2 , lo primero que tenemos que hacer es demostrar la existencia de ligamiento. La demostración de la existencia de ligamiento puede llevarse a cabo de dos formas distintas:

- a. Mediante un c^2 de ligamiento.

En primer lugar, es necesario comprobar que cada locus por separado segrega correctamente. En el supuesto de que ambos loci segreguen correctamente se comprueba si se combinan de forma independiente (tercera ley de Mendel). Si su segregación no se ajusta a independencia se lleva a cabo el c^2 de ligamiento.

En el caso de un cruzamiento prueba se dan los siguientes pasos:

Descendientes de un cruzamiento prueba AaBb x aabb

Fenotipos	AB	Ab	aB	ab
Observados	a ₁	a ₂	a ₃	a ₄
Esperados	¼ N	¼ N	¼ N	¼ N
Fenotipos	A		a	
Observados	a ₁ +a ₂		a ₃ +a ₄	
Esperados	½ N		½ N	
Fenotipos	B		b	
Observados	a ₁ +a ₃		a ₂ +a ₄	
Esperados	½ N		½ N	

El primer paso consiste en comprobar mediante un c² la segregación para cada locus por separado. Un c² para el locus A,a y otro c² para el locus B,b. Ambos c² tienen un grado de libertad.

$$\chi^2_{A,a} = \frac{\left[(a_1 + a_2) - \frac{1}{2} N \right]^2}{\frac{1}{2} N} + \frac{\left[(a_3 + a_4) - \frac{1}{2} N \right]^2}{\frac{1}{2} N}$$

$$\chi^2_{B,b} = \frac{\left[(a_1 + a_3) - \frac{1}{2} N \right]^2}{\frac{1}{2} N} + \frac{\left[(a_2 + a_4) - \frac{1}{2} N \right]^2}{\frac{1}{2} N}$$

Una vez comprobado que cada locus segrega correctamente, de manera que el valor de probabilidad asociado a estos dos c² con un grado de libertad es superior en ambos casos a P > 0,05, seguidamente, comprobaríamos si la segregación combinada se ajusta a independencia. Este c² total o de independencia tiene 3 grados de libertad.

$$\chi^2_{Total} = \frac{\left(a_1 - \frac{1}{4} N \right)^2}{\frac{1}{4} N} + \frac{\left(a_2 - \frac{1}{4} N \right)^2}{\frac{1}{4} N} + \frac{\left(a_3 - \frac{1}{4} N \right)^2}{\frac{1}{4} N} + \frac{\left(a_4 - \frac{1}{4} N \right)^2}{\frac{1}{4} N}$$

Por último, si el valor de probabilidad asociado al c² total o de independencia es P < 0,05 (Significativo), lo observado no se ajusta a lo esperado en caso de independencia y comprobaríamos mediante un c² de ligamiento si la desviación de independencia puede atribuirse al ligamiento. Este c² de ligamiento tiene un grado de libertad.

$$\chi^2_{Ligamiento} = \chi^2_{Total} - \chi^2_{A,a} - \chi^2_{B,b}$$

Si el valor de probabilidad asociado al c² de ligamiento es P < 0,05 (Significativo), se interpreta que existe ligamiento entre los dos loci.

En el caso de una F₂ se dan los siguientes pasos:

Descendientes de una F ₂ AaBb x AaBb				
Fenotipos	AB	Ab	aB	ab
Observados	a ₁	a ₂	a ₃	a ₄
Esperados	9/16 N	3/16 N	3/16 N	1/4 N
Fenotipos	A		a	
Observados	a ₁ +a ₂		a ₃ +a ₄	
Esperados	3/4 N		1/4 N	
Fenotipos	B		b	
Observados	a ₁ +a ₃		a ₂ +a ₄	
Esperados	3/4 N		1/4 N	

El primer paso consiste en comprobar mediante un c² la segregación para cada locus por separado.

$$\chi^2_{A,a} = \frac{\left[(a_1 + a_2) - \frac{3}{4}N \right]^2}{\frac{3}{4}N} + \frac{\left[(a_3 + a_4) - \frac{1}{4}N \right]^2}{\frac{1}{4}N}$$

$$\chi^2_{B,b} = \frac{\left[(a_1 + a_3) - \frac{3}{4}N \right]^2}{\frac{3}{4}N} + \frac{\left[(a_2 + a_4) - \frac{1}{4}N \right]^2}{\frac{1}{4}N}$$

Una vez comprobado que cada locus segrega correctamente, de manera que el valor de probabilidad asociado a estos dos c² con un grado de libertad es superior en ambos casos a P > 0,05, seguidamente, comprobaríamos si la segregación combinada se ajusta a independencia. Este c² total o de independencia tiene 3 grados de libertad.

$$\chi^2_{Total} = \frac{\left(a_1 - \frac{9}{16}N \right)^2}{\frac{9}{16}N} + \frac{\left(a_2 - \frac{3}{16}N \right)^2}{\frac{3}{16}N} + \frac{\left(a_3 - \frac{3}{16}N \right)^2}{\frac{3}{16}N} + \frac{\left(a_4 - \frac{1}{16}N \right)^2}{\frac{1}{16}N}$$

Por último, si el valor de probabilidad asociado al c² total o de independencia es P < 0,05 (Significativo), lo observado no se ajusta a lo esperado en caso de independencia y comprobaríamos mediante un c² de ligamiento si la desviación de independencia puede atribuirse al ligamiento. Este c² de ligamiento tiene un grado de libertad.

$$\chi^2_{Ligamiento} = \chi^2_{Total} - \chi^2_{A,a} - \chi^2_{B,b}$$

Si el valor de probabilidad asociado al c² de ligamiento es P < 0,05 (Significativo), se interpreta que existe ligamiento entre los dos loci.

En la siguiente tabla se resumen los pasos para demostrar la existencia de ligamiento:

	Cruzamiento Prueba	F ₂	Grados Libertad	Probabilidad
Locus A,a	$\chi^2 (\frac{1}{2} A + \frac{1}{2} a)$	$\chi^2 (\frac{3}{4} A + \frac{1}{4} a)$	1	P > 0,05
Locus B,b	$\chi^2 (\frac{1}{2} B + \frac{1}{2} b)$	$\chi^2 (\frac{3}{4} B + \frac{1}{4} b)$	1	P > 0,05
Independenci a	$\frac{1}{4} + \frac{1}{4} + \frac{1}{4} + \frac{1}{4}$	$\frac{9}{16} + \frac{3}{16} + \frac{3}{16} + \frac{1}{16}$	3	P < 0,05
Ligamiento	Lig = Tot-A,a-B,b	Lig = Tot-A,a-B,b	3-1-1=1	P < 0,05

- b. Un segundo método para demostrar la existencia de ligamiento que se puede emplear en cualquier situación y que no tienen como requisito que los loci segreguen correctamente es el χ^2 de contingencia.

Cuando se realiza un χ^2 de contingencia, los valores esperados para la segregación combinada de los loci A,a y B,b, es decir, los valores esperados para los fenotipos AB, Ab, aB y ab se obtienen de la segregación observada para los fenotipos A y a, y para los fenotipos B y b. Por consiguiente, los valores esperados en caso de que los Loci A,a y B,b sean dos sucesos independientes, se obtienen a partir de los observados en cada locus por separado. Por este motivo, el χ^2 de contingencia se puede aplicar tanto si los loci analizados segregan correctamente por separado, como si no se ajustan a lo esperado. Sin embargo, el número de grados de libertad que tiene el χ^2 de contingencia es inferior al del χ^2 total o de independencia, ya que los valores esperados se calculan a partir de los observados. La manera de calcular el número de grados de libertad con el χ^2 de contingencia es la siguiente:

$$\text{Nº de grados de libertad} = (\text{columnas} - 1) \times (\text{filas} - 1)$$

Supongamos que hemos realizado el siguiente cruzamiento AaBb x aabb o un cruzamiento AaBb x AaBb y que hemos obtenido los siguientes resultados:

	Descendientes de AaBb x aabb o de AaBb x AaBb			
Fenotipos	AB	Ab	aB	ab
Observados	a ₁	a ₂	a ₃	a ₄

Los valores esperados los obtendríamos de la siguiente forma:

	Observados A (a ₁ +a ₂)	Observados a (a ₃ +a ₄)
Observados B (a ₁ +a ₃)	Observados AB = a ₁ Esperados AB [(a ₁ +a ₂)x(a ₁ +a ₃)]/N	Observados aB = a ₂ Esperados aB [(a ₃ +a ₄)x(a ₁ +a ₃)]/N
Observados b (a ₂ +a ₄)	Observados Ab = a ₃ Esperados Ab [(a ₁ +a ₂)x(a ₂ +a ₄)]/N	Observados ab = a ₄ Esperados ab [(a ₃ +a ₄)x(a ₂ +a ₄)]/N

Los grados de libertad que tendría el χ^2 de contingencia en este caso se calcularían de la siguiente forma (2 - 1) x (2 - 1) = 1. Por tanto, un grado de libertad.

$$\chi^2_{\text{Contingencia}} = \frac{\left[a_1 - \frac{(a_1 + a_2)x(a_1 + a_3)}{N} \right]^2}{\frac{(a_1 + a_2)x(a_1 + a_3)}{N}} + \frac{\left[a_2 - \frac{(a_3 + a_4)x(a_1 + a_3)}{N} \right]^2}{\frac{(a_3 + a_4)x(a_1 + a_3)}{N}}$$

$$+ \frac{\left[a_3 - \frac{(a_1 + a_2)x(a_2 + a_4)}{N} \right]^2}{\frac{(a_1 + a_2)x(a_2 + a_4)}{N}} + \frac{\left[a_4 - \frac{(a_3 + a_4)x(a_2 + a_4)}{N} \right]^2}{\frac{(a_3 + a_4)x(a_2 + a_4)}{N}}$$

El χ^2 de contingencia, se aplica exactamente igual en un cruzamiento prueba que en una F 2 . Si el valor de probabilidad asociado a este χ^2 de contingencia es menor que 0,05 significa que los loci A,a y B,b no son sucesos independientes, por consiguiente, consideraríamos que ambos loci se comportan como ligados.

Una vez demostrada la existencia de ligamiento entre los dos loci analizados, el siguiente paso es averiguar la fracción de recombinación (r), la probabilidad de sobrecruzamiento (2r) y la distancia genética (d).

Estimación del valor de la fracción de recombinación r en un cruzamiento prueba

La estimación del valor de la fracción de recombinación (r) a partir de los datos obtenidos en un cruzamiento se puede realizar de varias formas distintas. Sin embargo, uno de los métodos más empleados es el método de máxima verosimilitud, que en síntesis consiste en hacer máxima la probabilidad de haber obtenido una descendencia determinada.

Cuando se trata de un cruzamiento prueba, el cálculo de r es bien sencillo, ya que la apariencia externa de los descendientes coincide con el tipo de gametos que produce el parental diheterocigótico, y es posible identificar sin ambigüedades a los individuos que proceden de un gameto parental y a los originados a partir de un gameto recombinante. Además, sabemos que cuando dos loci están ligados los individuos recombinantes aparecen con menor frecuencia mientras que los parentales son los más abundantes. Por tanto, la forma de estimar la fracción de recombinación r en un cruzamiento prueba es tan sencilla como dividir el número de recombinantes por el total de descendientes:

$$r = \frac{\text{Re combinantes}}{\text{Total}}$$

Si suponemos el siguiente cruzamiento prueba en fase de acoplamiento, la manera de estimar r sería:

Descendientes de un cruzamiento prueba AaBb x aabb				
Fenotipos	AB	Ab	aB	ab
Observados	a ₁ =40	a ₂ =10	a ₃ =10	a ₄ =40

$$r = \frac{\text{Re combinantes}}{\text{Total}} = \frac{a_2 + a_3}{N} = \frac{10 + 10}{100} = 0,2$$

La fracción de recombinación es r = 0,2, de forma que existen un 20% de recombinantes. Por consiguiente, la distancia genética entre estos dos loci sería d = 20 cM.

En el caso de un cruzamiento prueba, el método de máxima verosimilitud demuestra de manera matemática que la mejor estima de la fracción de recombinación r es:

$$r = \frac{\text{Re combinantes}}{\text{Total}} = \frac{a_2 + a_3}{N}$$

Podemos ver, la forma en la que se lleva a cabo esta demostración matemática en un cruzamiento prueba en fase de acoplamiento:

Descendientes de un cruzamiento prueba $AaBb \times aabb$ (acoplamiento)				
Fenotipos	AB	Ab	aB	ab
Observados	a_1	a_2	a_3	a_4
Probabilidad teórica en caso de ligamiento	$t_1 = \frac{1}{2} (1-r)$	$t_2 = \frac{1}{2} r$	$t_3 = \frac{1}{2} r$	$t_4 = \frac{1}{2} (1-r)$

La probabilidad de haber obtenido los $n = (a_1 + a_2 + a_3 + a_4)$ descendientes anteriores en caso de ligamiento es la siguiente:

$$\frac{n!}{a_1! a_2! a_3! a_4!} (t_1)^{a_1} (t_2)^{a_2} (t_3)^{a_3} (t_4)^{a_4}$$

Una forma de estimar r , consiste en hacer máxima la probabilidad de haber obtenido esta descendencia o familia (método de máxima verosimilitud de Fisher, 1921).

$$\frac{n!}{a_1! a_2! a_3! a_4!} (t_1)^{a_1} (t_2)^{a_2} (t_3)^{a_3} (t_4)^{a_4} = \text{maxima}$$

O lo que es lo mismo, hacer máximo su logaritmo neperiano L :

$$L = K + a_1 L t_1 + a_2 L t_2 + a_3 L t_3 + a_4 L t_4$$

Si tenemos en cuenta que t_1 , t_2 , t_3 y t_4 son función de r , resulta que el logaritmo L de la probabilidad de haber obtenido esta descendencia, también es función de r . Por consiguiente, para que el valor de L sea máximo, su derivada con respecto a r debe ser igual a cero.

$$\frac{\partial L}{\partial r} = a_1 \frac{\partial L t_1}{\partial r} + a_2 \frac{\partial L t_2}{\partial r} + a_3 \frac{\partial L t_3}{\partial r} + a_4 \frac{\partial L t_4}{\partial r} = 0$$

Sustituyendo, t_1 , t_2 , t_3 y t_4 por sus valores respectivos para un cruzamiento prueba en fase de acoplamiento, la ecuación anterior quedaría de la siguiente forma:

$$t_1 = \frac{1}{2}(1-r); t_2 = \frac{1}{2}r; t_3 = \frac{1}{2}r; t_4 = \frac{1}{2}(1-r)$$

Teniendo en consideración que la derivada de un logaritmo neperiano es igual a la derivada de la función dividida por la propia función, tendríamos que:

$$\frac{\partial L}{\partial r} = a_1 \frac{-\frac{1}{2}}{\frac{1}{2}(1-r)} + a_2 \frac{\frac{1}{2}}{\frac{1}{2}r} + a_3 \frac{\frac{1}{2}}{\frac{1}{2}r} + a_4 \frac{-\frac{1}{2}}{\frac{1}{2}(1-r)} = 0$$

$$\frac{-a_1}{(1-r)} + \frac{a_2}{r} + \frac{a_3}{r} + \frac{-a_4}{(1-r)} = 0; \frac{a_2+a_3}{r} - \frac{a_1+a_4}{(1-r)} = 0$$

$$(1-r)(a_2+a_3) - r(a_1+a_4) = 0; a_2+a_3 - r(a_1+a_2+a_3+a_4) = 0$$

$$r = \frac{a_2+a_3}{a_1+a_2+a_3+a_4} = \frac{a_2+a_3}{n} = \frac{\text{Recombinantes}}{\text{Total}}$$

Para un cruzamiento prueba en fase de repulsión llegaríamos al siguiente resultado:

	Descendientes de un cruzamiento prueba AaBb x aabb (repulsión)			
Fenotipos	AB	Ab	aB	Ab
Observados	a ₁	a ₂	a ₃	A ₄
Probabilidad teórica en caso de ligamiento	t ₁ =½ r	t ₂ =½ (1-r)	t ₃ =½ (1-r)	t ₄ =½ r

$$\frac{\partial L}{\partial r} = a_1 \frac{\frac{1}{2}}{\frac{1}{2}r} + a_2 \frac{-\frac{1}{2}}{\frac{1}{2}(1-r)} + a_3 \frac{-\frac{1}{2}}{\frac{1}{2}(1-r)} + a_4 \frac{\frac{1}{2}}{\frac{1}{2}r} = 0$$

$$r = \frac{a_1+a_4}{a_1+a_2+a_3+a_4} = \frac{a_1+a_4}{n} = \frac{\text{Recombinantes}}{\text{Total}}$$

El error típico de r en ambos casos, acoplamiento y repulsión, es

$$\sqrt{\frac{r(1-r)}{n}}$$

Como hemos podido ver, el método de máxima verosimilitud demuestra matemáticamente que la mejor estima de r

En un cruzamiento prueba es dividir el número de recombinantes por el total de descendientes. Además, si hemos realizado un cruzamiento prueba entre dos loci ligados y desconocemos si se encuentran en fase de acoplamiento o en fase de repulsión, podemos también deducir la fase de los resultados del cruzamiento, ya que los individuos que aparecen con mayor frecuencia son los parentales, siendo los recombinantes menos abundantes. Por tanto, si las clases más frecuentes son AB y ab, deduciremos que ambos loci estaban en acoplamiento y, si por el contrario, los descendientes más frecuentes hubieran sido Ab y aB, interpretaríamos que la fase era repulsión.

Estimación de la fracción de recombinación r en una F₂ con dominancia completa en ambos loci

Sin embargo, en el caso de dos loci ligados con dominancia completa ($A > a$ y $B < b$) y un cruzamiento de tipo F₂, la situación es bastante más complicada, ya que descendientes con la misma apariencia externa (fenotipo) se han formado por la unión de distintas clases de gametos y, por consiguiente, a través del fenotipo (apariencia externa) de los descendientes no es posible saber que clase de gametos los han originado. Como consecuencia, no se sabe si proceden de la unión de dos gametos parentales, de dos recombinantes o de uno parental y otro recombinante. Solamente, existe una excepción, que son los individuos de fenotipo recesivo (ab) cuyo genotipo es aabb y que se han producido necesariamente por la unión de dos gametos ab.

En la siguiente tabla, se indican los diferentes gametos producidos por el parental masculino y femenino en caso de ligamiento en acoplamiento en ambos padres.

Gametos Parental femenino	Gametos parental masculino			
	AB $\frac{1}{2}(1-r)$ Parental	Ab $\frac{1}{2}r$ Recombinante	aB $\frac{1}{2}r$ Recombinante	ab $\frac{1}{2}(1-r)$ Parental
AB $\frac{1}{2}(1-r)$ Parental	AABB $\frac{1}{4}(1-r)(1-r)$	AABb $\frac{1}{4}(1-r)r$	AaBB $\frac{1}{4}(1-r)r$	AaBb $\frac{1}{4}(1-r)(1-r)$
Ab $\frac{1}{2}r$ Recombinante	AABb $\frac{1}{4}(1-r)r$	AAbb $\frac{1}{4}rr$	AaBb $\frac{1}{4}rr$	Aabb $\frac{1}{4}(1-r)r$
aB $\frac{1}{2}r$ Recombinante	AaBB $\frac{1}{4}(1-r)r$	AaBb $\frac{1}{4}rr$	aaBB $\frac{1}{4}rr$	aaBb $\frac{1}{4}(1-r)r$
ab $\frac{1}{2}(1-r)$ Parental	AaBb $\frac{1}{4}(1-r)(1-r)$	Aabb $\frac{1}{4}(1-r)r$	aaBb $\frac{1}{4}(1-r)r$	aabb $\frac{1}{4}(1-r)(1-r)$

Las frecuencias de los diferentes fenotipos se obtienen sumando las frecuencias de todos aquellos genotipos que tienen el mismo fenotipo. En la siguiente tabla se indican estas frecuencias en Acoplamiento y Repulsión, considerando situaciones diferentes. Casos con probabilidad de sobrecruzamiento igual por el lado femenino y masculino ($2r = 2r'$) y situaciones en las que ambas son distintas ($2r \neq 2r'$).

Fenotipo	Ambos parentales en Acoplamiento		Ambos parentales en Repulsión		Para ambos casos
	$r \neq r'$	$r=r'$	$r \neq r'$	$r=r'$	$r=r'$
AB	$\frac{1}{4} [2+(1-r)(1-r')]$	$\frac{1}{4} [2+(1-r)^2]$	$\frac{1}{4} (2+rr')$	$\frac{1}{4} (2+r^2)$	$\frac{1}{4} (2+X)$
Ab	$\frac{1}{4} [1-(1-r)(1-r')]$	$\frac{1}{4} [1-(1-r)^2]$	$\frac{1}{4} (1-rr')$	$\frac{1}{4} (1-r^2)$	$\frac{1}{4} (1-X)$
aB	$\frac{1}{4} [1-(1-r)(1-r')]$	$\frac{1}{4} [1-(1-r)^2]$	$\frac{1}{4} (1-rr')$	$\frac{1}{4} (1-r^2)$	$\frac{1}{4} (1-X)$
ab	$\frac{1}{4} (1-r)(1-r')$	$\frac{1}{4} (1-r)^2$	$\frac{1}{4} rr'$	$\frac{1}{4} r^2$	$\frac{1}{4} X$

En acoplamiento $X = (1-r)^2$ y en repulsión $X = r^2$.

La frecuencia con la que aparecen en una F₂ las distintas clases de descendientes en caso de dominancia completa en ambos loci y con igual probabilidad de sobrecruzamiento por el lado masculino y femenino es la siguiente:

Fenotipos	Descendientes de una F ₂ AaBb x AaBb (ambos parentales en acoplamiento o en repulsión)			
	AB	Ab	aB	ab
Observados	a_1	a_2	a_3	a_4
Probabilidad teórica en caso de ligamiento	$t_1 = \frac{1}{4} (2+X)$	$t_2 = \frac{1}{4} (1-X)$	$t_3 = \frac{1}{4} (1-X)$	$t_4 = \frac{1}{4} X$

La probabilidad de haber obtenido los $n = (a_1 + a_2 + a_3 + a_4)$ descendientes anteriores en caso de ligamiento es la siguiente:

$$\frac{n!}{a_1! a_2! a_3! a_4!} (t_1)^{a_1} (t_2)^{a_2} (t_3)^{a_3} (t_4)^{a_4}$$

Una forma de estimar r, consiste en hacer máxima la probabilidad de haber obtenido esta descendencia o familia (método de máxima verosimilitud de Fisher, 1921).

$$\frac{n!}{a_1! a_2! a_3! a_4!} (t_1)^{a_1} (t_2)^{a_2} (t_3)^{a_3} (t_4)^{a_4} = \text{maxima}$$

O lo que es lo mismo, hacer máximo su logaritmo neperiano L:

$$L = K + a_1 L t_1 + a_2 L t_2 + a_3 L t_3 + a_4 L t_4$$

Si tenemos en cuenta que t_1, t_2, t_3 y t_4 son función de X, resulta que el logaritmo L de la probabilidad de haber obtenido esta descendencia, también es función de X. Por consiguiente, para que el valor de L sea máximo, su derivada con respecto a X debe ser igual a cero.

$$\frac{\partial L}{\partial X} = a_1 \frac{\partial L t_1}{\partial X} + a_2 \frac{\partial L t_2}{\partial X} + a_3 \frac{\partial L t_3}{\partial X} + a_4 \frac{\partial L t_4}{\partial X} = 0$$

Sustituyendo, t_1, t_2, t_3 y t_4 por sus valores respectivos para un cruzamiento prueba en fase de acoplamiento, la ecuación anterior quedaría de la siguiente forma:

$$t_1 = \frac{1}{4}(2+X); t_2 = \frac{1}{4}(1-X); t_3 = \frac{1}{4}(1-X); t_4 = \frac{1}{4}X$$

Teniendo en consideración que la derivada de un logaritmo neperiano es igual a la derivada de la función dividida por la propia función, tendríamos que:

$$\frac{\partial L}{\partial X} = a_1 \frac{\frac{1}{4}}{\frac{1}{4}(2+X)} + a_2 \frac{-\frac{1}{4}}{\frac{1}{4}(1-X)} + a_3 \frac{-\frac{1}{4}}{\frac{1}{4}(1-X)} + a_4 \frac{\frac{1}{4}}{\frac{1}{4}X} = 0$$

$$\frac{a_1}{(2+X)} + \frac{-a_2}{(1-X)} + \frac{-a_3}{(1-X)} + \frac{a_4}{X} = 0; \frac{a_1X + a_4(2+X)}{(2+X)X} - \frac{a_2 + a_3}{(1-X)} = 0$$

$$a_1X - a_1X^2 + 2a_4 + a_4X - 2a_4X - a_4X^2 - 2a_2X - 2a_3X - a_2X^2 - a_3X^2 = 0$$

$$(-a_1 - a_2 - a_3 - a_4)X^2 + (a_1 - 2a_2 - 2a_3 + a_4)X + 2a_4 = 0$$

$$nX^2 + (-a_1 + 2a_2 + 2a_3 - a_4)X - 2a_4 = 0$$

Como podemos ver, hemos obtenido una ecuación de segundo grado que tiene dos soluciones o raíces, siendo únicamente válida la solución positiva. A esta solución le corresponde el siguiente error típico (S_x):

$$S_x = \sqrt{\frac{2X(1-X)(2+X)}{n(1+2X)}}$$

Si recordamos que en acoplamiento $X = (1-r)^2$ y en repulsión $X = r^2$. Podemos obtener el valor de r en cada caso de la siguiente manera:

$$\text{Acoplamiento: } X = (1-r)^2 \text{ y } r = 1 - \sqrt{X}$$

$$\text{Repulsión: } X = r^2 \text{ y } r = \sqrt{X}$$

El error típico de r , en ambos casos se calcularía de la siguiente forma:

$$\frac{S_x}{2\sqrt{X}}$$

Al igual que habíamos visto en el caso del cruzamiento prueba, también en una F_2 es posible averiguar la fase (acoplamiento o repulsión) en la que se encuentran los parentales a partir de los datos de la descendencia. Para ello, hay que comparar los valores esperados en caso de independencia con los observados, prestando especial atención a la frecuencia de la clase con fenotipo ab (genotipo $aabb$) ya que es el único caso en el que sabemos con certeza que se ha originado por la unión de dos gametos ab . Si el número de individuos observados de fenotipo ab es bastante superior al esperado en caso de independencia, los loci analizados estarán en fase de acoplamiento en ambos parentales (los gametos

ab son parentales y serían más frecuentes). Si por el contrario, el número de descendientes de fenotipo ab es muy inferior al esperado en caso de independencia, los loci se encontrarán en fase de repulsión en ambos parentales (los gametos ab son recombinantes y serían menos frecuentes).

Cuando existe dominancia completa entre los alelos de los loci analizados, nuestro poder de resolución es menor, ya que no es posible distinguir entre los homocigotos para el alelo dominante y los heterocigotos, como consecuencia el error en el cálculo de r en una F 2 con dominancia completa es mayor. Por otro lado, hemos podido comprobar que la estimación de r en una F 2 con dominancia completa en ambos loci es mucho más complicada que en un cruzamiento prueba.

Existe un método rápido para calcular frecuencias de recombinación en F 2 con dominancia completa entre ambos loci, pero el inconveniente de este método es su elevado error, ya que se basa únicamente en la frecuencia con la que aparecen entre los descendientes los individuos de fenotipo ab. Si suponemos que la probabilidad de sobrecruzamiento es igual en ambos padres, la frecuencia esperada en caso de acoplamiento para los individuos de fenotipo ab es $\frac{1}{4} (1-r)^2$; mientras que la frecuencia esperada en caso de repulsión es $\frac{1}{4} r^2$.

Frecuencia de individuos ab en acoplamiento (F_{ab}): $\frac{1}{4} (1-r)^2$

Frecuencia de individuos ab en repulsión (F_{ab}): $\frac{1}{4} r^2$

A partir de estos valores podemos estimar r de la siguiente forma:

Acoplamiento: $r = \sqrt{1 - 4F_{ab}}$

Repulsión: $r = \sqrt{4F_{ab}}$

Estimación de la fracción de recombinación r en una F 2 con codominancia en ambos loci

La situación ideal para estimar r en una F 2 es disponer de loci que muestren codominancia y además estudiarlos en cruzamientos en los que ambos parentales presentan alelos diferentes en cada locus. Para entender mejor esta situación pondremos un ejemplo. Supongamos dos loci, el primer locus con los alelos A 1 , A 2 , A 3 y A 4 y el segundo con los alelos B 1 , B 2 , B 3 y B 4 . El cruzamiento realizado sería el siguiente:

$$A_1 B_1 / A_2 B_2 \times A_3 B_3 / A_4 B_4$$

En el cruzamiento indicado obtendríamos los siguientes tipos de descendientes:

Gametos Parental femenino	Gametos parental masculino			
	A_3B_3 $\frac{1}{2}(1-r)$ Parental	A_3B_4 $\frac{1}{2}r$ Recombinante	A_4B_3 $\frac{1}{2}r$ Recombinante	A_4B_4 $\frac{1}{2}(1-r)$ Parental
A_1B_1 $\frac{1}{2}(1-r')$ Parental	$A_1A_3B_1B_3$ $\frac{1}{4}(1-r)(1-r')$ a_1	$A_1A_3B_1B_4$ $\frac{1}{4}(1-r)r$ a_2	$A_1A_4B_1B_3$ $\frac{1}{4}(1-r)r$ a_3	$A_1A_4B_1B_4$ $\frac{1}{4}(1-r)(1-r')$ a_4
A_1B_2 $\frac{1}{2}r'$ Recombinante	$A_1A_3B_2B_3$ $\frac{1}{4}(1-r)r'$ a_5	$A_1A_3B_2B_4$ $\frac{1}{4}rr'$ a_6	$A_1A_4B_2B_3$ $\frac{1}{4}rr'$ a_7	$A_1A_4B_2B_4$ $\frac{1}{4}(1-r)r'$ a_8
A_2B_1 $\frac{1}{2}r'$ Recombinante	$A_2A_3B_1B_3$ $\frac{1}{4}(1-r)r'$ a_9	$A_2A_3B_1B_4$ $\frac{1}{4}rr'$ a_{10}	$A_2A_4B_1B_3$ $\frac{1}{4}rr'$ a_{11}	$A_2A_4B_1B_4$ $\frac{1}{4}(1-r)r'$ a_{12}
A_2B_2 $\frac{1}{2}(1-r')$ Parental	$A_2A_3B_2B_3$ $\frac{1}{4}(1-r)(1-r')$ a_{13}	$A_2A_3B_2B_4$ $\frac{1}{4}(1-r)r$ a_{14}	$A_2A_4B_2B_3$ $\frac{1}{4}(1-r)r$ a_{15}	$A_2A_4B_2B_4$ $\frac{1}{4}(1-r)(1-r')$ a_{16}

Como es posible ver en la tabla anterior, todos los descendientes del cruzamiento, presentan una apariencia externa distinta, pudiendo distinguirse las 16 clases de individuos. Nuestro poder de discriminación en este caso es el máximo, de manera que al igual que sucedía en un cruzamiento prueba podemos saber si un individuo se ha originado por la unión de dos gametos parentales, dos recombinantes, o por la unión de un gameto de cada tipo. Incluso, podemos estimar la frecuencia de recombinación del parental masculino (r) y femenino (r').

Si el número de individuos observados de cada tipo (ver tabla anterior) en el cruzamiento es:

$$a_1 + a_2 + a_3 + a_4 + a_5 + a_6 + a_7 + a_8 + a_9 + a_{10} + a_{11} + a_{12} + a_{13} + a_{14} + a_{15} + a_{16} = n$$

La frecuencia de recombinación por el lado femenino (r') se estimaría de la siguiente forma:

$$r' = \frac{\text{Recombinantes(femeninos)}}{\text{Total}} = \frac{a_5 + a_6 + a_7 + a_8 + a_9 + a_{10} + a_{11} + a_{12}}{n}$$

La frecuencia de recombinación por el lado masculino (r) se estimaría de la siguiente forma:

$$r = \frac{\text{Recombinantes(masculinos)}}{\text{Total}} = \frac{a_2 + a_3 + a_6 + a_7 + a_{10} + a_{11} + a_{14} + a_{15}}{n}$$

En el supuesto de que la probabilidad de sobrecruzamiento por el lado masculino (r) y femenino fueran iguales (r'), cualquiera de las dos estimas anteriores serviría para calcular r . Sin embargo, para estimar en este último caso la fracción de recombinación teniendo en cuenta todos los recombinantes masculinos y femeninos, realizaríamos el siguiente cálculo:

$$r = \frac{\text{Recombinantes(masculinos + femenino)}}{2n}$$

$$r = \frac{(a_5 + a_6 + a_7 + a_8 + a_9 + a_{10} + a_{11} + a_{12}) + (a_2 + a_3 + a_6 + a_7 + a_{10} + a_{11} + a_{14} + a_{15})}{2n}$$

Sobrecruzamiento doble y múltiple

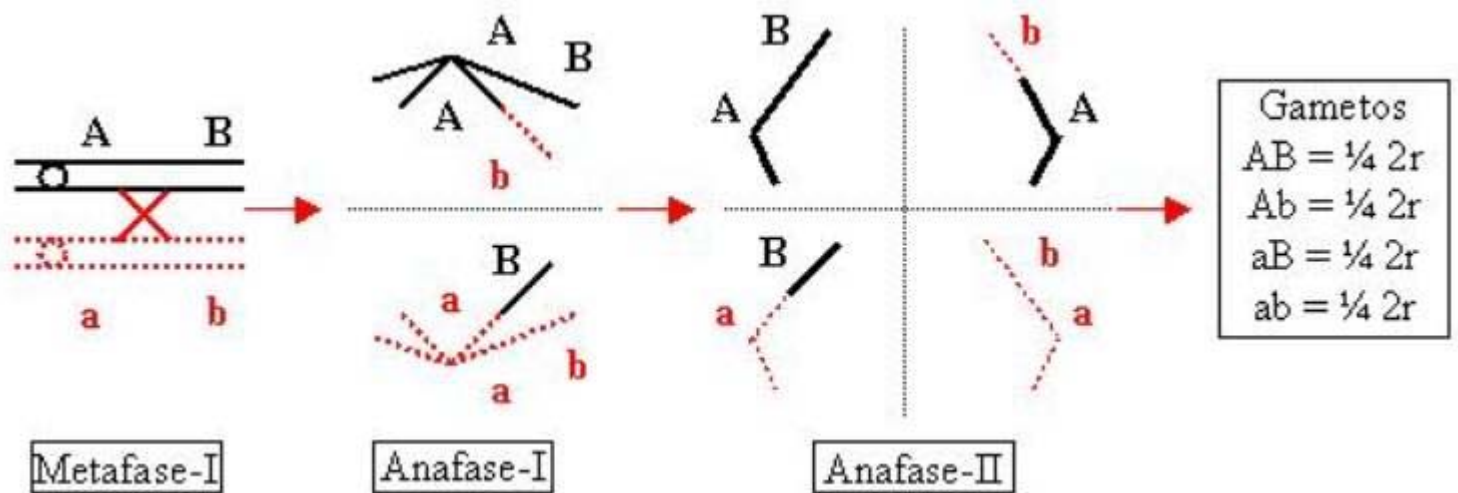
Hasta el momento hemos venido considerando que entre los loci ligados se daba un solo sobrecruzamiento. Pero, si los loci analizados se encuentran a cierta distancia es posible que se den dos o más sobrecruzamientos entre los loci. Por consiguiente, es necesario saber de que manera influye en la estima de r el hecho de que se den dos o más sobrecruzamientos entre los loci ligados.

En primer lugar, vamos a considerar el caso de dos sobrecruzamientos. Cuando se dan dos sobrecruzamientos entre los loci analizados, estos pueden ser de cuatro tipos:

- a. Recíprocos: el segundo sobrecruzamiento afecta a los mismos cromatidios que afectó el primero.
- b. Diagonales de Tipo I : el segundo sobrecruzamiento afecta a uno de los cromatidios del primero y a otro nuevo.
- c. Diagonales de tipo II : el segundo sobrecruzamiento afecta al otro cromatidio que afectó el primero y a otro nuevo.
- d. Complementarios: el segundo sobrecruzamiento afecta a los dos cromatidios que no afectó el primero.

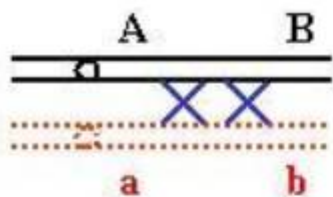
Si suponemos que los cuatro tipos de sobrecruzamiento doble son igualmente frecuentes, es decir, si suponemos que no existe Interferencia cromatídica y que el hecho de que un cromatidio haya sido afectado por un sobrecruzamiento no influye para nada en que vuelva a ser afectado por otro sobrecruzamiento, podemos demostrar que la estima de la fracción de recombinación r no varía.

Con un solo sobrecruzamiento la mitad de los gametos son recombinantes:

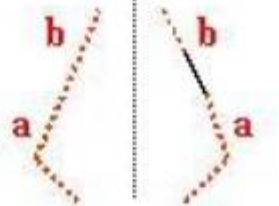
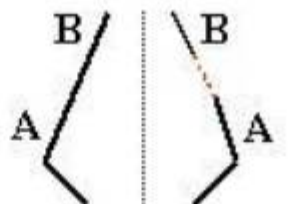
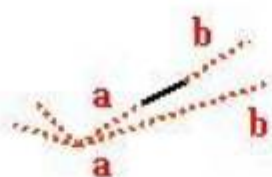
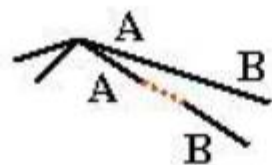


Cuando se dan dobles sobrecruzamientos los resultados que se obtienen se indican en el siguiente esquema:

1/4



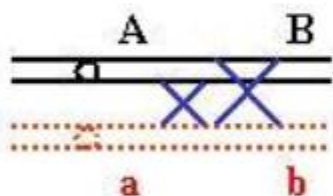
RECIPROCOS



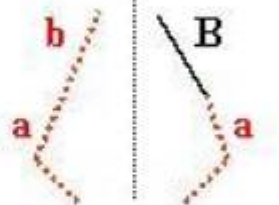
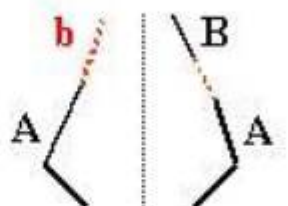
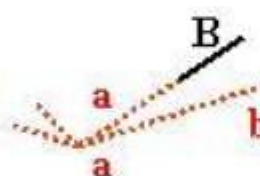
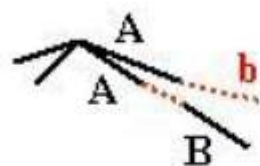
Frecuencia gametos recombinantes

0

1/4



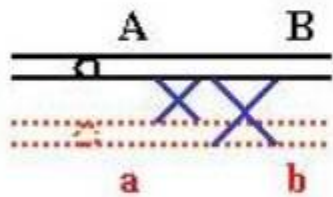
DIAGONAL-I



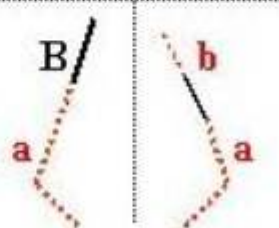
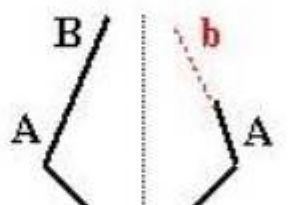
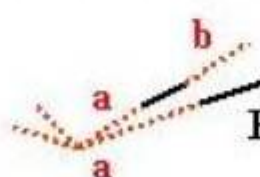
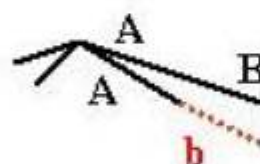
Frecuencia gametos recombinantes

1/2

1/4



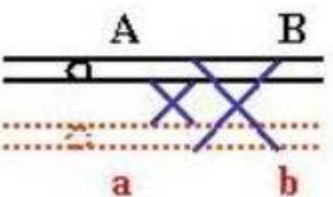
DIAGONAL-II



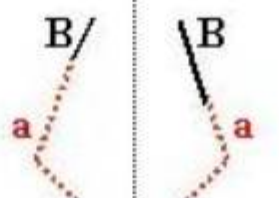
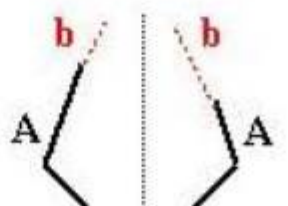
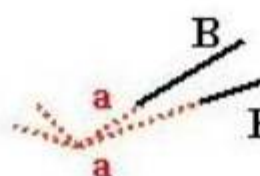
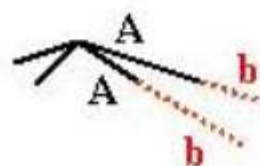
Frecuencia gametos recombinantes

1/2

1/4



COMPLEMENTARIOS



Frecuencia gametos recombinantes

1

En el esquema anterior hemos podido observar que las consecuencias de los dobles sobrecruzamientos recíprocos es que no dan lugar a gametos recombinantes, por tanto, es como si r se hiciera cero ($r=0$). En ambos tipos de dobles sobrecruzamientos diagonales, la mitad de los gametos son recombinantes, es decir, el resultado es el mismo que si solamente se hubiera dado un sobrecruzamiento, por tanto el valor de r se mantiene. En el caso de los dobles sobrecruzamientos complementarios todos los gametos originados son de tipo recombinante, por consiguiente, es como si el valor de r se duplicara.

Por último, si suponemos que todos los tipos de sobrecruzamientos dobles son igualmente frecuentes ($\frac{1}{4}$ cada tipo), es decir, si suponemos que no existe Interferencia cromatídica, la estima de r quedaría de la siguiente forma:

$$\frac{1}{4} \times 0 + \frac{1}{4} \times r + \frac{1}{4} \times r + \frac{1}{4} \times 2r = r$$

Para concluir, vemos que la estima de la frecuencia de recombinación entre los loci sigue siendo r independientemente de si se ha dado uno o dos sobrecruzamientos.