

EL POLIHÍBRIDO. ANÁLISIS ESTADÍSTICO APLICADO AL MENDELISMO

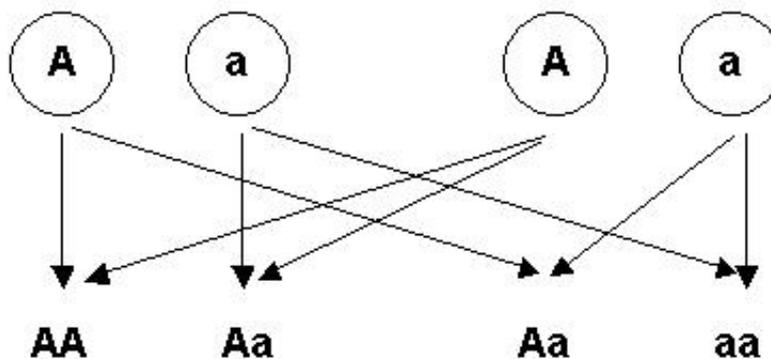
- [Cruzamiento monohíbrido](#)
- [Cruzamiento dihíbrido](#)
- [Cruzamiento polihíbrido](#)
- [Desviaciones de la segregación](#)
- [Prueba chi-cuadrado de ajuste](#)
- [Probabilidad de una familia](#)

Cruzamiento monohíbrido

Un individuo híbrido para un gen determinado, un monohíbrido, es un individuo cuyo genotipo contiene dos alelos distintos. Si el locus en estudio sólo posee dos alelos (por ejemplo, A y a) el genotipo híbrido es Aa.

Los híbridos producen dos tipos de gametos, que se diferencian porque cada uno de ellos lleva uno de los dos alelos, es decir, en nuestro ejemplo, el híbrido producirá unos gametos que llevarán el alelo A y otros que llevarán el alelo a. Como los alelos se reparten al azar entre los gametos (ley de la segregación independiente) la mitad de los gametos serán de "tipo A" y la otra mitad de "tipo a".

Si cruzamos dos híbridos (o autofecundamos un híbrido) obtendremos una descendencia en la que, si es lo suficientemente grande, aparecerán todos los genotipos que se pueden formar al juntar al azar dos gametos, uno procedente del padre y otro de la madre, según el siguiente esquema:



Por tanto, en la descendencia del cruce monohíbrido aparecen tres genotipos diferentes (AA, Aa y aa) cuyas frecuencias siguen la segregación:

$$1 \text{ AA} : 2 \text{ Aa} : 1 \text{ aa}$$

Cuando hay dominancia completa de alguno de los dos alelos, el heterocigoto es igual a el homocigoto para el alelo dominante; por tanto, en la descendencia anterior sólo existen dos fenotipos: el dominante y el recesivo,

La segregación fenotípica de la descendencia y su correspondencia con la segregación genotípica son las que se indican en la tabla siguiente.

Genotipo	AA	Aa	aa
Segregación	1	2	1
Fenotipo	A		a
Segregación	3		1

En resumen, en el cruzamiento monohíbrido, si consideramos un locus con dominancia completa, intervienen 2 tipos de gametos que, al unirse dan lugar a 3 genotipos distintos en los que se distinguen 2 fenotipos.



Cruzamiento dihíbrido

Un individuo dihíbrido es un individuo heterocigoto para dos loci, es decir, un individuo cuyo genotipo contiene dos alelos distintos en cada locus. Si los loci en estudio son bialélicos (por ejemplo: A, a y B, b) el genotipo dihíbrido es AaBb.

Los dihíbridos producen cuatro tipos de gametos, que se diferencian porque cada uno de ellos lleva una pareja distinta de alelos, uno por cada uno de los dos loci. En nuestro ejemplo, el dihíbrido producirá gametos: **AB**, que llevan los dos alelos mayúscula, **Ab** que llevan un alelo A y un alelo b, **aB**, que llevan un alelo a y un alelo B, y **ab**, que llevan los dos alelos minúscula. Como los alelos se reparten al azar entre los gametos (ley de la segregación independiente) para cada locus X,x la mitad de los gametos serán de "tipo X" y la otra mitad de "tipo x". Por otra parte, como los alelos se combinan independientemente, los alelos A y a se combinan con alelos B y b con la misma probabilidad, es decir, los cuatro tipos de alelos se formarán con la misma frecuencia (1/4)

Si cruzamos dos dihíbridos (o autofecundamos un dihíbrido) obtendremos una descendencia en la que, si es lo suficientemente grande, aparecerán todos los genotipos que se pueden formar al juntar al azar dos gametos, uno procedente del padre y otro de la madre, según se indica en la siguiente tabla:

	AABB								
Segregación	1	2	2	4	1	2	1	2	1
Fenotipo	A B			A b		a B		a b	
Segregación	9			3		3		1	

En resumen, en el cruzamiento dihíbrido, si consideramos dos loci con dominancia completa, intervienen 4 tipos de gametos que, al unirse dan lugar a 9 genotipos distintos en los que se distinguen 4 fenotipos.



Cruzamiento polihíbrido

Un polihíbrido es un individuo heterocigoto para **n** loci, es decir, un individuo cuyo genotipo contiene dos alelos distintos en cada locus. Si los loci en estudio son bialélicos (por ejemplo: A,a ; B, b ; ... N,n) el genotipo polihíbrido es AaBb...Nn.

Los polihíbridos producen tantos tipos de gametos distintos como combinaciones diferentes de **n** alelos, uno por locus, se pueden formar, es decir **2ⁿ**. En nuestro ejemplo, el polihíbrido producirá gametos: **ABC...N, ABC...n, ... AbC...N, etc., etc. hasta abc...n**. Como los alelos se reparten al azar entre los gametos (ley de la segregación independiente) para cada locus X,x la mitad de los gametos serán de "tipo X" y la otra mitad de "tipo x". Por otra parte, como los alelos se combinan independientemente, los alelos A y a se combinan con los alelos B y b con la misma probabilidad, y estas combinaciones, a su vez, se combinan con los alelos C y c con la misma probabilidad. Es decir, los **2ⁿ** tipos de alelos se formarán con la misma frecuencia ($1/2^n$)

Si cruzamos dos polihíbridos (o autofecundamos un polihíbrido) obtendremos una descendencia en la que, si es lo suficientemente grande, aparecerán todos los genotipos que se pueden formar al juntar al azar dos gametos, uno procedente del padre y otro de la madre.

Por poner un ejemplo, en el siguiente esquema analizaremos el caso del trihíbrido AaBbCc

Espermatozoides frecuencia		ABC	ABc	AbC	Abc	aBC	aBc	abC	abc
		1/8	1/8	1/8	1/8	1/8	1/8	1/8	1/8
Óvulos frecuencia	ABC	AABBCC 1/64	AABBCCc 1/64	AABbCC 1/64	AABbCc 1/64	AaBBCC 1/64	AaBBCCc 1/64	AaBbCC 1/64	AaBbCc 1/64
	ABc	AABBCCc 1/64	AABBcc 1/64	AABbCc 1/64	AABbcc 1/64	AaBBCCc 1/64	AaBBcc 1/64	AaBbCc 1/64	AaBbcc 1/64
	AbC	AABbCC 1/64	AABbCc 1/64	AAbbCC 1/64	AAbbCc 1/64	AaBbCC 1/64	AaBbcc 1/64	AabbCC 1/64	AabbCc 1/64
	Abc	AABbCc 1/64	AABbcc 1/64	AAbbCc 1/64	AAbbcc 1/64	AaBbCc 1/64	AaBbcc 1/64	AabbCc 1/64	Aabbcc 1/64
	aBC	AaBBCC 1/64	AaBBCCc 1/64	AaBbCC 1/64	AaBbCc 1/64	aaBBCC 1/64	aaBBCCc 1/64	aaBbCC 1/64	aaBbCc 1/64
	aBc	AaBBCCc 1/64	AaBBcc 1/64	AaBbCc 1/64	AaBbcc 1/64	aaBBCCc 1/64	aaBBcc 1/64	aaBbCc 1/64	aaBbcc 1/64
	abC	AaBbCC 1/64	AaBbCc 1/64	AabbCC 1/64	AabbCc 1/64	aaBbCC 1/64	aaBbCc 1/64	aabbCC 1/64	aabbCc 1/64
	abc	AaBbCc 1/64	AaBbcc 1/64	AabbCc 1/64	Aabbcc 1/64	aaBbCc 1/64	aaBbcc 1/64	aabbCc 1/64	aabbcc 1/64

Por tanto, en la descendencia del cruzamiento polihíbrido aparecen $3^n = 27$ genotipos diferentes que resultan de las combinaciones de (AA, Aa y aa) con (BB, Bb, cc) y (NN, Nn, nn) y cuyas frecuencias siguen la segregación que se deduce del producto cartesiano de $\{1 AA : 2 Aa : 1 aa\} \times \{1 BB : 2 Bb : 1 bb\} \times \dots \times \{1 NN : 2 Nn : 1 nn\}$

En el caso del trihíbrido, la segregación será:

1 AABBCC : 2 AABBCCc : 1 AABBcc : 2 AABbCC : 4 AABbCc : 2 AABbcc : 1 AAbbCC : 2 AAbbCc : 1 AAbbcc :

: 2 AaBBCC : 4 AaBBCCc : 2 AaBBcc : 4 AaBbCC : 8 AaBbCc : 4 AaBbcc : 2 AabbCC : 4 AabbCc : 2 Aabbcc :

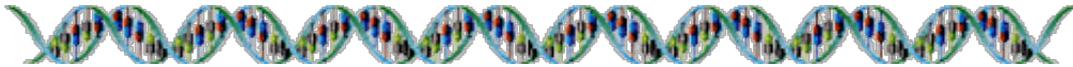
: 1 aaBBCC : 2 aaBBCCc : 1 aaBBcc : 2 aaBbCC : 4 aaBbCc : 2 aaBbcc : 1 aabbCC : 2 aabbCc : 1 aabbcc

Cuando hay dominancia completa de alguno de los dos alelos en alguno de los loci, en ese locus, el heterocigoto es igual al homocigoto para el alelo dominante; por tanto, en la descendencia anterior sólo existen dieciocho, doce u ocho fenotipos dependiendo de que exista dominancia completa en uno, dos o tres loci, respectivamente.

Para no pecar de excesivamente prolijos, sólo indicaremos en la tabla siguiente la segregación fenotípica de la descendencia y su correspondencia con la segregación genotípica en el caso en que existe dominancia completa en los tres loci.

Fenotipo	ABC							
Genotipos	AABBCC							
	AABBcc							
	AABbCC	AABBcc	AAbbCC	aaBBCC				
	AABbCc							
	AaBBCC							
	AaBBcc	AaBbcc	AabbCc	aaBbcc				
	AaBbCC							
	AaBbCc							
Segregación	27	9	9	9	3	3	3	1

En resumen, en el cruzamiento trihíbrido, si consideramos tres loci con dominancia completa, intervienen 8 tipos de gametos que, al unirse dan lugar a 27 genotipos distintos en los que se distinguen 8 fenotipos, y en el caso general del polihíbrido, si todos los genes muestran dominancia completa, estarán involucrados 2^n tipos de gametos que, al unirse dan lugar a 3^n genotipos distintos en los que se distinguen 2^n fenotipos .



En el caso general de un cruce entre individuos heterocigotos para n loci bialélicos ($n = 1, 2, \dots, n$) el número de gametos implicados será igual a 2^n y sus frecuencias, por la primera y la segunda ley de Mendel, se pueden calcular como

$$\left(\frac{1}{2}\right)^n$$

Las segregaciones genotípica y fenotípica son el resultado de elevar a la enésima potencia la segregación del monohíbrido,

La segregación fenotípica se obtiene mediante la ecuación

$$\binom{n}{d} \left(\frac{3}{4}\right)^d \left(\frac{1}{4}\right)^r = \frac{n!}{d!r!} \left(\frac{3}{4}\right)^d \left(\frac{1}{4}\right)^r$$

donde d y r son, respectivamente, el número de caracteres dominantes y recesivos que exhibe el fenotipo. Por su parte, la segregación genotípica se obtiene mediante la ecuación

$$\binom{n}{D,H,R} \left(\frac{1}{4}\right)^D \left(\frac{1}{2}\right)^H \left(\frac{1}{4}\right)^R = \frac{n!}{D!H!R!} \left(\frac{1}{4}\right)^D \left(\frac{1}{2}\right)^H \left(\frac{1}{4}\right)^R$$

donde D , H y R son, respectivamente, el número de genes en homocigosis para el alelo dominante, en heterocigosis o en homocigosis para el alelo recesivo que exhibe el genotipo.

Desviaciones de la segregación

Estas segregaciones de la descendencia de los híbridos pueden modificarse en algunos casos especiales.

La primera causa de modificación es la existencia de más de dos alelos por gen, lo cuál redundaría en un incremento de las clases genotípicas y en cambios de las segregaciones fenotípicas observadas. Estos cambios dependerán del número de alelos implicados en el cruzamiento y de las relaciones de dominancia - codominancia que puedan existir entre ellos.

Una causa frecuente de alteración de la segregación consiste en que los alelos en estudio provoquen diferencias entre las viabilidades medias de los individuos portadores. En casos extremos, un alelo puede ser letal recesivo, es decir, producir la muerte de los individuos homocigotos para ese alelo, o letal dominante y causar la muerte de todos los individuos portadores. Un ejemplo clásico de un alelo letal es el del alelo "plateado", en zorros, que en heterocigosis produce el color de pelo tan apreciado por los peleteros y en homocigosis es letal. Las situaciones menos extremas, en las que uno o varios alelos reducen la viabilidad de sus portadores son muy complicadas pues las segregaciones que se observan pueden ser impredecibles, puesto que en la mayoría de los casos la situación se complica dependiendo de factores tales como el ambiente o la interacción con el efecto de otros genes; como consecuencia, el porcentaje en que se reduce la viabilidad depende de factores difícilmente controlables.

Cuando las relaciones entre los alelos no son de dominancia completa pueden presentarse problemas si el ambiente también influye en el fenotipo, además de los genes. En estos casos, la segregación fenotípica, puede deducirse de los esquemas de cruzamiento indicados anteriormente, tal como hicimos en el caso del cruce dihíbrido; no obstante, al superponerse los efectos génicos y ambientales puede no ser fácil hacer una clasificación fenotípica correcta y, si esto ocurre, se podrán observar distintas segregaciones dependiendo del ambiente en el que se desarrollen los individuos. El ejemplo más sencillo de esta situación es el de algunos alelos que producen enanismo en homocigosis y son casi, aunque no totalmente recesivos; en una población en la que se encuentre segregando un alelo de este tipo puede ser muy complicado distinguir entre un heterocigoto criado en un ambiente favorable y un homocigoto normal criado en condiciones desfavorables.

Por otra parte, incluso en el caso más sencillo de dominancia completa, cuando los genes implicados afectan al mismo carácter la segregación fenotípica observable puede ser muy diferente a la propuesta anteriormente tanto en frecuencias como en el tipo de caracteres observables. Esta situación se conoce con el nombre de epistasia y su ejemplo más típico (clásico) es el referente al carácter "forma de la cresta de los gallos", sobre el que intervienen dos genes bialélicos, a los que llamaremos A,a y B,b; los individuos de genotipo A- B- tienen la cresta en forma de nuez, los de genotipo A- bb tienen la cresta en roseta, los de genotipo aa B- en forma de legumbre de guisante, y los de genotipo aabb de forma aserrada normal. La segregación del cruce de dos dihíbridos AaBb será: 9 nuez : 3 roseta : 3 guisante : 1 aserrada, segregación en la de lo que se ha modificado no son las frecuencias sino los fenotipos. Otro ejemplo es el que implica la existencia de dos genes (A,a y B,b) que afectan al mismo carácter de la misma manera (acción génica duplicada); la segregación del cruce de dos dihíbridos AaBb será: 15 dominante (portador de, al menos, un alelo A o B) : 1 recesiva (aabb), segregación en la de lo que se ha modificado son las frecuencias.

Otra complicación posible deriva del hecho de que un gran número de caracteres

(caracteres cuantitativos) están controlados por varios genes cuyos efectos se suman; para complicar las cosas, en estos casos es más que frecuente que el ambiente de desarrollo tenga un efecto importante en el fenotipo. La segregación fenotípica observada en estas situaciones no guarda ningún parecido aparente con las descritas anteriormente en este capítulo, hasta tal punto que los genéticos de principios del siglo XX discutieron durante décadas acerca de si estos caracteres tenían o no la misma base genética que los caracteres "mendelianos".

Todas estas situaciones serán analizadas en detalle en los siguientes capítulos.



Prueba chi-cuadrado de ajuste

En cualquier experimento en el que se trabaje con un carácter desconocido la primera pregunta que se plantea es cuál es la base genética de dicho carácter. Como hemos indicado antes, esta pregunta no siempre tiene una respuesta sencilla y, en general, ni siquiera se puede garantizar que se obtenga nada mejor que una aproximación estadística a la respuesta. No obstante, a este nivel de la asignatura vamos a suponer que nos encontramos en una situación que se puede estudiar mediante análisis mendeliano.

Supondremos que el carácter en estudio establece una clasificación discreta, es decir, permite clasificar los individuos de la población en grupos de fenotipo claramente diferenciado.

Tal como hizo Mendel empezáramos por intentar obtener - reconocer líneas puras para este carácter. Una vez obtenidas estas líneas puras, las cruzaremos para obtener híbridos y cruzaremos estos híbridos para observar su descendencia. El fenotipo de los híbridos nos informará sobre las relaciones de dominancia - recesividad - codominancia entre los alelos y, en su caso, puede aportar información sobre la localización cromosómica de los genes (como veremos en el capítulo de mendelismo complejo). La segregación fenotípica de la descendencia de los híbridos nos informará sobre el número de genes implicados, siempre y cuando las posibles complicaciones que puedan existir no oscurezcan demasiado el proceso.

El problema práctico es que, en el mejor caso, la descendencia que obtengamos será una muestra aleatoria de la auténtica descendencia y, por tanto, las frecuencias fenotípicas observadas no serán idénticas a las esperadas, si no que se espera observar diferencias debidas al efecto del azar.

Este problema no es exclusivo del análisis genético y se resuelve aplicando una prueba estadística muy conocida que es la chi-cuadrado de ajuste (χ^2). El procedimiento general es muy sencillo.

Imaginemos que queremos estudiar una variable **X** que toma **K** valores distintos (x_1, x_2, \dots, x_K). Si tomamos una muestra de **N** observaciones de la variable observaremos que hemos obtenido O_1, O_2, \dots, O_K veces los correspondientes valores (O_k viene de "frecuencia Observada"). Planteamos la hipótesis de que nuestra variable tiene una cierta distribución de probabilidad, es decir, suponemos que podemos conocer la probabilidad P_k con la que se da cada uno de los valores de la variable. Conocida la probabilidad de un cierto valor, podemos calcular de una forma muy simple el número de veces que esperamos observarlo en una muestra de tamaño **N** (E_k de frecuencia Esperada), basta con multiplicar la probabilidad teórica por el tamaño de la muestra.

Valores	X ₁	X ₂	X _K	Total
Frecuencias observadas (O _i)	N ₁	N ₂	N _k	N _K	N
Frecuencias esperadas (E _i)	P ₁ ·T	P ₂ ·T	P _k ·T	P _K ·T	N

Si nuestra suposición es acertada, es decir, si las probabilidades de los distintos sucesos son las que nosotros creemos, entonces las diferencias que existan entre las frecuencias observadas y las esperadas serán pequeñas y se deberán exclusivamente al efecto del muestreo (del azar) pero, si estamos equivocados, es decir, si las probabilidades de los distintos sucesos son distintas de las que nosotros suponemos, entonces las diferencias que existan entre las frecuencias observadas y las esperadas serán grandes pues, al efecto del muestreo se sumarán otras causas de diferencia

Si las diferencias que existen entre las frecuencias observadas y las esperadas se deben exclusivamente al efecto del azar, se puede calcular a partir de las parejas de frecuencias un parámetro que tiene distribución chi-cuadrado.

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^k \frac{(O_i - E_i)^2}{E_i}$$

Si, por el contrario, las diferencias que existen entre las frecuencias observadas y las esperadas se deben a otras causas añadidas al efecto del azar, el parámetro anterior no se distribuirá como una chi-cuadrado sino que tomarán valores mucho más grandes.

La decisión final acerca del resultado de la prueba se realiza comparando el valor obtenido con el "valor crítico" que, para un nivel de significación α es el percentil 1- α de la correspondiente distribución chi-cuadrado.

Para fijar ideas en el contexto de la genética, vamos a analizar un caso concreto.

Supongamos que estamos estudiando el tipo de herencia del color de la flor en una especie de plantas anuales en la que se dan flores de dos colores distintos: Amarillo y naranja.

Imaginemos que hemos obtenido unas líneas puras y que cruzamos plantas de flores amarillas con plantas de flores naranja y obtenemos plantas híbridas con flores de color naranja; de este resultado podemos deducir que, si estamos ante un carácter monogénico, el alelo "naranja" debe ser dominante. Cruzamos los híbridos y obtenemos 152 plantas con flores naranja y 10 plantas con flores amarillas.

Si se tratara del caso más sencillo posible, es decir, un solo gen con dos alelos y segregación mendeliana normal y corriente, entonces esperaríamos observar una segregación 3 dominante: 1 recesivo.

Como una primera aproximación, dividiremos las frecuencias de observadas por la frecuencia de individuos de fenotipo recesivo y vemos que la segregación obtenida es 15,2 : 1, que es muy diferente a una segregación 3 : 1. Este es el momento de acordarnos de los ejemplos propuestos de alteración de la segregación mendeliana, en concreto, de aquello de la acción génica duplicada que producía una segregación 15 : 1 (en el capítulo siguiente ya la estudiaremos en detalle, junto a las demás epistasias)

Pues bien, aceptamos como hipótesis de trabajo la existencia de una epistasia del tipo 15 : 1 y calculamos las frecuencias esperadas:

$$E(\text{naranja}) = \text{Probabilidad (naranja)} \cdot n^\circ \text{ Total de individuos} = 15/16 \cdot (152 + 10) = 151,88$$

$$E (\text{amarillo}) = \text{Probabilidad (amarillo)} \cdot n^{\circ} \text{ Total de individuos} = 1/16 \cdot (152 + 10) = 10,12$$

y calculamos el parámetros correspondiente:

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^2 \frac{(O_i - E_i)^2}{E_i} = \frac{(152 - 151,88)^2}{151,88} + \frac{(10 - 10,12)^2}{10,12} = 0,0015$$

En una prueba chi-cuadrado de este tipo, el número de grados de libertad se calcula como el número de fenotipos menos 1, es decir, que esta chi-cuadrado tendrá $2 - 1 = 1$ grados de libertad.

Por tanto, si utilizamos un nivel de significación habitual del 5%, el valor crítico de la prueba es el percentil 0,95 de la chi-cuadrado con 1 grado de libertad, que vale 3,84

Como el valor obtenido es claramente inferior a 3,84, concluimos que en esta especie vegetal el color de la flor está controlado por dos genes epistáticos con acción génica duplicada, siendo "flor de color naranja" el fenotipo dominante y "flor de color amarillo" el fenotipo recesivo.

Por último, es importante indicar que la prueba chi-cuadrado sólo se puede realizar con frecuencias fenotípicas absolutas, nunca con porcentajes.

La tabla general del análisis será:

Fenotipo	A B	A b	a B	a b	Total
Segregación observada (O_i)	O_1	O_2	O_3	O_4	$T = \sum_{i=1}^4 E_i$
Segregación esperada (E_i)	$(9/16) \cdot T$	$(3/16) \cdot T$	$(3/16) \cdot T$	$(1/16) \cdot T$	$T = \sum_{i=1}^4 E_i$
$\chi^2 = \sum_{i=1}^4 \frac{(O_i - E_i)^2}{E_i}$					



Probabilidad de una familia

Una vez conocida la base genética del carácter que estemos estudiando podemos utilizar este conocimiento para estimar la probabilidad de obtener determinadas descendencias, conocido el fenotipo de los padres. Esto es posible porque, como hemos visto, en un determinado cruzamiento, para analizar un carácter determinado, se puede conocer fácilmente cuál es la probabilidad de obtener descendientes de determinado genotipo o fenotipo,

Los cálculos se realizan en base a las segregaciones esperadas, utilizando como herramienta estadística la distribución multinomial. La idea es la siguiente:

- En la descendencia de tamaño **N** (N hijos) de un cruce determinado pueden

darse **K** fenotipos / genotipos distintos ($K = 2, 3...$) [por ejemplo, en la descendencia de un cruce entre dos heterocigotos para un gen bialélico *A,a* con dominancia completa del alelo *A*, se pueden dar dos fenotipos diferentes: *A* y *a*]

- La probabilidad de cada fenotipo / genotipo, k , es conocida y la llamaremos P_k [en nuestro ejemplo, $P_A = 3/4$ y $P_a = 1/4$]
- Esta probabilidad es constante porque sólo depende de la segregación de los genes en los padres.
- Cualquiera que haya sido el fenotipo / genotipo de uno de los hijos, este resultado no influye en el fenotipo / genotipo que vaya a tener el hermano siguiente, es decir, cada hermano procede de un "experimento" independiente de los demás.

Como consecuencia, por definición, la variable estadística que cuenta el número individuos, n_k de cada fenotipo / genotipo k en una descendencia determinada es una multinomial pues se trata de una variable aleatoria que cuenta el número de sucesos de cada tipo en una serie de N pruebas independientes, cada una de las cuales tiene K posibles resultados, cuyas probabilidades son constantes.

Las probabilidades de los distintos sucesos, es decir, de los distintos tipos de familias se calculan según el desarrollo de:

$$(P_1 + P_2 + \dots + P_K)^N = \sum_{k=1}^K \binom{N}{n_1, n_2, \dots, n_K} P_1^{n_1} \cdot P_2^{n_2} \cdot \dots \cdot P_K^{n_K} = \sum_{k=1}^K \frac{N!}{n_1! n_2! \dots n_K!} P_1^{n_1} \cdot P_2^{n_2} \cdot \dots \cdot P_K^{n_K}$$

$$P(n_1, n_2, \dots, n_K) = \frac{N!}{n_1! n_2! \dots n_K!} P_1^{n_1} \cdot P_2^{n_2} \cdot \dots \cdot P_K^{n_K}$$

donde, tal como hemos indicado, N es el número de hijos de la familia y n_k y P_k son, respectivamente el número de individuos y la probabilidad del fenotipo/genotipo k .

*En nuestro ejemplo de un cruce entre dos heterocigotos para un gen bialélico *A,a* con dominancia completa del alelo *A*, supongamos que queremos saber cuál es la probabilidad de que en una descendencia de 5 hijos 3 sean de fenotipo dominante y dos de fenotipo recesivo.*

$$P(3, 2) = \frac{5!}{3!2!} \cdot \left(\frac{3}{4}\right)^3 \cdot \left(\frac{1}{4}\right)^2 = \frac{5 \cdot 4 \cdot 3 \cdot 2 \cdot 1}{3 \cdot 2 \cdot 1 \cdot 2 \cdot 1} \cdot \frac{3^3}{4^3} \cdot \frac{1^2}{4^2} = 10 \cdot \frac{27}{4^5} = \frac{270}{1024} = \frac{135}{512}$$



