Revista Colombiana de Matemáticas
Volumen 39 (2005), páginas 1–11

Modelamiento estocástico de la pérdida de secuencias teloméricas en células con varios cromosomas

Viswanathan Arunachalam
Universidad de los Andes, Bogotá
Universidad Nacional de Colombia, Bogotá

Ricardo Restrepo*
Universidad de los Andes, Bogotá

Abstract. Telomeres play an important role in organism aging. Due to the telomerasa absence, each time that the cell is divided, it lost telomeric sequences. Subsequently, the telomeric DNA is critically reduced and it directs the cell to stop its division, entering to a senescence state. This article presents a solution for the modeling in discrete time, of the evolution of a population that age due to telomeric reduction, where the cells have more than one chromosome, obtaining in particular the result that a population of multichromosomic cells tends to decline, without necessity of including other parameters of cellular death as waste or metilation.

Keywords and phrases. Modelos estocásticos. Pérdida de secuencias teloméricas. Procesos de Galton-Watson.

2000 Mathematics Subject Classification. Primary: 60J80, 60J85, 92B05.

Resumen. Los telómeros juegan un papel importante en la vejez del organismo. Debido a la ausencia de telomerasa, cada vez que la célula se divide, se pierden secuencias teloméricas. Eventualmente, el ADN telomérico se ve críticamente reducido y ordena a la célula detener su división, entrando a un estado de senescencia. En el presente artículo se presenta una solución para el modelamiento

*Este artículo hace parte del trabajo de tesis realizado por Ricardo Restrepo para optar al título de Mágister en Matemáticas en la Universidad de los Andes en diciembre de 2004.

en tiempo discreto, de la evolución de una población que envejece por acortamiento telomérico, donde las células tienen múltiples cromosomas, obteniendo en partícular el resultado que una población de células multicromósomicas tiende al declive, sin necesidad de incluir otros parámetros de muerte celular como desgaste o metilación.

1. Introducción

Los telómeros juegan un papel importante en la vejez del organismo. Debido a la ausencia de telomerasa, cada vez que la célula se divide, se pierden secuencias teloméricas. Subsecuentemente, el ADN telomérico se ve críticamente reducido y ordena a la célula detener su división, entrando a un estado de senescencia. Así, los telómeros son más cortos en individuos más viejos que en individuos más jovenes. Estas observaciones conducen a la conclusión que la longitud telomérica actúa como un reloj mitótico que limita el número de divisiones que una célula puede tener. Esta hipótesis, planteada en 1971 por Olovnikov [13], [14], sugiere que cuando el telomero alcanza un punto crítico de acortamiento, éste genera una señal que inicia la senescencia de la célula. Recientemente ha sido demostrado que la expresión forzada de telomerasa previene tanto el acortamiento telomérico como la senescencia en células ausentes de telomerasa. Similarmente, la inhibición de la actividad de la telomerasa en células con telomerasa, origina un crecimiento limitado de la población y su apoptosis.

Varios años después que Olovnikov formulara esta hipótesis de envejecimiento en 1992, se publicó el primer artículo por Levy y otros autores [10], donde se desarrolla un modelo determinístico de este problema utilizando herramientas elementales de combinatoria. Posteriormente, en 1995 Arino, Kimmel y Webb [1] desarrollan el modelo con un cromosoma en términos de un proceso ramificado en tiempo contínuo, también desarrollan el modelo con varios cromosomas, asumiendo que el número de individuos de la población es suficientemente grande. Oloffson [12] desarrolla también resultados asintóticos en el caso de un cromosoma y con ley de vida general en los individuos de la población. Por último, Proctor y Kirkwood en el 2004 [11] proponen un modelo en el caso de múltiples cromosomas, basados en que tal modelo, de acuerdo a simulaciones hechas, deberá seguir la ecuación de Hill.

El propósito del presente artículo es presentar un tratamiento sin supuestos adicionales, del modelo de pérdida de secuencias teloméricas en el caso de varios cromosomas y tiempo discreto, caso de interés que no se ha desarrollado antes.

2. Poblaciones y procesos ramificados

Al estudiar de forma histórica una población de individuos, la información primordial está expresada por el árbol familiar, esto es, la descripción de la historia de la población con respecto a la relación generacional de sus individuos.

Una manera de formalizar la descripción de un árbol familiar, es representar los posibles individuos del árbol familiar de una población como elementos del semigrupo $I = \bigoplus_{k=1}^{\infty} \mathbb{N}$, de tal manera que si $a \in I$ denota un individuo de la población, entonces $a \oplus n$ denota el hijo número n del individuo a.

I se usa entonces como dominio para describir todos los posibles individuos de la población. Una instancia particular de un árbol familiar deberá ser un subconjunto de I con ciertas propiedades especiales. Para dar cuenta de estas propiedades, se define el concepto de realización.

Definición 1. *Una realización es una función $P : I \to \{0, 1\}$ tal que*

- *Si $P(a \oplus b) = 1$, entonces $P(a) = 1$.*
- *Si $P(n) = 1$ y $m < n$, entonces $P(m) = 1$.*

Si $a \in I$ y P es una realización, $P(a)$ informa si el individuo a está o no en el árbol familiar descrito por la realización P (si $P(a) = 1$ o $P(a) = 0$, respectivamente). La primera propiedad que se le exige a la realización es para garantizar que si un individuo está en el árbol familiar también están sus ancestros. La segunda propiedad es con el fin de garantizar que los ancestros 'maximales' de la realización sea un segmento inicial de los naturales, esto es un conjunto de la forma $\{1, \ldots, n\}$.

Notación 2. *Se define lo siguiente:*

- $I(n) = \{k_1 \oplus \ldots \oplus k_n \,|\, k_1, \ldots, k_n \geq 1\}$*, representa los posibles individuos de la n-ésima generación del árbol familiar.*
- $I_a = a \oplus I$*, representa los posibles descendientes del individuo a.*
- $I_a(n) = a \oplus I(n)$*, representa los posibles descendientes de n-ésima generación del individuo a.*
- $I(P) = \{x \in I \,|\, P(x) = 1\}$*, representa los individuos existentes en la población que representa la realización P.*
- $I_n(P) = I(n) \cap I(P)$*, representa los individuos de la n-ésima generación del árbol familiar existentes en la población que representa la realización P. (Si P está especificada se abrevia I_n).*
- $z_n(P) = card\{x \in I(n) \,|\, P(x) = 1\}$*, cuenta los individuos de n-ésima generación existentes en la población que representa la realización P (si P está especificada se abrevia z_n).*
- $\xi_a(P) = card\{n \geq 1 \,|\, P(a \oplus n) = 1\}$*, cuenta el número de hijos del individuo a existentes en la población que representa la realización P (si P está especificada se abrevia ξ_a).*

Definición 3. *Dada una realización, se define una relación de orden parcial $\langle I(P), <_P \rangle$ tal que $a < b$ ssi $b = a \oplus c$ para algún $c \in I(P)$.*

Definición 4. *Sea $\mathbb{P}$ el conjunto de todas las realizaciones, sea $\mathcal{F}_n$ la σ-álgebra generada por $z_1, \ldots, z_n$. Si Ω es una σ-álgebra sobre $\mathbb{P}$ que contiene a $\mathcal{F}_n$ para todo $n \geq 1$, y μ es una medida de probabilidad sobre Ω, entonces a $\langle \mathbb{P}, \Omega, \mu \rangle$ se le llama* proceso de Galton-Watson.

Usualmente, además de conocer el árbol familiar de una población, es interesante conocer otro tipo de información sobre los individuos de la población (edad, peso, longitud telomérica, etc.), para este fin se define el concepto de función de información.

Definición 5. *Sea S un conjunto tal que cada uno de sus elementos expresa información de algún tipo. A una función $\varrho : I \to S$ que satisfaga condiciones adecuadas (estas condiciones se especifican en el modelaje del árbol familiar) se le llama función de información del árbol familiar y al conjunto S se le llama conjunto de estados.*

Aclaramos que, para una realización P particular, es suficiente que ϱ esté definida en $I(P)$.

Definición 6. *A una pareja (P, ϱ) donde P es una realización y ϱ es una función de información le llamamos realización con información extra.*

Notación 7. *Se define lo siguiente:*

- *Si $A \subseteq S$, $I_n(P, A) = \{x \in I(n) \,|\, P(x) = 1 \text{ y } \varrho(x) \in A\}$, representa los individuos de n-ésima generación de tipo A, de la realización (P, ϱ) (si P está especificada se abrevia $I_n(A)$ y si $A = \{t\}$, se abrevia $I_n(t)$).*
- *Si $A \subseteq S$, $z_n(P, A) = card\{x \in I(n) \,|\, P(x) = 1 \text{ y } \varrho(x) \in A\}$, cuenta el número de individuos de n-ésima generación de tipo A, de la realización (P, ϱ) (si P está especificada se abrevia $z_n(A)$ y si $A = \{t\}$, se abrevia $z_n(t)$).*
- *$\xi_a(P, A) = card\{n \geq 1 \,|\, P(a \oplus n) = 1\}$, cuenta el número de hijos del individuo a, de tipo A en la realización (P, ϱ) (si P está especificada se abrevia $\xi_a(A)$, y si $A = \{t\}$, se abrevia $\xi_a(t)$).*

Definición 8. *Sea $\mathbb{K}$ el conjunto de todas las funciones de información, sea $\mathcal{B}$ una σ-álgebra del conjunto $\mathbb{K}$. Si Ω es una σ-álgebra sobre $\mathbb{P} \times \mathbb{K}$ que contiene a $\mathcal{F}_n \times \mathcal{B}$ para todo $n \geq 1$, y μ es una medida de probabilidad sobre Ω, entonces a $\langle \mathbb{P} \times \mathbb{K}, \Omega, \mu \rangle$ se le llama* proceso general de Galton-Watson.

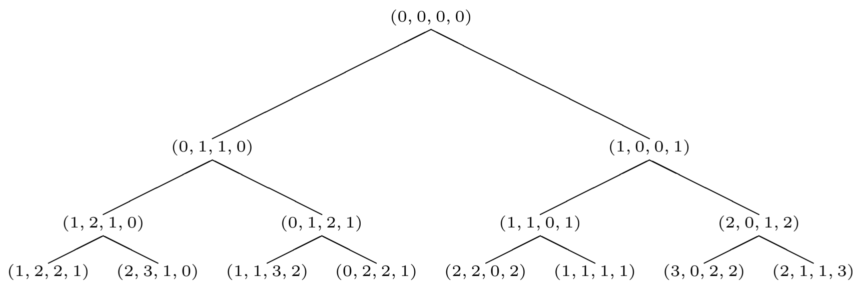
3. Planteamiento del modelo

Se asume que las etapas reproductivas ocurren para todos los individuos de la población de forma simultánea. Además, se asumirá que un individuo, al reproducirse da origen a dos nuevos individuos, con las mismas características reproductivas que el anterior, y el individuo madre desaparece de la población (modelamos entonces una mitosis pura). Las hipótesis primordiales son las siguientes:

1. Sólo hay un ancestro maximal en el árbol familiar (la población inicia con sólo una célula).
2. Toda célula de la población, se divide en exactamente dos células a las que llamamos primer y segundo hijo.

3. Si una célula carece de n_i telómeros en el cromosoma i, entonces con probabilidad λ_i el primer hijo carecerá de $n_i + 1$ unidades teloméricas en el cromosoma i mientras que el segundo hijo carecerá de n_i. Y con probabilidad $\overline{\lambda_i}$ el segundo hijo carecerá de $n_i + 1$ unidades teloméricas en el cromosoma i mientras que el primer hijo carecerá de n_i.
4. Las células constan de M cromosomas.
5. La selección de pérdidas teloméricas es independiente de las pérdidas teloméricas que tenga la célula en el momento, de la generación en que ella exista o del número de individuos que coexistan con ella.

La siguiente figura presenta un ejemplo de realización según los supuestos anteriores, donde las 4-tuplas expresan las pérdidas teloméricas de cada uno de los cuatro cromosomas que contiene una célula.



Describiendo las suposiciones en lenguaje de poblaciones, se propone que las realizaciones de este proceso serán triplas de la forma (B, T, R) donde B es una realización que representa un árbol binario. $T(x)$ es una función de información con rango $\mathbb{Z}^M$, que indica las pérdidas teloméricas del individuo x discriminadas por cromosoma y $R(x)$ es una función de información con rango E (ver 9) que indica las pérdidas teloméricas nuevas que adquirirá el primer hijo del individuo x. Describir la distribución de T y de R es nuestro siguiente objetivo.

Notación 9. *Se define lo siguiente:*

- *El conjunto de pérdidas fundamentales $E \subseteq \mathbb{Z}^M$ se define como el conjunto de los vectores con componentes* 0 *y* 1.
- *El vector* 1 *se define como el vector con todas sus componentes* 1.
- *Si $\theta \in E$, se define el complemento de θ como $\overline{\theta} = 1 - \theta$. (Note que si θ son las pérdidas teloméricas nuevas que adquirirá el primer hijo de un individuo, entonces $\overline{\theta}$ son las pérdidas teloméricas nuevas que adquirirá el segundo hijo).*
- *Si $\theta \in E$, se define la probabilidad de θ como $\lambda_\theta = \prod_{i=1}^{M} \nu_i$ donde*

$$\nu_i = \begin{cases} \lambda_i & si \quad \theta_i = 1 \\ 1 - \lambda_i & si \quad \theta_i = 0 \end{cases} .$$

Si $\theta \notin E$, se define $\lambda_\theta = 0$.

Siguiendo esta notación, se puede interpretar el comportamiento de T a partir de los supuestos así, si $T(a) = \phi$ y $\theta \in E$, entonces con probabilidad λ_θ se tiene que $R(a) = \theta$, $T(a \oplus 1) = \phi + \theta$ y $T(a \oplus 2) = \phi + \overline{\theta}$ donde $\theta \in E$. Dicho de otra manera, lo que se debe tener es que

$$\begin{aligned} T(a \oplus 1) &= T(a) + R(a)\,, \\ T(a \oplus 2) &= T(a) + \overline{R(a)}\,. \end{aligned} \tag{1}$$

Además, según el supuesto 5 se debe exigir también que $T(x)$ y $R(x)$ sean independientes.

Proposición 10. *Si $\phi \in (\mathbb{N}_{\geq 0})^M$, entonces*

$$f_\phi(s) = \sum_{\theta \in E} \lambda_\theta s_{\phi+\theta} s_{\phi+\overline{\theta}}.$$

Demostración. Inmediata. ☑

Iterando la función generadora de momentos anterior, es posible obtener una expresión para la esperanza de $z_n(\phi)$, pero es más sencillo hallarla mediante un tratamiento analítico, para esto necesitaremos un par de lemas.

Lema 11. *Si $\phi \in (\mathbb{N}_{\geq 0})^M$, entonces*

$$z_{n+1}(\phi) = \sum_{x \in I_n} \sum_{\theta \in E} (\chi_{\phi-\theta}(T(x)) + \chi_{\phi-\overline{\theta}}(T(x)))\chi_\theta(R(x)).$$

Demostración. Primero que todo, sea A el conjunto de los individuos de I_n tales que $T(x) = \phi - R(x)$ y B el conjunto de los individuos de I_n tales que $T(x) = \phi - \overline{R(x)}$. A y B son disjuntos ya que si $T(x) = \phi - R(x) = \phi - \overline{R(x)}$, entonces $R(x) = \overline{R(x)}$, lo cual es absurdo.

Como $|A| = \sum_{x \in I_n} \chi_{\phi-R(x)}(T(x))$ y $\sum_{\theta \in E} \chi_\theta(R(x)) = 1$, entonces

$$\begin{aligned} |A| &= \sum_{x \in I_n} \left(\chi_{\phi-R(x)}(T(x)) \sum_{\theta \in E} \chi_\theta(R(x)) \right) \\ &= \sum_{x \in I_n} \sum_{\theta \in E} \chi_{\phi-R(x)}(T(x)) \chi_\theta(R(x)) \\ &= \sum_{x \in I_n} \sum_{\theta \in E} \chi_{\phi-\theta}(T(x)) \chi_\theta(R(x)). \end{aligned}$$

Y similarmente,

$$|B| = \sum_{x \in I_n} \sum_{\theta \in E} \chi_{\phi-\overline{\theta}}(T(x)) \chi_\theta(R(x)).$$

Ahora, si $x \in A$, entonces $T(x \oplus 1) = T(x) + R(x) = \phi$ y $T(x \oplus 2) = T(x) + \overline{R(x)} \neq \phi$ (pues si se tuviera la igualdad, se deduciría que $R(x) = \overline{R(x)}$, lo cual es absurdo). Similarmente si $x \in B$, se tiene que $T(x \oplus 1) \neq \phi$ y $T(x \oplus 2) = \phi$. Se puede entonces, definir una función de $A \cup B$ en $I_{n+1}(\phi)$ que envía un $x \in A \cup B$ en su único hijo que pertenece a $I_{n+1}(\phi)$. Ésta función es claramente inyectiva por el comentario anterior, resta probar que es sobreyectiva, pero esto es inmediato ya que si $a \in I_{n+1}(\phi)$, entonces a se puede expresar de la forma $x \oplus m_1$ para algún $x \in I_n$ y este x debe ser tal que

$$T(x) = \begin{cases} \phi - R(x) & \text{si} \quad m = 1\,, \\ \phi - \overline{R(x)} & \text{si} \quad m = 2\,, \end{cases}$$

por la fórmula 1 y así $x \in A \cup B$, siendo entonces a el único hijo de x perteneciente a $I_{n+1}(\phi)$. ☑

Lema 12. *Si* $\phi \in (\mathbb{N}_{\geq 0})^M$, *entonces*

$$z_{n+1}(\phi) = \sum_{x \in I_n} \sum_{\theta \in E} \chi_{\phi-\theta}(T(x)) \left(\chi_\theta(R(x)) + \chi_{\overline{\theta}}(R(x)) \right).$$

Demostración. Esta expresión se deduce directamente del lema anterior, abriendo y cerrando los términos de la sumatoria:

$$\begin{aligned} z_{n+1}(\phi) &= \sum_{x \in I_n} \sum_{\theta \in E} \Big(\chi_{\phi-\theta}\left(T(x)\right) + \chi_{\phi-\overline{\theta}}\left(T(x)\right) \Big) \chi_\theta\left(R(x)\right) \\ &= \sum_{x \in I_n} \sum_{\theta \in E} \chi_{\phi-\theta}(T(x)) \chi_\theta(R(x)) + \sum_{x \in I_n} \sum_{\theta \in E} \chi_{\phi-\overline{\theta}}(T(x)) \chi_\theta(R(x)) \\ &= \sum_{x \in I_n} \sum_{\theta \in E} \chi_{\phi-\theta}(T(x)) \chi_\theta(R(x)) + \sum_{x \in I_n} \sum_{\theta \in E} \chi_{\phi-\theta}(T(x)) \chi_{\overline{\theta}}(R(x)) \\ &= \sum_{x \in I_n} \sum_{\theta \in E} \chi_{\phi-\theta}(T(x)) \left(\chi_\theta(R(x)) + \chi_{\overline{\theta}}(R(x)) \right). \end{aligned}$$

☑

El siguiente teorema da de manera explicita la esperanza de $z_n(\phi)$.

Teorema 13. *Se tiene para* $n \geq 1$ *que*

$$E[z_{n+1}(\phi)] = \sum_{\substack{\theta_1 + \cdots \theta_n = \phi \\ \theta_i \in E}} \prod_{i=1}^{n} (\lambda_{\theta_i} + \lambda_{\overline{\theta_i}}).$$

Demostración. El resultado es cierto para $n = 1$ ya que

$$\begin{aligned}
E\left[z_2(\phi)\right] &= \frac{1}{2}\sum_{\theta\in E} E\left[z_2(\phi)\,\middle|\, R(1)=\theta \text{ ó } R(1)=\overline{\theta}\right]\left(\lambda_\theta+\lambda_{\overline{\theta}}\right)\\
&= \frac{1}{2}\left(\sum_{\substack{\theta=\phi\\ \theta\in E}}(\lambda_\theta+\lambda_{\overline{\theta}}) + \sum_{\substack{\overline{\theta}=\phi\\ \theta\in E}}\left(\lambda_\theta+\lambda_{\overline{\theta}}\right)\right)\\
&= \sum_{\substack{\theta=\phi\\ \theta\in E}}\left(\lambda_\theta+\lambda_{\overline{\theta}}\right).
\end{aligned}$$

La primera igualdad se justifica ya que

$$\begin{aligned}
&\sum_{\theta\in E} E\left[z_2(\phi)\,\middle|\, R(1)=\theta \text{ ó } R(1)=\overline{\theta}\right](\lambda_\theta+\lambda_{\overline{\theta}})\\
&\qquad= \sum_{\theta\in E} E\left[z_2(\phi)\cap\left(R(1)=\theta \text{ ó } R(1)=\overline{\theta}\right)\right]\\
&\qquad= \sum_{\theta\in E} E\left[z_2(\phi)\cap R(1)=\theta\right] + \sum_{\theta\in E} E\left[z_2(\phi)\cap R(1)=\overline{\theta}\right]\\
&\qquad= 2E\left[z_2(\phi)\right],
\end{aligned}$$

y la segunda igualdad se justifica ya que

$$E\left[z_2(\phi)\,\middle|\, R(1)=\theta \text{ ó } R(1)=\overline{\theta}\right] = \chi_\theta(\phi)+\chi_{\overline{\theta}}(\phi).$$

Ahora, supongamos la fórmula cierta para n y demostrémosla para $n+1$: de la fórmula hallada en el lema 12 se tiene que

$$E[z_{n+1}(\phi)] = E\left[\sum_{x\in I_n}\sum_{\theta\in E}\chi_{\phi-\theta}(T(x))\left(\chi_\theta(R(x))+\chi_{\overline{\theta}}(R(x))\right)\right],$$

donde utilizando la independencia de $T(x)$ y $R(x)$ y la finitud de I_n y E, se distribuye la integral para deducir que

$$\begin{aligned}
E[z_{n+2}(\phi)] &= \sum_{x\in I_{n+1}}\sum_{\theta\in E} E[\chi_{\phi-\theta}(T(x))]E\left[\chi_\theta(R(x))+\chi_{\overline{\theta}}(R(x))\right]\\
&= \sum_{x\in I_{n+1}}\sum_{\theta\in E} E[\chi_{\phi-\theta}(T(x))](\lambda_\theta+\lambda_{\overline{\theta}})\\
&= \sum_{\theta\in E} E\left[\sum_{x\in I_{n+1}}\chi_{\phi-\theta}(T(x))\right](\lambda_\theta+\lambda_{\overline{\theta}})\\
&= \sum_{\theta\in E} E[z_{n+1}(\phi-\theta)](\lambda_\theta+\lambda_{\overline{\theta}}),
\end{aligned}$$

y utilizando la hipótesis inductiva,

$$\begin{aligned} E[z_{n+2}(\phi)] &= \sum_{\theta\in E}\sum_{\substack{\theta_1+\cdots\theta_n=\phi-\theta\\ \theta_i\in E}}\prod_{i=1}^{n}(\lambda_{\theta_i}+\lambda_{\overline{\theta_i}})(\lambda_\theta+\lambda_{\overline{\theta}}) \\ &= \sum_{\substack{\theta_1+\cdots\theta_{n+1}=\phi\\ \theta_i\in E}}\prod_{i=1}^{n+1}\left(\lambda_{\theta_i}+\lambda_{\overline{\theta_i}}\right). \end{aligned}$$

☑

Ejemplo 14. *Un caso interesante se da cuando la selección de pérdidas teloméricas es totalmente equilibrada, es decir cuando* $\lambda_i=\frac{1}{2}$ *para* $i=1\dots M$, *ya que en este caso,* $\lambda_\theta=\frac{1}{2^M}$ *para todo* $\theta\in E$, *y por tanto*

$$\begin{aligned} E[z_{n+1}(\phi)] &= \sum_{\substack{\theta_1+\cdots\theta_n=\phi\\ \theta_i\in E}}\prod_{i=1}^{n}(\lambda_{\theta_i}+\lambda_{\overline{\theta_i}}) \\ &= \frac{1}{2^{n(M-1)}}\sum_{\substack{\theta_1+\cdots\theta_n=\phi\\ \theta_i\in E}}1. \end{aligned}$$

En la expresión anterior hace falta hacer el conteo $\sum\limits_{\substack{\theta_1+\cdots\theta_n=\phi\\ \theta_i\in E}}1$ *para obtener una expresión explícita. Tal conteo se puede establecer mediante la biyección* $f: A\to B$, *donde* A *es el conjunto de todos los productos cartesianos de la forma* $\prod\limits_{i=1}^{M}A_i$ *donde* A_i *es un subconjunto de* ϕ_i *elementos del conjunto* $\{1,\dots,n\}$, B *es el conjunto de todas las* n*-tuplas de* M*-tuplas de la forma* $(\theta_1,\cdots,\theta_n)$ *donde* $\theta_1+\cdots\theta_n=\phi$, $\theta_i\in E$. *Y* f *es tal que*

$$f\left(\prod_{i=1}^{M}A_i\right)=(\theta_1,\cdots,\theta_n), \tag{2}$$

donde

$$\theta_k(i)=\chi_{A_i}(k). \tag{3}$$

Esta aplicación es claramente biyectiva; además el conjunto A tiene $\prod\limits_{i=1}^{M}\binom{n}{\phi_i}$ *elementos. Así, se tiene que*

$$E[z_{n+1}(\phi)]=\frac{1}{2^{n(M-1)}}\prod_{i=1}^{M}\binom{n}{\phi_i} \tag{4}$$

y para el número de individuos totales tendremos que

$$E[z_{n+1}(\phi)] = \frac{\left(\sum_{i=0}^{K-1} \binom{n}{i}\right)^M}{2^{n(M-1)}}, \tag{5}$$

donde K es el número de unidades teloméricas disponibles en cada cromosoma. Notemos que esta expresión tiende a cero si $M > 1$ y tiende a $+\infty$ si $M = 1$. En la gráfica siguiente se observa el doble logaritmo del número de individuos de la población graficado contra la generación correspondiente, para un límite de Hayflick de 15 *unidades teloméricas.*

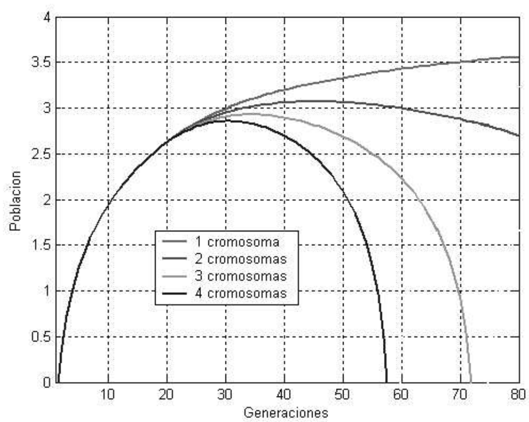


Figura 1. Pérdida de secuencias teloméricas en varios cromosomas.

Ejemplo 15. *Otro ejemplo de interés es el caso de un solo cromosoma. En tal caso se tiene que $\lambda_{\theta_i} + \lambda_{\overline{\theta_i}} = 1$ para todo $x \in E$ y así,*

$$E[z_{n+1}(\phi)] = \sum_{\substack{\theta_1 + \cdots \theta_n = \phi \\ \theta_i \in E}} 1 = \binom{n}{\phi_1}. \tag{6}$$

Resultado que coincide con el expuesto por Arino, Kimmel y Webb [1].

4. Conclusión

Utilizando herramientas de conteo básicas se ha establecido una fórmula explícita para la esperanza del número de células de un determinado tipo telomérico al cabo de n generaciones. Tal fórmula generaliza con creces, la fórmula antes planteada para el caso de un solo cromosoma. Además permite observar que la extinción asintótica de la población es posible con solo el mecanismo de pérdidas teloméricas, sin tener en cuenta tasas de muerte por desgaste, metilación u otros factores.

Agradecimentos: Agradecemos al evaluador por su cuidadosa lectura y por sus sugerencias, lo cual mejoró de manera considerable la presentación de este artículo.

Referencias

[1] O. Arino, M. Kimmel & G.F. Webb, Mathematical modeling of the loss of telomere sequences, *J. Theor. Biol.* **177** (1975), 45–57.
[2] K.B. Athreya & P.E. Ney *Branching Processes*, Dover Publications, New York, 1972.
[3] W. Feller, *An Introduction to Probability: Theory and its Applications*, John Wiley & Sons, New York, 1950.
[4] T.E. Harris, *The Theory of Branching Processes*, Springer-Verlag, Berlín, 1963.
[5] C.B. Harley, Telomere loss: mitotic clock or genetic time bomb? *Mutat. Res.* **256** (1991), 271–282.
[6] L. Hayflick, The limited in vitro lifetime of human diploid cell strains, *Exp. Cell Res.* **25**(1965), 585–621.
[7] R. Holliday, Growth and death of diploid and transformed human fibroblast, *Fed. Proc.* **34** (1975), 51–55.
[8] P. Jagers, *Branching Processes with Biological Applications*, John Wiley & Sons, London, 1975.
[9] M. Kimmel & D.E. Axelrod, *Branching Processes in Biology*, Springer-Verlag, New York, 2002.
[10] M.Z. Levy, R.C. Allsopp, A.B. Futcher, C.W. Greider & C.B. Harley, Teomere end-replication problem and cell aging, *J. Mol Biol.* **225** (1992), 951–960.
[11] C.J. Proctor & T.B.L. Kirkwood, Modelling celular senescence as a result of telomere state, *Aging Cell* **2** (2003), 151–157.
[12] P. Olofsson, A branching process model of telomere shortening, *Communications in Statistics-Stochastic Models* **16** (2000), 167–177.
[13] A.M. Olovnikov, Principle of marginotomy in template synthesis of polynucleotides, *Dokl Akad Nauk SSSR* **201** (1971), 1496–1499.
[14] A.M. Olovnikov, A theory of marginotomy, *J. Theor. Biol.* **41** (1973), 181–190.

(Recibido en febrero de 2005. Aceptado en mayo de 2005)

Departamento de Matemáticas
Universidad de los Andes
Bogotá, Colombia
e-mail: aviswana@uniandes.edu.co
e-mail: ric-rest@uniandes.edu.co