

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA  
Facultad de Ciencias Exactas



**Estudio de la distribución estadística de aberraciones  
cromosómicas inducidas por radiación**

**Tesis**



José Desiderio Benitez

1970

48

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA**  
**Facultad de Ciencias Exactas**

Le dedico este ejemplar a mi querido profesor /  
Dr Eduardo H del Busto en agradecimiento a su  
entusiasmo por este tema. Es para mi una gran fe-  
licidad que sea, y haya sido, mi padrino de este trabajo

---

José Benítez  
La Plata, 4 de diciembre de 1970.

**Estudio de la distribución estadística de aberraciones  
cromosómicas inducidas por radiación**

**Tesis**



**José Desiderio Benítez**

**1970**

## I. Introducción

A comienzos del siglo XX se discutió si la evolución de las especies es el resultado de la selección natural o de las mutaciones. A medida que se conoció mejor la herencia, se hizo evidente que la selección natural sólo puede intervenir si existe algo que puede seleccionarse, i.e., cuando las mutaciones presentan diferentes alternativas para hacer frente al ambiente. La evolución de nuevas especies, entonces comprende tanto a las mutaciones como a la selección natural.

La organización de los cromosomas y de distintos cariotipos ( grupo de características que sirven para identificar un juego particular de cromosomas, vgr. número de cromosomas, tamaño relativo, forma de los cromosomas ) observados en individuos, en la especie el género y los grupos sistemáticos mayores indican que en el proceso de evolución de las especies interviene un mecanismo cromosómico.

Los cromosomas pueden sufrir alteraciones espontáneas; en su mayor parte por fracturas seguidas por recombinaciones que pueden cambiar el orden de los genes y que hasta pueden crear sistemas genéticos distintos.

Son de importancia en la evolución de las especies dos cambios opuestos en el número y la configuración de los cromosomas : a) la fusión céntrica, proceso que conduce a la disminución del número de cromosomas; b) la disociación, proceso que conduce al aumento del número de cromosomas. La fusión y la disociación son los principales mecanismos mediante los cuales un número de cromosomas puede disminuir o aumentar durante la evolución de la mayoría de los animales y en algunos grupos de vegetales.

Las aberraciones pueden producir variaciones fenotípicas ( fenotipo: características visibles que presenta un individuo ) y heredarse en forma mendeliana; muchos rasgos que antes se creían heredados por genes se deben en realidad a las aberraciones.

Otra forma de origen de las especies más simple y menos espectacular que las mutaciones y la selección natural es la hibridación o cruzamiento de dos variedades o especies diferentes.

Los cambios en los cromosomas pueden provocarse espontáneamente o por accidentes experimentales que producen desarreglos en la estructura. Se obtuvieron mayores conocimientos acerca de estos cambios por métodos experimentales, con los que se aumentó la frecuencia de la producción de estas alteraciones y se consiguieron recursos para el análisis de la organización genética y estructural de los cromosomas y para el análisis del mecanismo de mutación y evolución de los organismos.

Actualmente es posible inducir mutaciones por medio de agentes físicos, como las radiaciones y la acción de la temperatura y de sustancias químicas. La producción experimental

de las mutaciones puede incrementar su frecuencia, pero no existen diferencias entre las aberraciones inducidas artificialmente y las que aparecen en forma espontánea.

Muller, Altemburg y Stadler ( Ref. 15,16,17,18 ) descubrieron el efecto mutagénico de las radiaciones. Experimentando con rayos X sobre la *Drosophila Melanogaster*, la cebada y el maíz encontraron un aumento considerable en la frecuencia de mutaciones. Las radiaciones : rayos X, radiaciones gamma y beta, neutrones rápidos y lentos, como cualquier otro tipo de agente mutagénico, son capaces de inducir mutaciones puntiformes y también rupturas y reordenamiento de cromosomas, i.e., aberraciones cromosómicas.

Los métodos experimentales aumentan la velocidad de producción de las mutaciones y de las aberraciones; en consecuencia aumentan el número de nuevas especies, de las que es posible entonces elegir las más convenientes, vgr. nuevos antibióticos y vegetales con alto valor económico o alimenticio.

## II.1. Alteración de los cromosomas

Los cambios en la estructura del cromosoma pueden ser:

- a) a nivel molecular, vgr. mutación de punto o génica .
- b) aberraciones, visibles con microscopio óptico . Las aberraciones comprenden: la deficiencia, la duplicación, translocación y la inversión.

Mutación. Es un cambio del gene, cambio poco frecuente. La mutación es la fuente de todas las variaciones hereditarias.

Se supone que el núcleo de las células es el portador de las bases físicas de la herencia y que los genes o unidades hereditarias se disponen ordenadamente a lo largo de los cromosomas, o sea están localizados en los cromosomas.

### Aberraciones.

1. Deficiencia o deleción : es una aberración cromosómica en que un segmento, intersticial o terminal se halla ausente; es la pérdida de un segmento del cromosoma. La deficiencia terminal se origina por una fractura en el cromosoma; la deficiencia intersticial se produce por dos fracturas seguidas de una reunión de extremos fracturados. Se encontraron deficiencias terminales en el maíz.

Si el centrómero está entre las dos fracturas, por fusión de los segmentos separados de un cromosoma puede originarse un cromosoma deficiente anular ( anillo ) con centrómero y un fragmento acéntrico ( sin centrómero ) que se pierde. Las deficiencias son útiles para determinar la localización de un gene o también para revelar la presencia y posición de los genes que no tiene pareja .

2. Duplicación: un cromosoma posee una porción extra representada dos o más veces ; es la adición de un segmento cromosómico, proveniente de otro cromosoma fracturado.

3. Translocación: es un reordenamiento intercromosómico mediante el cual se intercambian porciones entre cromosomas no homólogos: translocación recíproca; o bien, una porción de un cromosoma se transfiere a una parte distinta del mismo o a otro cromosoma : translocación simple.

La fusión céntrica es un caso de translocación mediante la cual se logra un nuevo tipo de cromosoma y se reduce el número somático de cromosomas en una especie. Inversamente a la fusión céntrica puede ocurrir un cambio llamado disociación, que por translocación origina dos nuevos cromosomas en una especie, a partir de un cromosoma y de un pequeño fragmento.

4. Inversión: Es un reordenamiento intracromosómico en que un segmento se invierte un ángulo de  $180^\circ$  respecto del ordenamiento normal, invirtiendo el orden de los genes

en el cromosoma. Las inversiones pericéntricas son aquellas en que el segmento que se invierte incluye al centrómero; en las paracéntricas el centrómero no pertenece al segmento invertido. En una inversión paracéntrica puede formarse una cromátida dicéntrica y una acéntrica; en una inversión pericéntrica se pueden formar cromátidas con deficiencias y duplicaciones. En otra situación también puede formarse un anillo en las cromátidas.

## II.2. Aberraciones cromosómicas por irradiación

Las aberraciones cromosómicas inducidas por radiación son estudiadas extensamente desde el año 1940. Estos estudios permitieron conocer en forma cuantitativa los efectos biológicos de la radiación. En la biofísica y en genética de radiación, estos estudios mostraron mejor el mecanismo implicado en los daños producidos por radiación.

Las radiaciones pueden inducir fragmentación cromosómica y por lo tanto, una aberración o alteración cromosómica. Se produce mayor cantidad de aberraciones cromosómicas por un tratamiento continuo que por uno intermitente.

Una exposición aguda de 20 roentgen r en células humanas es suficiente para inducir rupturas cromosómicas en cada célula. A dosis bajas no hay intensidad suficiente como para producir dos fracturas en el cromosoma; con el aumento de la dosis el número de rupturas aumenta y las fusiones aberrantes se hacen más frecuentes. Con una sola dosis de baja intensidad existe mayor probabilidad que la ruptura pueda recomponerse como en la estructura original antes de que se produzca una segunda ruptura capaz de producir una aberración.

Si se induce solo una ruptura en un cromosoma se observará una pequeña deficiencia. Las aberraciones que resultan de dos rupturas translocaciones, inversiones, grandes supresiones, muestran una dependencia exponencial con la dosis ( Ref. 10 y 11 ).

A dosis altas las aberraciones que requieren más de una ruptura son más numerosas que las aberraciones que dependen de una sola ruptura. En *Tradescantia* la curva de frecuencias de translocaciones permanece cercana a cero con dosis bajas y aumenta rápidamente a dosis más altas ( Ref, 12 y 13 ).

Cuando se fractura un cromosoma, los dos fragmentos se pueden volver a unir o pueden permanecer separados en forma permanente. Generalmente los extremos rotos se encuentran y se produce una "restitución"; en este caso no existe un efecto perdurable en la estructura y en la función genética del cromosoma.

El argumento principal de la explicación de la ruptura seguida por la fusión de los fragmentos fue expuesto por Sax ( Ref. 14 ) en un estudio del aspecto cuantitativo de

la producción de aberraciones. Las deficiencias terminales dependen de una ruptura solamente; se encontró que crecen linealmente con la dosis, indicando que existe una probabilidad  $p$  proporcional a la dosis que se produzca una ruptura del cromosoma.

Las aberraciones que dependen de dos rupturas aumentan proporcionalmente al cuadrado de la dosis con rayos X. Esto es de esperar si las dos rupturas que contribuyen al intercambio de segmentos de cromosomas se producen en forma independiente una de otra, pues cada ruptura se produce con probabilidad  $p$  y la probabilidad de que se produzcan ambas rupturas a la vez es  $p^2$ , i.e. es proporcional al cuadrado de la dosis.

Si después de la primera ruptura transcurre un tiempo suficiente para permitir una restitución, no puede formarse una aberración.

Entonces si la radiación es de baja intensidad o si una dosis se separa en dos se producirán mucho menos aberraciones que resultan de dos rupturas que si la misma dosis se irradiara de una sola vez.

Si no hay restitución de inmediato, los extremos fracturados se duplican para formar dos cromátidas ( en la primera etapa de la división celular, la profase, cada cromosoma está compuesto por dos filamentos en espiral denominados cromátidas, que se encuentran íntimamente asociados a lo largo de toda su longitud ); los fragmentos con centrómeros se distribuyen en polos distintos y los fragmentos acéntricos son eliminados al citoplasma. A veces los fragmentos hijos se duplican y se unen formando un cromosoma dicéntrico ( con dos centrómeros ) y otro cromosoma acéntrico ( sin centrómero ). Durante el proceso de división celular llamada mitosis, los centrómeros de los cromosomas dicéntricos se mueven hacia polos opuestos y forman un puente entre los dos núcleos hijos, que finalmente se rompen; de este modo dos células hijas reciben cromosomas desequilibrados con deficiencias y duplicaciones.

Al estudiar las distribuciones de aberraciones, se dedujo que las rupturas en las células se producen en forma independiente una de otra; en este caso la mayor parte de los tipos de aberraciones obedecen a la distribución de Poisson. Si se produce una simple ruptura cromosómica, que no está afectada por la presencia o ausencia de otras rupturas en el núcleo puede esperarse que las frecuencias relativas en que se encuentran las células que contienen aberraciones debidas a estas rupturas se distribuyen según la fórmula de Poisson; Como veremos las aberraciones se encuentran en las condiciones de un proceso de Poisson.

Sin embargo se han registrado algunos casos de aberraciones que no cumplen con la ley de Poisson : son los casos de aberraciones de cromosomas en interfase que reaccionan a la radiación como si fueran un único cordón, que aún no se duplica para formar dos cromá-

tidas. Sax ( Ref. 12 ) observó en Tradescantia, que tiene seis cromosomas con brazos casi iguales, que el número de anillos está en la relación 1:4 con el número de cromosomas dicéntricos. Si las fusiones se realizaran de un modo completamente independiente, una ruptura en un brazo dado sería capaz de constituir un cromosoma dicéntrico por fusión con alguno de los diez brazos de los cromosomas restantes de acuerdo a una frecuencia diez veces mayor que la frecuencia para formar un anillo; el anillo se formaría por fusión con el otro brazo del mismo cromosoma. Entonces la relación esperada en el caso de las fusiones independientes del número de anillos con respecto al número de cromosomas dicéntricos es 1:10 en lugar de la relación hallada en forma experimental.

Aunque se encontró que la mayoría de las aberraciones obedecen a una distribución de Poisson ( Ref. 20 ) Atwood y Wolff han observado ( Ref.19) que para una clase importante de aberraciones, aquellas que resultan de dos rupturas de los cromosomas, no de cromátidas, no obedecen la distribución de Poisson. Los datos de K. C. Atwood y de S. Wolff se ven en el cuadro 1; en este cuadro los números de células que contienen varias aberraciones se comparan con los valores esperados para el caso de aberraciones que obedecen la distribución de Poisson. Los valores obtenidos de  $\chi^2$  indican que la distribución de las aberraciones medidas difiere significativamente de la de Poisson. Estos estudios en Tradescantia, en semillas de Vicia faba y de cebada muestran que el número de células con aberraciones debidas a rupturas múltiples es siempre menor que el número esperado correspondiente a una distribución de Poisson. Parece entonces que estas aberraciones no se inducen en forma independiente.

En este trabajo se estudiará la distribución estadística para las aberraciones que se indican en el cuadro 1, publicado por Atwood y Wolff.



Número de células con el número  
indicado de aberraciones por  
célula.

		0	1	2	3	décima $\chi^2$
Tradescantia RX, 300 r	Obs	153	131	16		$\chi^2 = 24,1$ n = 2 P < 0,001
	Calc	174,3	94,5	31,2		
Tradescantia RX, 300 r	Obs	155	127	18		$\chi^2 = 19,8$ n = 2 P < 0,001
	Calc	174,3	94,5	31,2		
Tradescantia RX, 300 r	Obs	162	120	17	1	$\chi^2 = 9,17$ n = 3 P < 0,02
	Calc	178,5	93	24,3	4,8	
Vicia Seed RX, 700 r	Obs	314	89	1		$\chi^2 = 12,17$ n = 2 P < 0,01
	Calc	342	73,5	8,5		
Vicia Seed neutrones, 70 rep	Obs	411	134	5		$\chi^2 = 13,51$ n = 2 P aprox 0,001
	Calc	423	110,4	11,6		
Barley Seed RX, 30 kr	Obs	399	98	3		$\chi^2 = 6,21$ n = 2 P < 0,05
	Calc	407	84,6	8,9		

Cuadro 1

( Publicado por Atwood y ~~W~~ <sup>W</sup> ~~B~~ <sup>B</sup> ~~f~~ <sup>f</sup> )

r : röntgen, cantidad de radiación X o  $\gamma$ , tal que la emisión corpuscular de  
0,001293 gr de aire produce en el aire iones portadores de una unidad electrostá-  
tica de carga de cada signo ( 1 u.e.s. )

kr : kiloröntgen

rep : röntgen equivalent physical, dosis de radiación correspondiente a la absorción  
de  $\frac{94 \text{ ergios}}{\text{gramos de tejido}}$

### III. Reconocimiento de distribuciones

Para buscar una distribución que sea adecuada a los valores medidos, se aplica un método que consiste en formar el cociente de la varianza  $\sigma^2$  y el valor medio  $m$  obtenidos con los valores del cuadro 1, y comparar con los cocientes que se obtienen para cada distribución que se ensaya; se elige este cociente que podemos llamar varianza relativa, porque en la mayoría de las distribuciones es una función lineal de  $m$ :

$$(I, 1) \quad \frac{\sigma^2}{m} = \text{función}(m)$$

Como se sabe, una distribución queda determinada unívocamente por la función generatriz de momentos; si coincidieran la varianza relativa obtenida para el cuadro 1 con la correspondiente a una distribución, todavía no queda asegurado que dicha distribución sea la que corresponde a los valores registrados, porque  $\sigma^2$  y  $m$  son sólo consecuencias de la distribución. La distribución buscada estará entre aquellas cuyas varianzas relativas coincidan con la varianza relativa de los valores del cuadro 1. A estos valores medidos les corresponden las siguientes varianzas relativas:

$m_1 = 0,545$	$\sigma_1^2/m_1 = 0,650$	$m_4 = 0,224$	$\sigma_4^2/m_4 = 0,800$
$m_2 = 0,545$	$\sigma_2^2/m_2 = 0,685$	$m_5 = 0,262$	$\sigma_5^2/m_5 = 0,810$
$m_3 = 0,523$	$\sigma_3^2/m_3 = 0,730$	$m_6 = 0,208$	$\sigma_6^2/m_6 = 0,850$

Cuadro 2

Estos valores del cuadro 2 se comparan con las varianzas relativas de cada uno de los procesos y distribuciones siguientes (1) Poisson; (2) Yule Furry; (3) Polya; (4) muerte pura lineal; (5) nacimiento y muerte lineales; (6) binomial; (7) Pascal (binomial negativa); (8) serie logarítmica; (9) hipergeométrica. Esta comparación se facilita con una representación gráfica de las varianzas relativas.

$\sigma^2/m$	$\sigma^2/m$	$\sigma^2/m$
(1) 1	(5) $\frac{\lambda + \mu}{\lambda - \mu}(m/x_0 - 1)$	(8) $1/(1 - \theta)$ ; ( $\theta > 0$ )
(2) $m - 1$	(6) $1 - p$	(9) $\frac{(x_0 - M)(x_0 - n)}{x_0(x_0 - 1)}$
(3) $1 + \alpha m$	(7) $1/p$	
(4) $1 - \frac{m}{x_0}$		

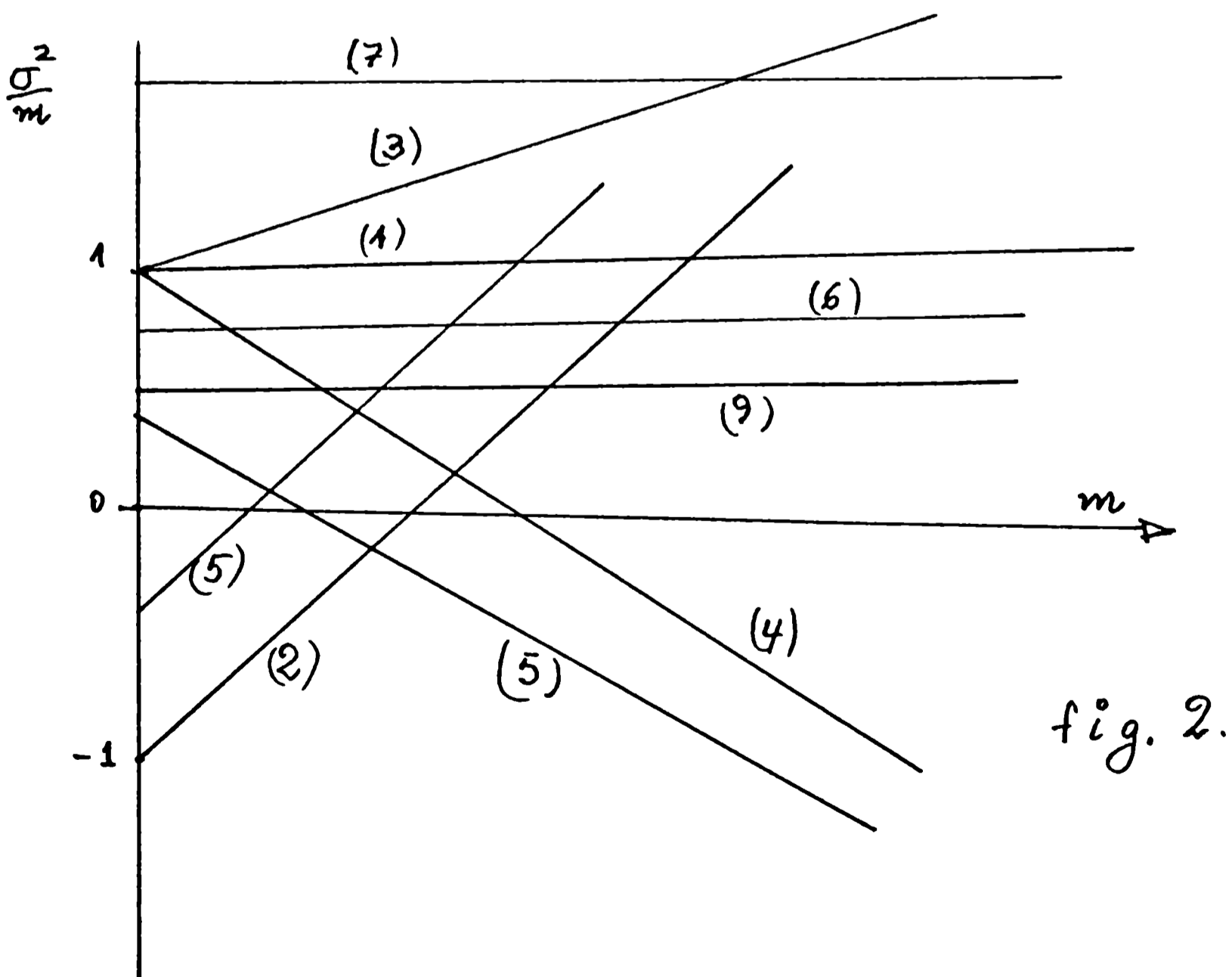
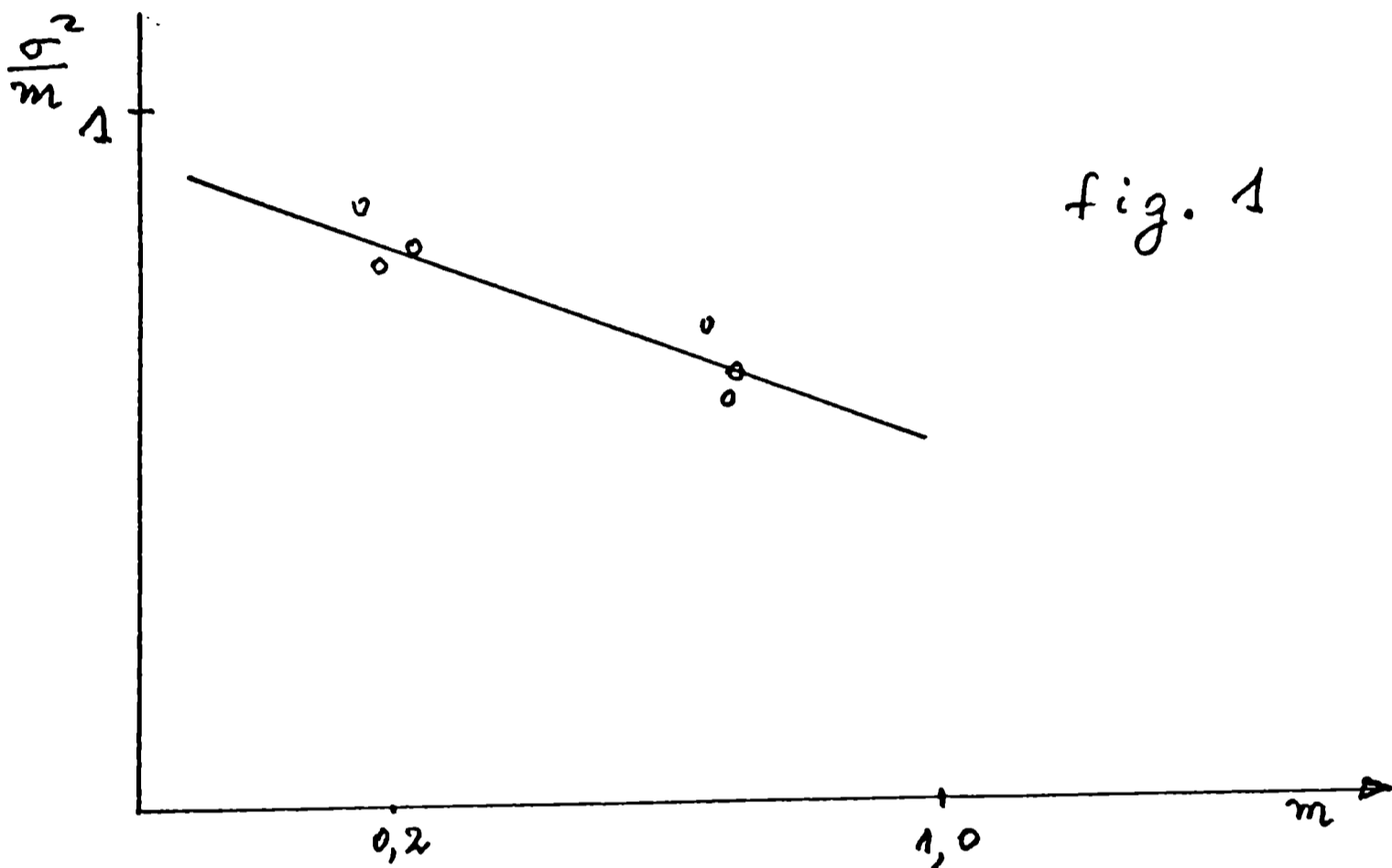
Cuadro 3

donde :

$x_0$  : son los individuos de la población;  $M$ ; es el número de individuos con cierto atributo;  $n$  : individuos pertenecientes a una muestra;  $p$  : probabilidad en una sola prueba;  $\alpha, \lambda, \mu, \theta$  : números reales.

Conclusión. La comparación de los gráficos sugiere que la distribución que rige las aberraciones inducidas puede ser la correspondiente al proceso de nacimiento y muerte lineales. ( Ver figuras 1 y 2. )

A fin de obtener una idea del proceso correspondiente a las aberraciones inducidas, se presenta a continuación un resumen de los procesos de Markov.



Por qué propone un modelo estocástico

11 Self-Doubt

#### IV. Modelo estocástico para las aberraciones inducidas.

En este capítulo se propone un modelo que permitirá determinar la distribución estadística de las aberraciones por rupturas múltiples, modelo que está sugerido por las características fundamentales del fenómeno que se estudia; a continuación se presenta un resumen de esas características.

A dosis bajas de radiación no hay energía suficiente para producir dos fracturas. Con una sola dosis de baja intensidad existe mayor probabilidad de restitución antes que se produzca una segunda ruptura capaz de originar una aberración; después de la primera ruptura transcurre un tiempo suficiente para permitir la restitución.

Con el aumento de la dosis aumenta el número de rupturas; también son más frecuentes las "fusiones aberrantes". A dosis altas las aberraciones que requieren dos rupturas son más numerosas que las aberraciones por una ruptura.

Las aberraciones de doble ruptura satisfacen la distribución de Poisson si las aberraciones se inducen independientemente una de otra ( Ref. 20 ); pero existen aberraciones de doble ruptura del cromosoma que no cumplen la ley de Poisson, vgr. las aberraciones por rupturas múltiples del cromosoma ( no de cromátidas ) medidas por Atwood y Wolff. Wolff explica esta discrepancia teniendo en cuenta la distancia que separa a las rupturas y la ubicación de las rupturas dentro del núcleo; Tiene en cuenta el intervalo de tiempo entre dos rupturas implícitamente.

En el presente trabajo se supone que en general las aberraciones dependen explícitamente del tiempo y del número de rupturas; se sabe que el número de rupturas a su vez ~~disminuye con el tiempo~~ <sup>depende del</sup> tiempo. En consecuencia es más adecuado que representarlas por distribuciones, representarlas mediante procesos que se desarrollan en el tiempo.

En este estudio se considera que las aberraciones medidas por Wolff son inducidas con dosis altas de radiación por ser radiaciones de múltiples rupturas y no haber restituciones. Trataremos de expresar estas aberraciones mediante funciones del tiempo y del número de rupturas presentes o también del número de aberraciones que ya existen. Estas funciones deben ser probabilidades para tener en cuenta las fluctuaciones debidas a distintos valores de la distancia entre rupturas, que pueden variar con el tiempo, a las distintas ubicaciones del cromosoma en el núcleo y a otros factores aún no conocidos.

Veremos que es aceptable proponer un modelo matemático para las aberraciones por rupturas múltiples, no sólo para las aberraciones medidas por Wolff, que consiste en un proceso de Markov de nacimiento puro, del cual el proceso y la distribución de Poisson son casos particulares.

Al proponer un modelo matemático puede elegirse uno de los dos enfoques:

el determinista o el estocástico. Las ecuaciones implicadas en los dos enfoques pueden ser iguales en la forma pero la gran diferencia entre ambos consiste en la naturaleza de las preguntas que plantean y en la interpretación de los resultados.

Si el fenómeno que se desea describir es el crecimiento de una población de bacterias, el modelo determinista tratará de representar el tamaño de la población en cada instante mediante una función del tiempo, real y continua. En cambio el modelo estocástico representa el número de bacterias en el instante  $t$  mediante un variable aleatoria función de  $t$ ,  $X(t) \in Z$ , pero ahora se calcula la probabilidad que en el instante  $t$  el tamaño de la población sea igual a  $x$ , i.e. se calcula  $P_x(t) = P\{X(t) = x\}$ .

Puede considerarse el modelo determinista como un caso particular del modelo estocástico, cuando este último prevee resultados con probabilidad igual a 1. En algunos casos el valor medio  $m(t)$  de la población obtenida con el modelo estocástico es igual a la función real que se calcula en el determinista; esta correspondencia permite decir que el modelo estocástico tiene en cuenta las fluctuaciones aleatorias.

Doob define un proceso estocástico como una abstracción matemática de un proceso empírico natural cuyo desarrollo está gobernado por leyes probabilísticas. Un proceso estocástico se indica con una sucesión de variables aleatorias independientes  $X_1, X_2, \dots, X_n$ . A la población de bacterias se le llama sistema y a los valores posibles de la población se les llaman estados del sistema.

#### IV.2. Ecuaciones fundamentales de los procesos de Markov.

Sea  $U$  el espacio de los estados del proceso  $\{X(t), t \geq 0\}$  i.e.  $U$  es el espacio de todos los valores posibles  $x$  que puede tomar la variable aleatoria  $X(t)$ ,  $t$  real. Indicamos un suceso con un subconjunto de  $U$   $E \subset U$ . La probabilidad del suceso  $E$  es una función de conjuntos  $P\{E\}$ , llamada función probabilidad, que cumpla las condiciones:

$$(IV,1) \quad 0 \leq P\{E\} \leq 1,$$

$$(IV,2) \quad P\{U\} = 1,$$

y si  $E_i$  ( $i = 1, 2, \dots$ ) pertenecen a una partición de  $U$ :

$$(IV,3) \quad P\left\{\sum_{i=1}^{\infty} E_i\right\} = \sum_{i=1}^{\infty} P\{E_i\}.$$

Si en un instante  $t > 0$  la variable aleatoria  $X(t)$  toma un valor  $e \in E$ , se dice que ha ocurrido el suceso  $E$ . Si el proceso estocástico  $\{X(t), t \geq 0\}$  es un proceso de Markov, está unívocamente determinada la función probabilidad condicional :

$$(IV,4) \quad P\{E, t; e, t_0\} = P\{X(t) \in E / X(t_0) = e\}, \quad t > t_0,$$

siendo  $P( X(t_0) = e ) > 0$ . Decimos que  $\{ X(t) , t \geq 0 \}$  es un proceso de Markov si:

$$P( E , t ; e , t_0 ) = P\{ X(t) \in E / X(t_1) = e , 0 < t_1 \leq t_0 \} = \\ = P( X(t) \in E / X(t_0) = e ) .$$

i.e., si la distribución de probabilidades de  $X(t)$  está completamente determinada para todo  $t > t_0$  por el conocimiento del valor de  $X(t_0)$  y es independiente de la historia del proceso para  $t < t_0$ .

Puesto que  $P( E , t ; e , t_0 )$  indica la probabilidad condicional de  $X(t) \in E$  con la hipótesis que en  $t_0 < t$  es  $X(t_0) = e$ , puede llamarse a las funciones  $P( E , t ; e , t_0 )$ , probabilidades de transición del proceso de Markov  $\{ X(t) , t \geq 0 \}$ . Analíticamente un proceso de Markov está completamente determinado por sus probabilidades de transición. Si además  $X(t)$  tiene un valor inicial dado, puede definirse la probabilidad absoluta del suceso  $X(t) \in E$  y por lo tanto una función probabilidad absoluta:

$$P( E , t ) = P( X(t) \in E ) .$$

Para  $t \geq t_0$ , las probabilidades de transición satisfacen las condiciones

$$(IV,5) \quad 0 \leq P( E , t ; e , t_0 ) \leq 1$$

$$(IV,6) \quad \int_U d_E P( E , t ; e , t_0 ) = 1$$

Si  $s \in [t_0, t]$  y consideramos las probabilidades de transición de  $e$  a  $E$  a través de todos los puntos  $s \in [t_0, t]$ , obtenemos la identidad, ecuación funcional de Chapman - Komogorov:

$$(IV,7) \quad P( E , t ; e , t_0 ) = \int_U P( E , t ; w , s ) d_w P( W , s ; e , t_0 ) \\ ( t \geq t_0 ) .$$

$W_i$  son subconjuntos de  $U$ , pertenecen a una partición de  $U$ ;

$w$  es un elemento de  $W$ .

Para  $t = t_0$ , la función de conjuntos  $P( E , t ; e , t_0 )$  se reduce a la distribución unitaria o función característica del conjunto  $E$ :

$$(IV,8) \quad \chi( E ) = \begin{cases} 1 & ( e \in E ) \\ 0 & ( e \in U - E ) . \end{cases}$$

Ahora definimos la Función intensidad  $q( e , t )$  y la función probabilidad de transición relativa  $Q( E ; e , t )$ , que aparecen en las ecuaciones de Feller.

$q( e , t ) \Delta t + o(\Delta t)$  se interpreta como la probabilidad que  $X(t)$  sufra un cambio aleatorio en el intervalo temporal  $( t , t + \Delta t )$  cuando es  $X(t) = e$ ;

$1 - q( e , t ) \Delta t + o(\Delta t)$  es la probabilidad que ningún cambio tenga lugar en  $( t , t + \Delta t )$ . Análogamente  $Q( E ; e , t )$  es la probabilidad condicional

que  $X(t)$  tome un valor del conjunto  $E$  en el instante  $t + \Delta t$ , i.e.  $X(t + \Delta t) \in E$ , cuando  $X(t) = e$  y ha sufrido un cambio en  $(t, t + \Delta t)$ . Estas dos funciones satisfacen las condiciones:

$$(IV,9) \quad q(e, t) \geq 0 \quad \forall e, \forall t.$$

$$(IV,10) \quad 0 \leq Q(E; e, t) \leq 1 \quad \forall E, e; t \geq t_0$$

$$(IV,11) \quad Q(E; e, t) = 0 \quad \forall e \in E, t \geq t_0$$

$$\int_U d_w Q(w; e, t) = 1 \quad \forall e; t \geq t_0,$$

y la condición de regularidad para pequeños valores de  $\Delta t$ :

$$(IV,12) \quad P(E, t + \Delta t; e, t) = [1 - q(e, t)\Delta t] \chi(E) + \\ + Q(E; e, t) q(e, t)\Delta t + o(\Delta t);$$

esta condición dice que la probabilidad de transición de  $X(t) = e$  a  $X(t + \Delta t) \in E$  está dada por la probabilidad de no tener cambios en  $\Delta t$  cuando ya  $e \in E$ , más la probabilidad de sufrir una sola transición en  $\Delta t$  desde  $e$  a  $E$ . Esta probabilidad de transición se distingue de (IV,4) por considerar un intervalo  $(t, t + \Delta t)$  infinitesimal.  $P(E, t + \Delta t; e, t)$  es la probabilidad de transición de un proceso de Markov porque la distribución de probabilidades de  $X(t + \Delta t)$  está completamente determinada por el conocimiento de  $X(t)$ .

Mediante estas definiciones se pueden escribir las ecuaciones fundamentales de un proceso de Markov; son las ecuaciones integro-diferenciales de Feller que se obtienen a partir de las ecuaciones de Chapman - Kolmogorov

$$(IV,13) \quad \frac{\partial}{\partial t} P(E, t; e, t_0) = - \int_E q(w, t) d_w P(w, t; e, t_0) + \\ + \int_U Q(E; w, t) q(w, t) d_w P(w, t; e, t_0)$$

$$(IV,14) \quad \frac{\partial}{\partial t_0} P(E, t; e, t_0) = q(e, t_0) P(E, t; e, t_0) - \\ - q(e, t_0) \int_U P(E, t; w, t_0) d_w Q(w; e, t_0)$$

Cuando  $X(t)$  sólo puede tomar un conjunto numerable de valores  $x = 0, 1, 2, \dots$  el proceso  $\{X(t), t \geq 0\}$  se llama una cadena de Markov con el parámetro tiempo continuo. Para estos procesos, la probabilidad de transición función de conjuntos  $P(E, t; e, t_0)$  que define el proceso de Markov se reduce a una función de puntos  $P(j, t; i, t_0)$  que se escribirá en adelante  $P_{ij}(t, t_0)$ ; los subíndices  $i, j$  indican los estados inicial y final respectivamente.  $Q(E; e, t_0)$  se escribe ahora  $Q_{1j}(t)$ .

Esta reducción de las funciones de conjuntos a funciones de puntos reduce la integral de Stieltjes - Lebesgue a series o a sumas finitas. Las ecuaciones de Feller



se reducen al sistema de ecuaciones diferenciales :

$$(IV,15) \quad \frac{\partial}{\partial t} P_{ij}(t_0, t) = -q_j(t) P_{ij}(t_0, t) + \sum_{k=0}^{\infty} q_k(t) Q_{kj}(t) P_{ik}(t_0, t)$$

$$(IV,16) \quad \frac{\partial}{\partial t} P_{ij}(t_0, t) = q_i(t_0) \left\{ P_{ij}(t_0, t) - \sum_{k=0}^{\infty} Q_{ik}(t_0) P_{kj}(t_0, t) \right\}$$

$i, j = 0, 1, \dots$ . Estos dos sistemas infinitos de ecuaciones son las ecuaciones diferenciales de Kolmogorov.

Las probabilidades de transición cumplen las condiciones ya mencionadas que ahora se escriben :

$$(IV,17) \quad 0 \leq P_{ij}(t_0, t) \leq 1 \quad \forall i, \forall j, \forall t_0, \forall t,$$

$$(IV,18) \quad \sum_{j=0}^{\infty} P_{ij}(t_0, t) \leq 1 \quad \forall i, \forall t_0, \forall t.$$

La ecuación de Chapman - Kolmogorov se escribe ahora

$$(IV,19) \quad P_{ij}(t_0, t) = \sum_{k=0}^{\infty} P_{ik}(t_0, s) P_{kj}(s, t) \quad \forall t \geq t_0$$

y para  $s \in [t_0, t]$ . Las condiciones iniciales para ambos sistemas de ecuaciones son:

$$(IV,20) \quad P_{ij}(t, t) = \delta_{ij} = \begin{cases} 1 & (i = j) \\ 0 & (i \neq j) \end{cases}$$

La condición de regularidad se escribe ahora :

$$(IV,21) \quad \begin{aligned} P_{ij}(t, t + \Delta t) &= [1 - q_i(t)\Delta t] \delta_{ij} + q_i(t) Q_{ij}(t)\Delta t + o(\Delta t) = \\ &= [1 - q_i(t)\Delta t] P_{ij}(t, t) + q_i(t) Q_{ij}(t) P_{ii}(t, t)\Delta t + \\ &+ o(\Delta t). \end{aligned}$$

Las ecuaciones de Kolmogorov no son homogéneas respecto al tiempo por depender explícitamente de  $t_0$  y de  $t$ . En el caso estacionario u homogéneo temporal las probabilidades de transición dependen sólo de la duración del intervalo  $t - t_0$  y no del instante inicial  $t_0$ .

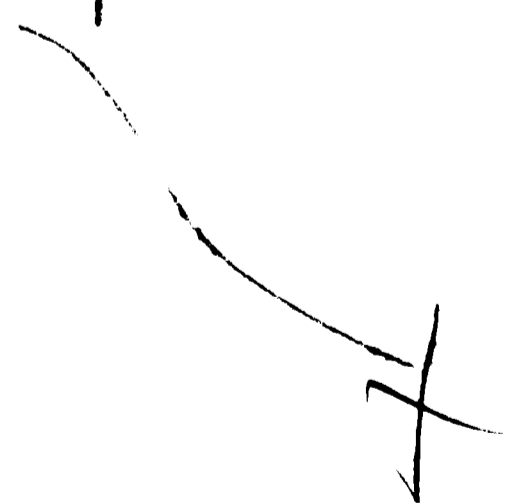
$$(IV,22) \quad P_{ij}(t_0, t) = P_{ij}(t - t_0)$$

En este caso se puede escribir  $t_0 = 0$  y limitarnos a considerar las probabilidades de transición  $P_{ij}(t)$ . En el caso estacionario la condición de regularidad se escribe

$$(IV,23) \quad P_{ij}(t + \Delta t) = (1 - q_i\Delta t) P_{ij}(t) + q_i Q_{ij}\Delta t P_{ii}(t) + o(\Delta t).$$

En este caso de cadena de Markov con tiempo continuo,  $q_i(t)\Delta t + o(\Delta t)$  es la probabilidad que  $X(t)$  sufra un cambio aleatorio en  $(t, t + \Delta t)$  cuando  $X(t) = i$ ,  $Q_{ij}(t)$  es la probabilidad condicional que  $X(t + \Delta t) = j$ , cuando  $X(t) = i$  y tiene lugar un cambio aleatorio en  $(t, t + \Delta t)$ . Para todo  $t$  y para todo estado

Hipótesis de un proc estar de mac. puro



inicial vale :

$$(IV,24) \quad \sum_{j=0}^{\infty} Q_{ij}(t) = 1$$

$$(IV,25) \quad Q_{ii}(t) = 0 .$$

### IV.3. Procesos de Markov.

A continuación se verán los procesos de Markov: de Poisson, de nacimiento puro, de muerte pura y de nacimiento y muerte, que serán comparados con el fenómeno de aberraciones por rupturas múltiples, que se inducen con dosis altas de radiación.

Las hipótesis que especifican el desarrollo del proceso de Poisson, son 1) La probabilidad de un cambio en  $(t, t + \Delta t)$  es  $k \Delta t + o(\Delta t)$ , siendo  $k$  una constante positiva, 2) La probabilidad de más de un cambio en  $(t, t + \Delta t)$  es  $o(\Delta t)$ . 3) La probabilidad que no haya cambio en  $(t, t + \Delta t)$  es  $1 - k \Delta t + o(\Delta t)$ .

Todas estas probabilidades son independientes del estado del sistema. Si

$$P_x(t) = P \{ X(t) = x \} \quad (x = 0, 1, 2, \dots)$$

la condición de regularidad para el proceso estacionario de Poisson queda

$$(IV,26) \quad P_x(t + \Delta t) = (1 - k \Delta t) P_x(t) + k P_{x-1}(t) \Delta t + o(\Delta t),$$

donde el estado inicial es  $x-1$ , el estado final es  $x$ ,

$$q_i = k \quad (i = 0, 1, \dots)$$

$$Q_{ij} = \begin{cases} 1 & (j = i + 1) \\ 0 & (j \neq i + 1) \end{cases}$$

La condición inicial es  $P_x(0) = \delta_{0x}$ .

En el fenómeno de aberraciones, el estado del sistema es el número de aberraciones en un núcleo; si la probabilidad de inducción de una aberración no es afectada por la presencia o ausencia de otras aberraciones, i.e. si es independiente del estado del sistema, a estas aberraciones se les puede proponer como modelo descriptivo el proceso de Poisson. En el cuadro 1 la función intensidad no es constante sino que cambia en forma visible.

Las hipótesis para el proceso estacionario de nacimiento puro son 1) Si  $\sum_{x=0}^{\infty} X(t)=x$  ( $x = 0, 1, \dots$ ), la probabilidad de la transición  $x \rightarrow x + 1$  en  $(t, t + \Delta t)$  es  $\lambda_x \Delta t + o(\Delta t)$ . 2) La probabilidad de transición de  $x$  a un estado distinto de  $x + 1$  es  $o(\Delta t)$ . 3) La probabilidad que no haya cambio es  $1 - \lambda_x \Delta t + o(\Delta t)$ .

En este proceso la probabilidad de un cambio en  $(t, t + \Delta t)$  es una función del estado del sistema en el instante  $t$ . La condición de regularidad se escribe

En caso de haber restituciones →

$$(IV,27) \quad P_x(t + \Delta t) = (1 - \lambda_x \Delta t) P_x(t) + \lambda_{x-1} P_{x-1}(t) \Delta t + o(\Delta t).$$

Mediante la condición de regularidad se puede escribir la ecuación diferencial del proceso. Poniendo :

$$P_x(t + \Delta t) - P_x(t) = -\lambda_x P_x(t) \Delta t + \lambda_{x-1} P_{x-1}(t) \Delta t + o(\Delta t),$$

Dividiendo ambos miembros por  $\Delta t$ , tomando límite para  $\Delta t \rightarrow 0$ , queda

$$(IV,28) \quad P'_x(t) = -\lambda_x P_x(t) + \lambda_{x-1} P_{x-1}(t) \quad \text{con } P_{-1}(t) = 0, x = 0, 1, \dots$$

En el fenómeno de aberraciones por rupturas múltiples, la probabilidad de un cambio en  $(t, t + \Delta t)$  depende fuertemente del estado del sistema o número de aberraciones presentes en el núcleo en el instante  $t$ . Le podemos proponer como modelo matemático este proceso estacionario de nacimiento puro si admitimos que a dosis altas sólo se producen rupturas que provocan un aumento del número de aberraciones, que interpretamos como una transición  $x \rightarrow x + 1$ , pero no se producen restituciones.

Para el proceso de muerte pura las hipótesis son 1) En  $t = 0$  el sistema se encuentra en el estado  $x = x_0$ , i.e.  $X(0) = x_0 \geq 1$ . 2) Si en el instante  $t$  el sistema está en el estado  $x$  ( $x = 1, 2, \dots$ ), la probabilidad de transición  $x \rightarrow x - 1$  en  $(t, t + \Delta t)$  es  $\mu_x \Delta t + o(\Delta t)$ . 3) La probabilidad de una transición  $x \rightarrow x - i$  con  $i > 1$ , es  $o(\Delta t)$ . 4) La probabilidad que no haya cambio es  $1 - \mu_x \Delta t + o(\Delta t)$ .

La condición inicial es  $P_x(0) = \delta_{xx_0}$ .

En este proceso estacionario, el estado inicial es  $x_0 \neq 0$ , que no es el caso de las aberraciones inducidas; además las únicas transiciones posibles son  $x \rightarrow x - 1$ , que no se encuentran en el caso de inducción de aberraciones.

Para el proceso de nacimiento y muerte las hipótesis son 1) Si en el instante  $t$  el sistema está en el estado  $x$  ( $x = 1, 2, \dots$ ) la probabilidad de transición  $x \rightarrow x + 1$  en el intervalo  $(t, t + \Delta t)$  es  $\lambda_x \Delta t + o(\Delta t)$ . 2) Si en el instante  $t$  el sistema está en el estado  $x$  ( $x = 1, 2, \dots$ ) la probabilidad de transición  $x \rightarrow x - 1$  en  $(t, t + \Delta t)$  es  $\mu_x \Delta t + o(\Delta t)$ . 3) La probabilidad de una transición a un estado distinto de un estado vecino es  $o(\Delta t)$ . 4) La probabilidad que no hayan cambios es  $1 - (\lambda_x + \mu_x) \Delta t + o(\Delta t)$ , 5) El estado  $x = 0$  es un estado absorbente.

Recordemos la definición de estado absorbente. Un conjunto de estados  $S \subseteq U$  se llama cerrado si ninguna transición consistente en un solo paso es posible desde cualquier estado de  $S$  a cualquier estado del conjunto complementario  $U - S$ . Entonces  $p_{ij} = 0$  para  $i \in S$  y  $j \in U - S$ . Si el conjunto  $S$  contiene solo un estado, este estado se llama absorbente; condición necesaria y suficiente para que el estado  $i$  sea absorbente es que sea  $p_{ii} = 1$ .

Analogía con la desintegración radiactiva  
Para determinar la función intensidad  
"coincidencia formal"

La condición inicial es :  $P_x(0) = \delta_{xx_0}$  ,  $(0 < x_0 < \infty)$  .

Por ser  $x = 0$  un estado absorbente en este proceso y por empezar en un estado  $x = 1, 2, \dots$  , este proceso no se puede proponer como modelo para las aberraciones inducidas, que empiezan desde  $x = 0$ .

Conclusión. El fenómeno de inducción de aberraciones por rupturas múltiples puede considerarse un proceso estocástico de Markov; i.e. la probabilidad que en una célula hayan  $x$  aberraciones en el instante  $(t + \Delta t)$  depende solamente del número de aberraciones presentes en el instante  $t$ , número que se considera un estado del sistema en que quedan resumidas todas las posibilidades que tiene el núcleo para permitir una nueva aberración en el intervalo  $(t, t + \Delta t)$  y es independiente de la historia del proceso antes del instante  $t$ .

En estas condiciones puede proponerse un modelo mediante la siguiente hipótesis :

Hip. 1 . La inducción de aberraciones por rupturas múltiples de cromosomas puede considerarse la transición de un estado a otro, i.e. el fenómeno de inducción puede interpretarse como un proceso estocástico con un número finito de estados. Si se supone que en  $(t, t + \Delta t)$  la probabilidad que tiene un núcleo con  $x$  aberraciones, o sea en el estado  $x$ , de pasar al estado  $x + 1$  es  $\lambda_x \Delta t + o(\Delta t)$ , estaremos en el caso de un proceso de nacimiento puro. Para obtener la distribución de probabilidades correspondiente a las aberraciones, suponemos también que el proceso es estacionario (homogéneo respecto del tiempo) i.e. la función intensidad  $\lambda_x$  es independiente del tiempo.

#### V. Deducción de la función intensidad.

A partir de los valores medidos en el cuadro 1 se calcula la intensidad de la transición  $x \rightarrow x + 1$ . El cálculo de la función intensidad correspondiente al modelo propuesto se basa en la coincidencia formal de las ecuaciones diferenciales para el proceso estocástico con las ecuaciones deterministas para el número  $N_x(t)$  de núcleos con  $x$  aberraciones en el instante  $t$  ( $x = 0, 1, \dots$ );  $\lambda_x$  es la intensidad de transición  $x \rightarrow x + 1$ , análoga a la constante de desintegración radiactiva.

El sistema de ecuaciones diferenciales para  $N_x(t)$  se obtiene suponiendo que el número de células  $-\Delta N_x(t)$  que pasa del estado  $x$  al  $x + 1$  en  $(t, t + \Delta t)$  es proporcional a  $N_x(t)$  y a  $\Delta t$ ; este sistema coincide con el sistema de ecuaciones diferenciales de un proceso de nacimiento puro :

$$\begin{aligned} N'_0(t) &= -\lambda_0 N_0(t) \\ (V,1) \quad N'_x(t) &= -\lambda_x N_x(t) + \lambda_{x-1} N_{x-1}(t) \quad (x = 1, 2) \end{aligned}$$

Función interinidad  $\lambda(x)$  ¿ proceso  
lineal. ¿ Pa que busca lineal?  
¿ sirve el lineal? No



siendo  $\lambda_2 = 0$ . Si las condiciones iniciales son

$$(V,2) \quad N_x(0) = \int_{x_0} x_0, \quad (x = 0, 1, 2),$$

se conocen las soluciones ( Ref. 4 )

$$(V,3) \quad \begin{aligned} N_0(t) &= x_0 e^{-\lambda_0 t} \\ N_1(t) &= x_0 \lambda_0 \left( \frac{e^{-\lambda_0 t}}{\lambda_1 - \lambda_0} + \frac{e^{-\lambda_1 t}}{\lambda_0 - \lambda_1} \right) \\ N_2(t) &= x_0 \left[ \frac{e^{-\lambda_0 t} \lambda_0 \lambda_1}{(\lambda_1 - \lambda_0)(-\lambda_0)} + \frac{e^{-\lambda_1 t} \lambda_0 \lambda_1}{(\lambda_0 - \lambda_1)(-\lambda_1)} + \frac{e^{-\lambda_2 t} \lambda_0 \lambda_1}{\lambda_0 \lambda_1} \right] \\ &\quad (\lambda_2 = 0) \end{aligned}$$

$N_x(t)$  son valores conocidos del cuadro 1; a partir de estas ecuaciones se calculan  $\lambda_0 t$ ,  $\lambda_1 t$  ( Apéndice 1 ) que resultan

$$(V,4) \quad \lambda_0 t = 0,67334 \quad ; \quad \lambda_1 t = 0,2135 \quad ; \quad (\lambda_2 = 0).$$

El instante  $t$  no está indicado en el cuadro 1; se considera en este trabajo que el valor de  $t$  es una constante, que podemos considerar una unidad arbitraria del tiempo. Por interpolación se obtiene una función intensidad  $\lambda(x)$  que no depende del tiempo que ajuste a los valores  $\lambda_0 t$ ,  $\lambda_1 t$

$$(V,5) \quad \lambda(x) = 0,15 x^2 - 0,65 x + 0,7.$$

El término cuadrático en  $x$  determina la divergencia de la distribución, como lo demostró P.W. John ( Ref. 7 ). Debe buscarse entonces otra expresión aceptable para  $\lambda(x)$ .

## V.2. Proceso lineal

Por ser el término cuadrático de  $\lambda(x)$  el responsable de la divergencia, se intenta a continuación aproximar la función intensidad con una expresión lineal. El objeto de esta expresión aproximada es obtener una sugerencia de la naturaleza del proceso correspondiente a las aberraciones inducidas y de sus propiedades.

Se propone la forma lineal

$$(V,6) \quad \lambda(x) = a + b x \quad , \quad a > 0,$$

dando valores a las constantes  $a$  y  $b$  tal que las probabilidades correspondientes aproximen bien a los valores del cuadro 1.

Para calcular la distribución de probabilidades  $P_x(t)$ , se obtienen las ecuaciones diferenciales de un proceso de nacimiento puro

$$(V,7) \quad \begin{cases} P'_0(t) = - a P_0(t) \\ P'_x(t) = - (a + b x) P_x(t) + [a + b(x-1)] P_{x-1}(t) \end{cases}$$

Hallways: billboard

$x = 1, 2, \dots$

siendo las condiciones iniciales

$$(V,8) \quad P_x(0) = \delta_{x0}$$

Resolviendo la ecuación diferencial no homogénea

$$P'_x(t) + (a + bx) P_x(t) = [a + b(x-1)] P_{x-1}(t)$$

se obtienen (apéndice 2) las soluciones de (V,7):

$$(V,9) \quad P_x(t) = e^{-at} \binom{-\frac{a}{b}}{x} (e^{-bt} - 1)^x =$$

$$= e^{-at} \frac{a(a+b)(a+2b)\dots[a+(x-1)b]}{x!} \left(\frac{1 - e^{-bt}}{b}\right)^x =$$

$$= P_{x-1}(t) \frac{[a + (x-1)b]}{x} \left(\frac{1 - e^{-bt}}{b}\right).$$

Se calculan el valor medio  $m_1(t)$  y la varianza  $\sigma^2(t)$  (Apéndice 3):

$$m_1(t) = \frac{a}{b} (e^{bt} - 1)$$

$$\sigma^2(t) = m_1(t) \left[ \frac{b}{a} m_1(t) + 1 \right]$$

para  $b > 0$  y para  $b < 0$ , se obtiene  $m_1(t) > 0$ . De la expresión para  $\sigma^2(t)$ , vemos que para que los valores de  $\frac{\sigma^2}{m_1}$  sean próximos a los del cuadro 2, debe ser

$b < 0$ . Siendo  $b < 0$ , (V,9) indica que para  $x > 3$  habrán valores  $P_x(t) < 0$ ; estos valores negativos pueden evitarse si se toma

$$a + 2b = 0 \quad \text{o sea} \quad b = -\frac{a}{2}.$$

Con este valor de  $b$ , el ajuste de  $P_x(t)$  ( $x = 0, 1, 2$ ) a los valores del cuadro 1 no es bueno; para el primer experimento de aberraciones se obtiene

$at_0 = 0,6$	Obs	153	131	16	0
$bt_0 = -0,3$	Calc	165	112	19	0

Conclusión; El modelo lineal con  $\lambda_x = a + bx$  ( $b < 0$ ) no representa satisfactoriamente los resultados experimentales del cuadro 1.

## VI. Función intensidad $\lambda(x) = (cx^{20} + d)^{-1}$

Después de varios ensayos para obtener la función que interpole a los valores hallados (V,4), a partir de una función bilineal, se obtuvo la siguiente expresión para la función intensidad

$$(VI,1) \quad \lambda(x) = (cx^{20} + d)^{-1}, \quad (x = 0, 1, 2, \dots); \quad c > 0, \quad d > 0$$

Otra representación puede ser  $\lambda(x) = ae^{-bx}$ , ( $b \ll 1; x = 0, 1, \dots$ )

Con la función intensidad (VI,1) se puede escribir el sistema de ecuaciones diferenciales para un proceso de nacimiento puro

$$(VI,2) \quad P'_0(t) = -\lambda_0 P_0(t)$$

$$P'_x(t) = -\lambda_x P_x(t) + \lambda_{x-1} P_{x-1}(t), \quad (x = 1, 2, \dots)$$

Siendo las condiciones iniciales

$$(VI,3) \quad P_x(0) = \delta_{x0} \quad (x = 0, 1, \dots),$$

resultan las soluciones (apéndice 2)

$$(VI,4) \quad P_0(t) = e^{-\lambda_0 t}$$

$$P_x(t) = e^{-\lambda_x t} \int_0^t e^{\lambda_x s} \lambda_{x-1} P_{x-1}(s) ds, \quad (x = 1, 2, \dots).$$

Estas soluciones pueden calcularse también mediante la transformada de Laplace; para la segunda ecuación de (VI,2) es:

$$(VI,5) \quad pL\{P_x(t)\} + \lambda_x L\{P_x(t)\} = \lambda_{x-1} L\{P_{x-1}(t)\}$$

cuya solución es

$$(VI,6) \quad L\{P_x(t)\} = \frac{\lambda_{x-1}}{p + \lambda_x} L\{P_{x-1}(t)\}.$$

Las primeras soluciones son

$$(VI,7) \quad L\{P_1(t)\} = \frac{\lambda_0}{p + \lambda_1} L\{P_0(t)\} = \frac{\lambda_0}{(p + \lambda_1)(p + \lambda_2)},$$

de donde resulta

$$(VI,8) \quad P_1(t) = \lambda_0 L^{-1}\left\{(p + \lambda_1)^{-1}(p + \lambda_2)^{-1}\right\} = \\ = \lambda_0 \left( \frac{e^{-\lambda_0 t}}{\lambda_1 - \lambda_0} + \frac{e^{-\lambda_1 t}}{\lambda_0 - \lambda_1} \right)$$

$$L\{P_2(t)\} = \frac{\lambda_1}{p + \lambda_2} L\{P_1(t)\} = \frac{\lambda_0 \lambda_1}{(p + \lambda_0)(p + \lambda_1)(p + \lambda_2)} =$$

$$= \lambda_0 \lambda_1 \left\{ \frac{(p + \lambda_0)^{-1}}{Q_2'(-\lambda_0)} + \frac{(p + \lambda_1)^{-1}}{Q_2'(-\lambda_1)} + \frac{(p + \lambda_2)^{-1}}{Q_2'(-\lambda_2)} \right\}, \quad \times$$

de donde

$$(VI,9) \quad P_2(t) = \lambda_0 \lambda_1 \left\{ \frac{e^{-\lambda_0 t}}{Q_2'(-\lambda_0)} + \frac{e^{-\lambda_1 t}}{Q_2'(-\lambda_1)} + \frac{e^{-\lambda_2 t}}{Q_2'(-\lambda_2)} \dots \right\} \quad \times$$

En general la solución es

$$(VI,10) \quad P_x(t) = \lambda_0 \lambda_1 \dots \lambda_{x-1} \left\{ \frac{e^{-\lambda_0 t}}{Q_x'(-\lambda_0)} + \frac{e^{-\lambda_1 t}}{Q_x'(-\lambda_1)} + \dots + \frac{e^{-\lambda_x t}}{Q_x'(-\lambda_x)} \right\},$$

siendo :

$$Q_x(p) = [p - (-\lambda_0)] [p - (-\lambda_1)] \dots [p - (-\lambda_x)],$$

$$Q'_x(-\lambda_r) = (\lambda_0 - \lambda_r)(\lambda_1 - \lambda_r) \dots (\lambda_{r-1} - \lambda_r)(\lambda_{r+1} - \lambda_r) \dots (\lambda_x - \lambda_r)$$

(VI,11)

## VI.2. Propiedades de las funciones $P_x(t)$ .

$$1. \sum_{x=0}^{\infty} P_x(t) = 1.$$

Si se indica con  $S_n$  la suma de los  $n+1$  primeros términos  $P_x(t)$

$$(VI,12) \quad S_n = \sum_{x=0}^n P_x(t) = P_0(t) + P_1(t) + \dots + P_n(t),$$

se calcula el valor  $S'_n(t)$  sumando los  $P'_x(t)$  dados por (VI,2) :

$$(VI,13) \quad S'_n(t) = -\lambda_n P_n(t),$$

integrando en  $[0, t]$ , y teniendo en cuenta las condiciones iniciales (VI,3), resulta

$$1 - S_n(t) = \lambda_n \int_0^t P_n(s) ds, \quad t < \infty$$

de donde resulta

$$(VI,14) \quad S_n(t) = 1 - \lambda_n \int_0^t P_n(s) ds.$$

Por ser acotada la integral, es cero el límite siguiente

$$\lim_{x \rightarrow \infty} \lambda_x \int_0^t P_x(s) ds, \quad (t < \infty)$$

por lo que el valor de  $S$  queda

$$S = \lim_{n \rightarrow \infty} S_n = \lim_{n \rightarrow \infty} (1 - \lambda_n \int_0^t P_n(s) ds) = 1,$$

o sea

$$(VI,15) \quad S = \sum_{x=0}^{\infty} P_x(t) = 1, \quad (t < \infty).$$

Resultado importante que indica que no diverge el proceso. Este mismo resultado puede obtenerse mediante el teorema de Feller - Lundberg (Ref. 4) :

Teorema de Feller - Lundberg : " En un proceso de nacimiento puro cuya función intensidad es  $\lambda(x)$  es

$$\sum_{x=0}^{\infty} P_x(t) = 1$$

si y sólo si  $\sum_{x=0}^{\infty} \lambda^{-1}(x) = \infty$  . "

$$2. \quad 0 \leq P_x(t) \leq 1.$$

Puede deducirse  $P_x(t) \geq 0$  de las dos expresiones para  $P_x(t)$  en (VI,4) : todos los factores del segundo miembro son positivos.

Por tener todos sus términos positivos la serie convergente :

$$\sum_{x=0}^{\infty} P_x(t) = 1$$

debe ser cada término  $P_x(t) \leq 1$ .

### 3. Cálculo de momentos.

De la fórmula (VI,2) se obtiene :

$$(VI,16) \quad xP'_x(t) = -x\lambda_x P_x(t) + x\lambda_{x-1} P_{x-1}(t).$$

El valor medio  $m_1(t)$  puede obtenerse mediante su derivada:

$$m'_1(t) = \sum_{x=0}^{\infty} x P'_x(t) = \sum_{x=0}^{\infty} \lambda_x P_x(t).$$

Integrando con la condición inicial  $m_1(0) = 0$

$$(VI,17) \quad m_1(t) = \sum_{x=0}^{\infty} \lambda_x \int_0^t P_x(s) ds.$$

*Dirichlet y también criterio comparación (de serie) para serie términos positivos.*

El criterio de convergencia de ~~D'Alembert~~ permite asegurar la convergencia de esta serie aplicando un resultado que se verá más adelante, que consiste en

$$\cancel{P_{n+1}(t) < P_n(t) \text{ en } [0, t]}$$

También se obtiene  $m_2(t)$  con un razonamiento análogo

$$m'_2(t) = \sum_{x=0}^{\infty} (2x+1) \lambda_x P'_x(t),$$

de donde resulta integrando con la condición inicial  $m_2(0) = 0$  :

$$(VI,18) \quad m_2(t) = \sum_{x=0}^{\infty} (2x+1) \lambda_x \int_0^t P_x(s) ds.$$

La convergencia de esta serie se comprueba también con el criterio de D'Alembert.

### 4. Función generatriz.

Se obtendrá una función  $\phi(s, t) = \sum_{x=0}^{\infty} P_x(t) s^x$ . Para ello multiplicamos ambos miembros de (VI,2) por  $s^x$

$$s^x P'_x(t) = -\lambda_x s^x P_x(t) + \lambda_{x-1} s^x P_{x-1}(t), \quad (x = 0, 1, \dots)$$

Sumando miembro a miembro las ecuaciones de este sistema, queda :

$$(VI,19) \quad \phi'_t(s, t) = \sum_{x=0}^{\infty} P'_x(t) s^x = (s-1) \sum_{x=0}^{\infty} \lambda_x s^x P_x(t).$$

Integrando con la condición inicial (VI,3), queda

$$(VI,20) \quad \phi(s, t) = \sum_{x=0}^{\infty} P_x(t) s^x = (s-1) \sum_{x=0}^{\infty} \lambda_x s^x \int_0^t P_x(u) du + 1$$

Esta serie converge si se toma  $s < 1$ .

De la expresión para  $\phi(s, t)$  se obtienen  $m_1(t)$  y  $\sigma^2(t)$  :

$$m_1(t) = \phi'_s(s, t) \Big|_{s=1} = \sum_{x=0}^{\infty} \lambda_x s^{x-1} [(x+1)s - x] \int_0^t P_x(u) du \Big|_{s=1} =$$

$$(VI,21) \quad m_1(t) = \phi'_s(s,t) = \sum_{x=0}^{\infty} \lambda_x \int_0^t P_x(s) ds .$$

Para escribir la varianza se aplica el resultado

$$\phi''_s \Big|_{s=1} = 2 \sum_{x=1}^{\infty} x \lambda_x \int_0^t P_x(s) ds .$$

La varianza  $\sigma^2(t)$  está dada por  $\left| \phi''_s + \phi'_s - (\phi'_s)^2 \right|_{s=1}$  ; queda :

$$(VI,22) \quad \sigma^2(t) = 2 \sum_{x=1}^{\infty} x \lambda_x \int_0^t P_x(s) ds + m_1(t) - m_2(t) .$$

### VII. Propiedades generales de $P_x(t)$ .

A continuación veremos las propiedades de la distribución  $\{P_x(t)\}$ , que también <sup>(distribuciones correspondientes a)</sup> valen para cualquier función intensidad monótona decreciente

$$\lambda_0 > \lambda_1 > \dots > \lambda_{x-1} > \lambda_x > \lambda_{x+1} \dots$$

tal que el  $\lim_{x \rightarrow \infty} \lambda_x = 0$ .

I. Por las condiciones iniciales  $P_x(0) = 0$ . También para  $t = \infty$  estas funciones se anulan; de la solución (VI,4) resulta :

$$\lim_{t \rightarrow \infty} P_x(t) = 0 \quad (x = 0, 1, \dots)$$

II. Cuando  $P'_x(T_x) = 0$ , la fórmula (VI,2) nos dice que  $P_x(T_x) = \frac{\lambda_{x-1}}{\lambda_x} P_{x-1}(T_x)$ .

Para los valores  $t = T_x$  en que  $P_x(t)$  tiene un máximo, es  $P_x(T_x) > P_{x-1}(T_x)$ .

III. Cuando  $P'_x(t) > 0$ , la (VI,2) puede escribirse

$$(VII,1) \quad \frac{P'_x(t)}{\lambda_{x-1} P_x(t)} + \frac{\lambda_x}{\lambda_{x-1}} = \frac{P_{x-1}(t)}{P_x(t)}$$

a) Si  $P_{x-1}(t) > P_x(t)$ , por (VII,1) queda  $\frac{P'_x(t)}{P_x(t)} > \lambda_{x-1} - \lambda_x$

b) Si  $P_{x-1}(t) = P_x(t)$ , se obtiene  $P'_x(t) / P_x(t) = \lambda_{x-1} - \lambda_x$

c) Si  $P_{x-1}(t) < P_x(t)$ , se obtiene  $P'_x(t) / P_x(t) < \lambda_{x-1} - \lambda_x$ .

Si  $P'_x(t) > 0$ , puede ser  $P_{x-1}(t) \geq P_x(t)$

IV. Cuando  $P'_x(t) < 0$ , resulta de (VII,1) que siempre  $P_{x-1}(t) < P_x(t)$ .

V. Por la fórmula (VI,2), siempre es  $P'_x(t) + \lambda_x P_x(t) > 0$ ; si  $P'_x(t) < 0$ , este

resultado nos dice que  $|P'_x(t)| < \lambda_x P_x(t)$ .

VI.  $\lim_x (\lambda_{x-1} - \lambda_x) = 0$ .

VII.  $\lim_{x \rightarrow \infty} (\lambda_{x-1} - \lambda_x) / \lambda_{x-1} = 0$ . En efecto el  $\lim_{x \rightarrow \infty} (1 - \lambda_x / \lambda_{x-1}) =$   
 $= 1 - \lim_{x \rightarrow \infty} (\lambda_x / \lambda_{x-1}) = 1 - 1 = 0$ .

En conclusión:  $\lambda_0 - \lambda_1 \gg \lambda_{x-1} - \lambda_x \quad (x \rightarrow \infty)$ .

VIII. Variación de  $\lambda_x$  y del cociente  $\lambda_x / \lambda_{x+1}$ :

$$\lim_{x \rightarrow \infty} \frac{d}{dx} \lambda_x = 0.$$

$$\lim_{x \rightarrow \infty} \frac{d}{dx} \left( \frac{\lambda_x}{\lambda_{x+1}} \right) = 0.$$

IX. Máximos de  $P_x(t)$ .

Veremos que  $P_x(t)$  tiene un sólo máximo en  $0 \leq t < \infty$ .

$P_x(t)$  tiene un máximo en  $t = T_x$  si

$$(VII,2) \quad P'_x(T_x) = 0, \quad P''_x(T_x) = \lambda_{x-1} P'_{x-1}(T_x) < 0.$$

Para que exista otro máximo de  $P_x(t)$ , deberá pasar antes por un mínimo de  $P_x(t)$ ;

la condición de mínimo es:

$$(VII,3) \quad P'_x(t_x) = 0, \quad P''_x(t_x) > 0, \quad P'_{x-1}(t_x) > 0.$$

Por ser  $P'_{x-1}(t_x) > 0$ ,  $P_{x-1}(t)$  debió tener también un mínimo en  $t_{x-1} < t_x$ ;

en  $t_{x-1}$  se cumplen estas mismas relaciones entre  $P_{x-1}(t)$  y  $P_{x-2}(t)$ , y en otro punto

$t_{x-2}$  las relaciones entre  $P_{x-2}(t)$  y  $P_{x-3}(t)$ , hasta llegar a  $P_0(t)$ . Pero  $P_0(t) = e^{-\lambda_0 t}$

tal que siempre  $P'_0(t) \neq 0$ . Luego no existen valores  $t_x$  donde  $P_x(t)$  tenga un mínimo

y por lo tanto no existe otro máximo de  $P_x(t)$

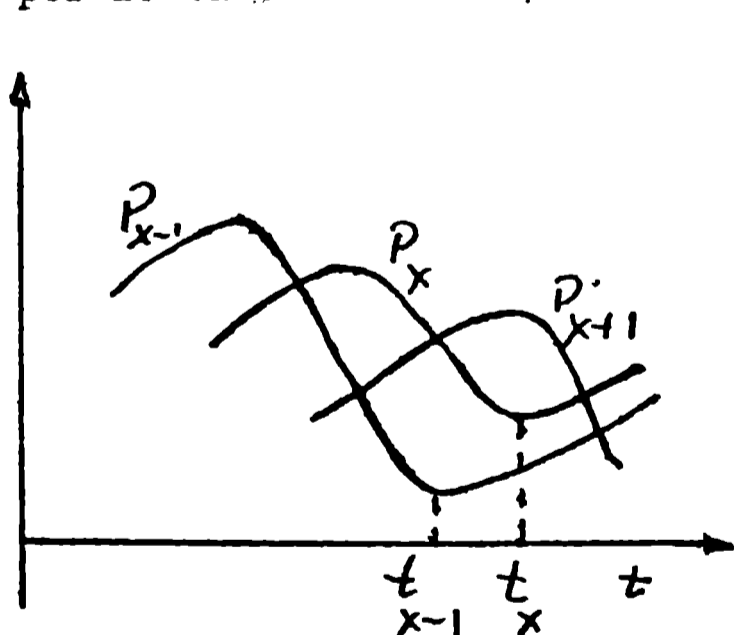


fig. 1.

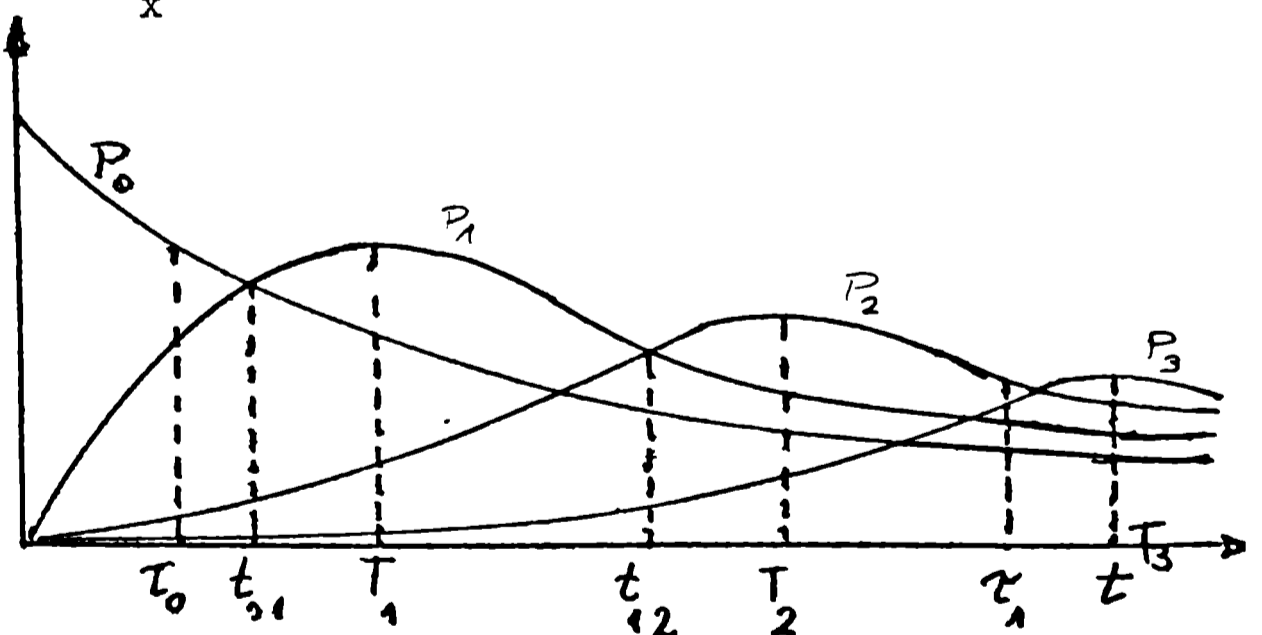


fig. 2.

X. Sucesión monótona creciente de  $T_x$ .

Por la propiedad II del capítulo VII se escribe

$$(VII,4) \quad P_1(T_1) > P_0(T_1) \quad ; \quad P_2(T_2) > P_1(T_2) \quad ; \quad \dots$$

Además por la segunda igualdad de (VII,2):

$$(VII,5) \quad P'_0(T_1) < 0, \quad P'_1(T_2) < 0, \quad \dots$$

Para  $t' > T_x$  deberá ser  $P'_x(t') < 0$ ; en el instante  $t_{x-1,x}$  tal que



$$P_{x-1}(t_{x-1,x}) = P_x(t_{x-1,x}) \quad \text{es} \quad \left\{ \begin{array}{l} P'_x(t_{x-1,x}) > 0 \\ P'_x(t_{x-1,x}) > 0 \end{array} \right.$$

pues  $P'_x(t_{x-1,x}) = (\lambda_{x-1} - \lambda_x) P_x(t_{x-1,x}) > 0 :$

$$(VII,6) \quad P'_1(t_{0,1}) > 0, \quad P'_2(t_{1,2}) > 0, \quad \dots$$

Entonces las curvas que representan a  $P_x(t)$  y a  $P_{x-1}(t)$  se cortan sólo si  $P'_x(t) > 0$ ; no se cortan si  $P'_x(t) < 0$ , por la propiedad IV. Para que se cumplan la propiedad II y la segunda igualdad de (VII,2), debe ser  $P'_{x-1}(t_{x-1,x}) < 0$ :

$$(VII,7) \quad P'_0(t_{0,1}) < 0, \quad P'_1(t_{1,2}) < 0, \quad \dots$$

De los resultados (VII,5), (VII,6), (VII,7) resulta que la sucesión de  $T_x$  es monótona creciente: ( ver figura 2 )

$$(VII,8) \quad 0 < T_1 < T_2 < \dots < T_{x-1} < T_x < T_{x+1} < \dots$$

XI. Sucesiones monótonas de  $P_x(t)$ .

Para el instante  $\tau_1$  tal que  $P'_x(\tau_1) < 0$  para  $x = 1, \dots, n$ , pero  $P'_x(\tau_1) > 0$  cuando  $x = n+1, n+2, \dots$ . Entonces es monótona creciente la sucesión:

$$(VII,9) \quad P_0(\tau_1) < P_1(\tau_1) < \dots < P_n(\tau_1), \quad (\text{ver figura 2})$$

por la propiedad IV, mientras que es monótona decreciente la sucesión

$$(VII,10) \quad P_{n+1}(\tau_1) > P_{n+2}(\tau_1) > \dots$$

pero puede ser

$$(VII,11) \quad P_n(\tau_1) \leq P_{n+1}(\tau_1).$$

Para  $P'_x(\tau_0) > 0$ , ( $x = 1, 2, \dots$ ) es monótona decreciente la sucesión

$$(VII,12) \quad P_0(\tau_0) > P_1(\tau_0) > \dots > P_x(\tau_0) > \dots$$

si  $0 < \tau_0 < t_{01}$

Interpretación. La sucesión (VII,12) indica que la distribución  $\{P_x(t)\}$  de un proceso estacionario de nacimiento puro con  $\lambda(x) = (cx^{20} + d)^{-1}$ , representa los valores del cuadro 1 en el instante  $\tau_0$  tal que  $0 < \tau_0 < t_{01}$ .

En el instante  $\tau_1$  en que vale (VII,9) es menos probable tener células con pocas (0, 1) aberraciones; la mayor probabilidad corresponde a 2 o más aberraciones; i.e. a mayor tiempo de irradiación le corresponde mayor probabilidad de tener 2 o más aberraciones.

XII. Sucesión monótona decreciente de los máximos de  $P_x(t)$ .

De (VI,2) y de la propiedad VI, puede verse que es

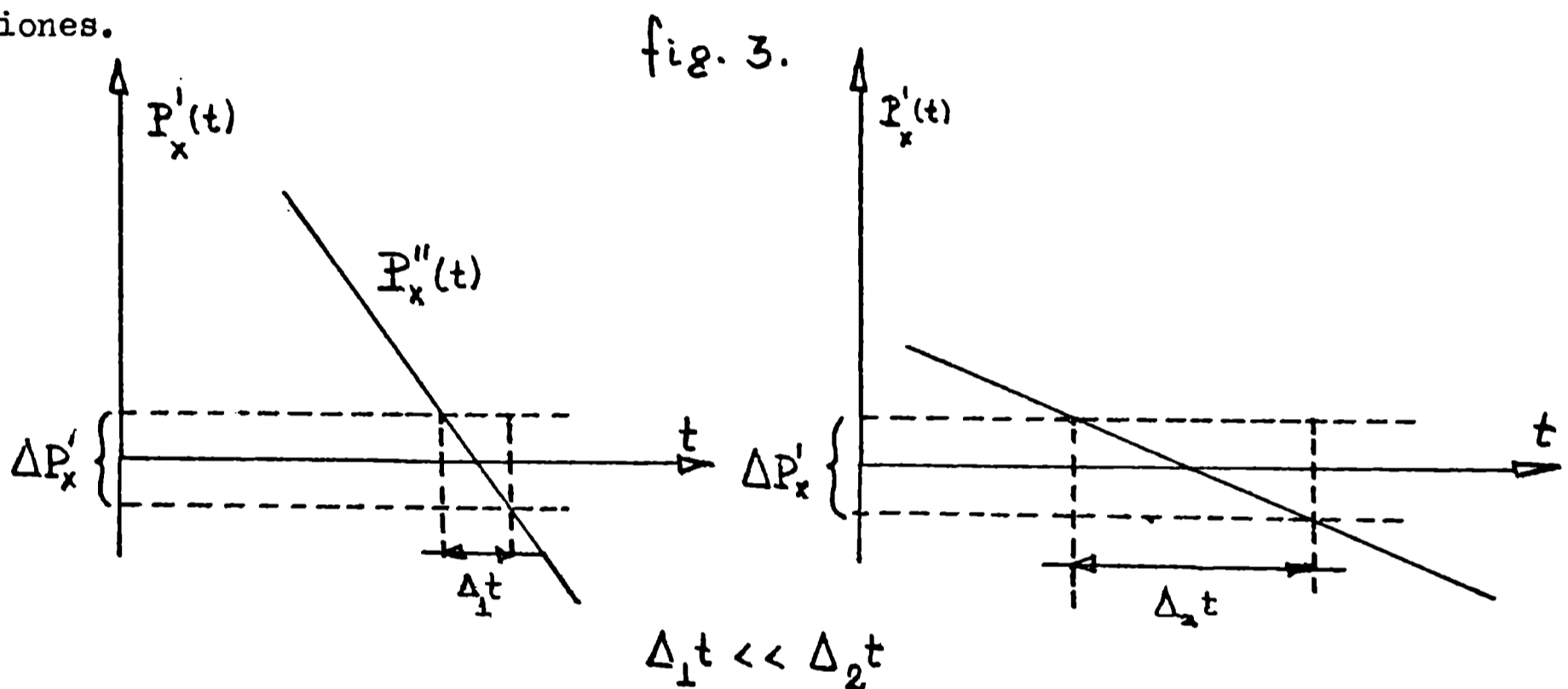
$$(VII,13) \quad \lim_{x \rightarrow \infty} P'_{x-1}(T_x) \cong 0.$$

Si además se tiene en cuenta la segunda ecuación de (VII,2), resulta

$$(VII,14) \quad \lim_{x \rightarrow \infty} P_x''(T_x) \approx 0.$$

Para interpretar este último resultado se considera que  $P_x''(t)$  es la pendiente de la curva que representa a  $P_x'(t)$ . Para valores de  $x$  tan grandes como se quiera, los máximos de  $P_x(t)$  están sobre curvas achatadas; la variación  $\Delta P_x'(t)$  requiere intervalos  $\Delta_2 t$  muy largos ( ver figura 3 ). Los valores máximos de  $P_{x-1}(t)$ ,  $P_x(t)$ ,  $P_{x+1}(t)$  no difieren mucho. Además por ser  $\sum_{x=0}^{\infty} P_x(t) = 1$ , estos valores máximos deben tender a cero.

Este resultado quiere decir que es muy pequeña la probabilidad de tener un número muy grande de aberraciones; i.e. los valores máximos de las probabilidades de muchas aberraciones son mucho menores que los máximos de las probabilidades de 0, 1 o 2 aberraciones.



#### VIII. Expresión de $P_x(t)$ mediante series de Mc Laurin.

Puede escribirse  $P_x(t)$  mediante una serie de Mc Laurin si se conocen  $P_x'(0)$ ,  $P_x''(0)$ , ...,  $P_x^{(n)}(0)$ , ... Estas derivadas se obtienen mediante las derivadas de (VI,2) para  $t=0$  y las condiciones iniciales (VI,3) :

$$(VII,1) \quad \begin{cases} P_0'(0) = -\lambda_0 \\ P_1'(0) = \lambda_0 \\ P_x'(0) = 0 \quad (x = 2, 3, \dots) \end{cases} \quad \begin{cases} P_0''(0) = (\lambda_0)^2 \\ P_1''(0) = -\lambda_0(\lambda_0 + \lambda_1) \\ P_2''(0) = \lambda_1 \lambda_2 \\ P_x''(0) = 0 \quad (x = 3, 4, \dots) \end{cases}$$

$$\begin{cases} P_0'''(0) = -(\lambda_0)^3 \\ P_1'''(0) = \lambda_0 \lambda_1 (\lambda_0 + \lambda_1) + \lambda_0^3 \\ P_2'''(0) = -\lambda_0 \lambda_1 (\lambda_2 + \lambda_1 + \lambda_0) \\ P_3'''(0) = \lambda_0 \lambda_1 \lambda_2 \\ P_x'''(0) = 0 \quad (x = 4, 5, \dots) \end{cases}$$

Con estos resultados se escriben los desarrollos para  $P_x(t)$ , ( $x = 1, 2, \dots$ )

$$P_1(t) = P_1'(0) t + P_1''(0) \frac{t^2}{2} + P_1'''(0) \frac{t^3}{3!} + \dots$$

(VIII,2)

$$P_2(t) = P_2''(0) \frac{t^2}{2} + P_2'''(0) \frac{t^3}{3!} + \dots$$

En general es

$$(VIII,3) \quad P_x(t) = \sum_{n=x}^{\infty} P_x^{(n)}(0) \frac{t^n}{n!},$$

por ser nulas las primeras derivadas hasta la de orden  $x-1$

Para escribir los desarrollos (VIII,3), se calculan los coeficientes mediante (VI,2) y las condiciones iniciales (VI,3); conviene escribir los desarrollos de  $P_0(t)$  y de  $P_1(t)$

$$P_0(t) = e^{-\lambda_0 t} = 1 - \lambda_0 t + (-\lambda_0)^2 \frac{t^2}{2!} + (-\lambda_0)^3 \frac{t^3}{3!} + \dots$$

$$P_1(t) = \lambda_0 t - \lambda_0(\lambda_1 + \lambda_0) \frac{t^2}{2} + \lambda_0 \left[ \lambda_1(\lambda_1 + \lambda_0) + \lambda_0^2 \right] \frac{t^3}{3!} -$$

$$- \lambda_0 \left\{ \lambda_1 \left[ \lambda_1(\lambda_1 + \lambda_0) + \lambda_0^2 \right] + \lambda_0^3 \right\} \frac{t^4}{4!} + \dots$$

Para escribir  $P_2(t)$ , se calculan antes los coeficientes de la serie mediante

$$P_2^{(n)}(0) = -\lambda_2 P_2^{(n-1)}(0) + \lambda_1 P_1^{(n-1)}(0),$$

$$P_2''(0) = \lambda_1 \lambda_0, \quad P_2'''(0) = -\lambda_2 \lambda_1 \lambda_0 + \lambda_1 (-\lambda_0)(\lambda_1 + \lambda_0) = -\lambda_1 \lambda_0 (\lambda_2 + \lambda_1 + \lambda_0)$$

$$P_2^{(4)}(0) = -\lambda_2 (-\lambda_1 \lambda_0) (\lambda_2 + \lambda_1 + \lambda_0) + \lambda_1 \lambda_0 [\lambda_1 (\lambda_1 + \lambda_0) + \lambda_0^2] = \lambda_1 \lambda_0 [\lambda_2 (\lambda_2 + \lambda_1 + \lambda_0) + \lambda_1 (\lambda_1 + \lambda_0) + \lambda_0^2]$$

$$P_2^{(5)}(0) = -\lambda_2 \lambda_1 \lambda_0 [\lambda_2 (\lambda_2 + \lambda_1 + \lambda_0) + \lambda_1 (\lambda_1 + \lambda_0) + \lambda_0^2] - \lambda_1 \lambda_0 \left\{ \lambda_1 [\lambda_1 (\lambda_1 + \lambda_0) + \lambda_0^2] + \lambda_0^3 \right\} =$$

$$= -\lambda_1 \lambda_0 \left\{ \lambda_2 [\lambda_2 (\lambda_2 + \lambda_1 + \lambda_0) + \lambda_1 (\lambda_1 + \lambda_0) + \lambda_0^2] + \lambda_1 [\lambda_1 (\lambda_1 + \lambda_0) + \lambda_0^2] + \lambda_0^3 \right\}$$

Para simplificar la escritura se escribe

$$P_2''(0) = \prod_{k=0}^1 \lambda_k, \quad P_2'''(0) = -\prod_{k=0}^2 \lambda_k \sum_{n=0}^2 \lambda_n, \quad P_2^{(4)}(0) = \prod_{k=0}^3 \lambda_k \sum_{n=0}^2 \lambda_n \sum_{m=0}^n \lambda_m;$$

$$P_2^{(5)}(0) = \prod_{k=0}^4 \lambda_k \sum_{n=0}^2 \lambda_n \sum_{m=0}^n \lambda_m \sum_{j=0}^m \lambda_j,$$

y queda el desarrollo de  $P_2(t)$

$$P_2(t) = \prod_{k=0}^1 \lambda_k \left( \frac{t^2}{2} - \sum_{n=0}^2 \lambda_n \frac{t^3}{3!} + \sum_{n=0}^2 \lambda_n \sum_{m=0}^n \lambda_m \frac{t^4}{4!} - \right.$$

$$\left. - \sum_{n=0}^2 \lambda_n \sum_{m=0}^n \lambda_m \sum_{j=0}^m \lambda_j \frac{t^5}{5!} + \dots \right)$$

En forma análoga se calcula  $P_3(t)$  y se obtiene la siguiente expresión:

$$P_3(t) = \prod_{k=0}^2 \lambda_k \left( \frac{t^3}{3!} - \sum_{n=0}^3 \lambda_n \frac{t^4}{4!} + \sum_{n=0}^3 \lambda_n \sum_{m=0}^n \lambda_m \frac{t^5}{5!} - \right.$$

$$\left. - \sum_{n=0}^3 \lambda_n \sum_{m=0}^n \lambda_m \sum_{j=0}^m \lambda_j \frac{t^6}{6!} + \dots \right)$$

Comparando los desarrollos de  $P_1(t)$ ,  $P_2(t)$ , y  $P_3(t)$ , se ve la ley de formación de

los coeficientes de  $P_x(t)$  :

$$P_x(t) = \prod_{k=0}^{x-1} \lambda_k \left( \frac{t^x}{x!} - \sum_{n=0}^x \lambda_n \frac{t^{x+1}}{(x+1)!} + \sum_{n=0}^x \lambda_n \sum_{m=0}^n \lambda_m \frac{t^{x+2}}{(x+2)!} - \right. \\ \left. - \sum_{n=0}^x \lambda_n \sum_{m=0}^n \lambda_m \sum_{j=0}^m \lambda_j \frac{t^{x+3}}{(x+3)!} + \dots \right) . \quad (\text{VIII, 4})$$

### VIII,2. Convergencia de la serie de Mc Laurin.

El criterio de convergencia uniforme y absoluta de las series mayorantes (Ref. 21) (Weierstrass) para las series de potencias, permite afirmar que el desarrollo (VIII,4) converge para  $0 \leq t < \infty$ , como consecuencia de la comparación término a término con el desarrollo de la serie para la función exponencial  $e^t$ ; i.e. el radio de convergencia de (VIII,4) es el mismo radio que el de la serie para  $e^t$   $t < \infty$

Conclusión. Conociendo  $P'_x(0)$  y  $P''_x(0)$ , se dibujan las curvas correspondientes a  $P_x(t)$  cerca del origen, teniendo en cuenta la pendiente y el sentido de la concavidad de la curva.

Mediante esta serie, pueden calcularse fácilmente los valores de  $m_1(t)$ ,  $m_2(t)$ ,  $\phi(s,t)$  y la varianza relativa  $\sigma^2/m_1(t)$ , por decrecer rápidamente los valores  $P_x(t)$  con  $x$ .

## IX.1. Docimasia de la distribución obtenida.

x

Se obtuvo por interpolación la función intensidad  $\lambda(x) = (cx^m + d)^{-1}$  con tres parámetros a determinar; se han obtenido los valores de  $c$ ,  $d$  y  $m = 20$  mediante los registros del primer experimento de Tradescantia del cuadro 1. Si se quiere docimar la distribución correspondiente a este proceso, se deben determinar  $c$ ,  $d$  para cada registro de modo que, para aplicar la dócima  $\chi^2$ , deberán contarse los grados de libertad de acuerdo con el teorema modificado para las distribuciones con parámetros a determinar ( Ref.2 ). Como los grupos en que vale la condición  $x_0 p_i \geq 10$  son  $k = 3$  y son  $s = 2$  los parámetros a determinar, queda el número de grados de libertad igual a  $k - s - 1 = 0$ , i.e. no puede aplicarse la dócima  $\chi^2$ .

## IX.2. Dócima de la razón de verosimilitud.

+

Aplicamos la dócima de la razón de verosimilitud generalizada para calcular la bondad del ajuste ( Ref. 8 ).

La muestra de  $x_0 = 300$  individuos se clasifica en  $k = 3$  clases 0, 1, 2; indicamos el número de observaciones correspondientes a la clase  $x$  con  $n_x$ , tal que

$$\sum_{x=0}^2 n_x = x_0 .$$

La función de verosimilitud es

$$(IX,1) \quad L = \prod_{x=0}^2 p_x^{n_x} \quad ; \quad p_0 + p_1 + p_2 = 1.$$

La hipótesis nula  $H_0$  a docimar es

$$(IX,2) \quad H_0 : p_x = \frac{n_x}{x_0} \quad ( x = 0, 1, 2 )$$

Se sabe que los estimadores máximo verosímiles son ( Ref. 8 )

$$(IX,3) \quad p_x \text{ máx} = \frac{n_x}{x_0} \quad ;$$

por lo tanto

$$(IX,4) \quad L(\hat{\Omega}) = x_0^{-x_0} \prod_{x=0}^2 n_x^{n_x} .$$

El valor máximo de  $L$  en  $w$  coincide con su único valor

$$(IX,5) \quad L(\hat{w}) = \prod_{x=0}^2 \left( \frac{n_x}{x_0} \right)^{n_x} = x_0^{-x_0} \prod_{x=0}^2 n_x^{n_x} .$$

Resulta que el valor de la razón de verosimilitud  $\rho$  es 1

$$(IX,6) \quad \rho = \frac{L(\hat{w})}{L(\hat{\Omega})} = 1.$$

Se ve que no es necesario calcular la región crítica. El espacio paramétrico  $\Omega$  está formado por todos los valores posibles de  $P_0, P_1, P_2$ ; el subespacio  $w$  consta de un solo punto, de coordenadas  $\frac{n_0}{x_0}, n_1 / x_0, n_2 / x_0$ .

Conclusión. La razón de verosimilitud  $\rho$  tendrá el mismo valor que aparece en (IX,6) para cualquier otra función intensidad  $\lambda(x)$  que represente bien los valores de las constantes de aberración; vgr.  $\lambda(x) = a e^{-bx}$ .

Entonces la bondad del ajuste queda asegurada por el método indicado en el capítulo V, para toda distribución cuya función intensidad  $\lambda(x)$  sea una buena representación de las constantes de aberración; se cumplirán además, para esas distribuciones las propiedades enunciadas en los capítulos VI y VII.

## X. Conclusiones del trabajo.

Atwood y Wolff mostraron que la distribución de Poisson no ajusta a los valores del cuadro 1 para aberraciones por múltiples rupturas de cromosomas.

En este trabajo se muestra que tampoco otras distribuciones conocidas ajustan a esos valores, por lo que se decidió obtener la distribución específica correspondiente al fenómeno de aberraciones por múltiples rupturas inducidas por radiación.

Para eso se encuentra que es conveniente considerar este fenómeno como un proceso que se desarrolla con el tiempo; en base a las características conocidas del fenómeno se puede proponer para describirlo el modelo de proceso estocástico de Markov de nacimiento puro, del cual el proceso y la distribución de Poisson son casos particulares. Este modelo propuesto permite obtener la distribución estadística específica del fenómeno.

La distribución obtenida con este modelo permite predecir que, aumentando el tiempo de irradiación, el número de células con una aberración será mayor que el número de células con ninguna aberración. Si continúa aumentando el tiempo de irradiación, el número de células con dos aberraciones puede ser mayor que el número de células con otra cantidad de aberraciones,

Pero la mayor probabilidad de tener dos aberraciones en un instante  $t_2$  es mucho menor que la probabilidad máxima de tener una aberración en un instante anterior  $t_1$ ; o sea, aunque se prolongue el tiempo de irradiación, disminuye la probabilidad que las células lleguen a tener dos o más aberraciones, hasta que se igualan tendiendo a cero todas las probabilidades de obtener células con cualquier número de aberraciones.

Esta conclusión es compatible con la propiedad de las constantes  $\lambda_x$ , de constituir una sucesión monótona decreciente hasta anularse rápidamente.

*Jose Benítez*

Apéndice 1

Cálculo de  $\lambda_0$ ,  $\lambda_1$  a partir del sistema (V,3).

De la primera ecuación del sistema obtenemos:

$$\frac{x_0}{N_0(t)} = e^{\lambda_0 t} \quad \lambda_0 t = \ln \frac{x_0}{N_0(t)} .$$

De la segunda ecuación (V,3)

$$N_1(t) = x_0 \lambda_0 \left( \frac{N_0(t) / x_0}{\lambda_1 - \lambda_0} + \frac{e^{-\lambda_1 t}}{\lambda_0 - \lambda_1} \right)$$

de donde

$$\frac{(\lambda_0 - \lambda_1) N_1(t)}{x_0 \lambda_0} = - \frac{N_0(t)}{x_0} + e^{-\lambda_1 t} .$$

agrupando

$$\frac{N_0(t) + N_1(t)}{x_0} - \frac{N_1(t) \lambda_1 t}{x_0 \lambda_0 t} = e^{-\lambda_1 t}$$

Nuestra incógnita es  $\lambda_1 t = x$  .

$$\frac{N_0(t) + N_1(t)}{x_0} - \frac{N_1(t)}{x_0 \lambda_0 t} x = e^{-x}$$

ecuación de la forma  $A - Bx = e^{-x}$

$$\text{donde } A = \frac{284}{300} = 0,94667 \quad ; \quad B = \frac{131}{300 \ln \frac{300}{153}} = 0,648527 \quad ;$$

$$\lambda_0 t = \ln \frac{300}{153} = 0,67334 .$$

Reemplazando en la ecuación  $A - Bx = 0,94667 - 0,6485x = e^{-x}$

que se resuelve por aproximaciones sucesivas; una de las soluciones debe descharse

por ser mayor que  $\lambda_0 t$  es la raíz (aproximada)  $x = 0,8$ .

Se acepta la solución de valor más pequeño  $x = 0,2135$ .

Comprobación.

$$e^{-0,2135} = 0,80821 .$$

$$A - Bx = 0,80822 .$$

Resumen.

$$\lambda_0 t = 0,67334 \quad ; \quad \lambda_1 t = 0,2135$$

$$(\lambda_2 = 0) .$$

La tercera ecuación de (V,3) se utilizó para controlar estos valores.



## Apéndice 2

Como se sabe, la solución de la ecuación diferencial:

$$y' + \lambda y = f(x)$$

se escribe

$$y = e^{-A \int_0^t ds} \int_0^t f(s) e^{A \int_0^s du} ds ;$$

la solución de

$$P'_x(t) = -\lambda_x P_x(t) + \lambda_{x-1} P_{x-1}(t)$$

será

$$P_x(t) = e^{-\lambda_x t} \int_0^t e^{\lambda_x s} \lambda_{x-1} P_{x-1}(s) ds .$$

Siendo la función intensidad  $\lambda_x = a + bx$  ,

las primeras soluciones son

$$\begin{aligned} P_1(t) &= e^{-(a+b)t} \int_0^t e^{(a+b)s} a e^{-as} ds = \\ &= e^{-(a+b)t} a \int_0^t e^{bs} ds = e^{-(a+b)t} a \left( \frac{e^{bt} - 1}{b} \right) ; \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} P_2(t) &= e^{-(a+2b)t} \int_0^t e^{(a+2b)s} (a+b) \frac{a}{b} e^{-(a+b)s} \left( \frac{e^{bs} - 1}{b} \right) ds = \\ &= e^{-(a+2b)t} (a+b) \frac{a}{b} \int_0^t e^{bs} (e^{bs} - 1) ds = \\ &= e^{-(a+2b)t} (a+b) \frac{a}{2b^2} (e^{bt} - 1)^2 , \end{aligned}$$

por ser

$$\frac{b}{b} e^{bs} (e^{bs} - 1) ds = (e^{bs} - 1) \frac{d(e^{bs} - 1)}{b} = \frac{1}{2b} d(e^{bs} - 1)^2 .$$

$$\begin{aligned} P_3(t) &= \\ &= e^{-(a+3b)t} \int_0^t e^{(a+3b)s} (a+2b) \frac{a(a+b)}{2b^2} e^{-(a+2b)s} (e^{bs} - 1)^2 ds = \\ &= e^{-(a+3b)t} \frac{a(a+b)(a+2b)}{2b^2} \int_0^t e^{bs} (e^{bs} - 1)^2 ds = \\ &= e^{-(a+3b)t} \frac{a(a+b)(a+2b)}{3! b^3} (e^{bt} - 1)^3 , \end{aligned}$$

por ser

$$e^{bs} (e^{bs} - 1)^2 ds = \frac{1}{3b} d(e^{bs} - 1)^3 .$$

Y en general es :

$$P_x(t) = e^{-(a+xb)t} \frac{a(a+b)\dots [a+(x-1)b]}{x!} \left( \frac{1 - e^{-bt}}{b} \right)^x ;$$

siendo :

$$\binom{N}{x} = \frac{N(N-1)\dots [N-(x-1)]}{x!}$$

entonces será

$$\left( \frac{1}{N} \right)^x \binom{N}{x} = \frac{1}{x!} \left( 1 - \frac{1}{N} \right) \left( 1 - \frac{2}{N} \right) \dots \left( 1 - \frac{x-1}{N} \right) .$$

Reemplazando  $\tilde{N} = -a/b$  , queda

$$\left( -\frac{b}{a} \right)^x \binom{-a/b}{x} = \frac{1}{x!} \left[ 1 - \frac{-b}{a} \right] \left[ 1 - \frac{2(-b)}{a} \right] \dots \left[ 1 - \frac{(x-1)(-b)}{a} \right]$$

y multiplicando ambos miembros por  $a^x$

$$(-b)^x \binom{-a/b}{x} = (1/x!) a (a+b) (a+2b) \dots [a+(x-1)b] .$$

Aplicando este resultado a la expresión general, queda

$$P_x(t) = e^{-at} \binom{-a/b}{x} (e^{-bt} - 1)^x .$$

Apéndice 3.

Cálculo de  $m_1(t)$ ,  $m_2(t)$  y  $\sigma^2(t)$

Para calcular  $m_1(t)$  se tiene en cuenta el resultado

$$x \binom{N}{x} = N \binom{N-1}{x-1}$$

En efecto

$$x \binom{N}{x} = x \frac{N(N-1) \dots [N-(x-1)]}{x!}$$

Reemplazando  $N-1 = N'$  queda :

$$N \binom{N'}{x-1} = N \binom{N-1}{x-1}$$

Entonces  $m_1(t)$  será:

$$\begin{aligned} m_1(t) &= \sum_{x=1}^{\infty} x P_x(t) = \sum_{x=1}^{\infty} e^{-at} x \binom{-a/b}{x} (e^{-bt} - 1)^x = \\ &= e^{-at} (-a/b) (e^{-bt} - 1) \sum_{x=1}^{\infty} \frac{-a/b - 1}{x-1} (e^{-bt} - 1)^{x-1} = \\ &= e^{-at} (-a/b) (e^{-bt} - 1) (\gamma + e^{-bt} - \gamma)^{-a/b - 1} = \\ &= e^{-at} (-a/b) (e^{-bt} - 1) e^{(a+b)t} = (a/b) (e^{bt} - 1) . \end{aligned}$$

Para calcular  $m_2(t)$  aplicaremos el siguiente resultado:

$$x^2 \binom{n}{x} = n(n-1) \binom{n-2}{x-2} + n \binom{n-1}{x-1}$$

entonces :

$$\begin{aligned} m_2(t) &= \sum_{x=1}^{\infty} x^2 P_x(t) = e^{-at} \sum_{x=1}^{\infty} x^2 \binom{-a/b}{x} (e^{-bt} - 1)^x = \\ &= e^{-at} \sum_{x=1}^{\infty} \left[ (-a/b) \left(-\frac{a}{b} - 1\right) \binom{-a/b}{x-2} + (-a/b) \binom{-a/b - 1}{x-1} \right] (e^{-bt} - 1)^x = \\ &= e^{-at} \frac{a}{b} \left(1 + \frac{a}{b}\right) (e^{-bt} - 1)^2 (e^{-bt})^{-a/b - 2} + \\ &\quad + e^{-at} \left(-\frac{a}{b}\right) (e^{-bt} - 1) (e^{-bt})^{-a/b - 1} = \\ &= \frac{a}{b} (e^{bt} - 1) \left[ \left(1 + \frac{a}{b}\right) (e^{bt} - 1) + 1 \right] = m_1(t) \left[ \left(1 + \frac{a}{b}\right) m_1(t) + 1 \right] \end{aligned}$$

Por definición de varianza

$$\sigma^2(t) = m_2(t) - m_1^2(t) = m_1(t) \left[ \left(1 + \frac{a}{b}\right) m_1(t) + 1 \right] - m_1^2(t) = m_1(t) \left[ \frac{a}{b} m_1(t) + 1 \right] .$$

## Referencias.

1. Wolff, S. : " Radiation Induced Chromosome Aberrations " Columbia Univ. Press 1963.
2. Cramer " Métodos Matemáticos de Estadística". 1953.
3. Cramer " Elementos de la Teoría de Probabilidades y Aplicaciones ". 1958.
4. Bharucha - Reid : " Elements of the Theory of Markov Processes and their Applicatio  
1960.
5. Chakravarti, Laha, Roy " Handbook of Methods of Applied Statistics". Vol.I.
6. De Robertis, Nowinski, Saez " Biología celular ". 1968.
7. John " The Quadratic Birth Process". 1956. Annals of Math. Statistics.
8. Mood - Graybill: " Introducción a la teoría de la Estadística" . 1969.
9. Feller " Introduction to Probability Theory and its Applications" Vol.I. 1957.
10. Giles y Riley (1949). Proc. Natl. Acad. Sc. 35:640.
11. Giles (1955). Brookhaven Symp. in Biol., 8:103.
12. Sax (1940). Genetics 25:41.
13. Sax (1941). Cold Spring Harbor Symp. Quanti. Biol., 9:93.
14. Sax (1939). Proc. Natl. Acad. Sc. U.S., 25, 225.
15. Muller (1927). Science, 66:84.
16. Muller (1928). Zeitschr. Abstam. Vererbungsl. Suppl. 1, 234.
17. Stadler (1928). Science, 68:186.
18. Altemburg (1928). Amer. Nat. 62:540.
19. Wolff (1959). " Interpretation of Induced Chromosome Breakage and Rejoining",  
Radiation Research, Supplement 1, 453.
20. Lea (1955). "Actions of Radiations on Living Cells"
21. Rey Pastor, Pi Calleja, Trejo. " Análisis Matemático".