

MATERIAL DE TRABAJO



Matemáticas y Ciencia Básica

24 de marzo - 4 de abril de 2003

**Aula Magna de las Facultades de
Matemáticas y Física**

<http://www.anamat.ull.es/sctm03>



**Cursos Universitarios Interdisciplinarios 2003
Vicerrectorado de Extensión Universitaria
Universidad de La Laguna**

Programa

Módulo 2: *Matemáticas y Ciencia Básica*

24 de marzo - 4 de abril, 18:00-20:00 horas

Coordinadores: María Isabel Marrero Rodríguez, Rodrigo Trujillo González

lunes 24



La investigación en Matemáticas, ¿para qué?

José M. Méndez Pérez

Catedrático de Análisis Matemático de la Universidad de La Laguna

martes 25



Física y Matemáticas

Daniel Alonso Ramírez

Profesor Titular de Física Aplicada de la Universidad de La Laguna

miércoles 26

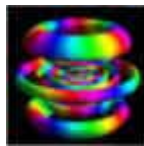


Espectroscopía y Procesos Estocásticos

Justo R. Pérez Cruz

Profesor Titular de Física Aplicada de la Universidad de La Laguna

jueves 27



Mecánica Cuántica: ¿Intuición o Matemáticas?

Rafael Sala Mayato

Profesor Titular de Física Aplicada de la Universidad de La Laguna

viernes 28



La Teoría de la Relatividad y las Teorías “Gauge”

Jesús González de Buitrago Díaz

Profesor Titular de Astronomía y Astrofísica de la Universidad de La Laguna e Investigador del Instituto de Astrofísica de Canarias

- lunes 31  **Métodos de Inversión en Astrofísica**
Basilio Ruiz Cobo
Profesor Titular de Astronomía y Astrofísica de la Universidad de La Laguna e Investigador del Instituto de Astrofísica de Canarias
- martes 1  **Introducción a la Biología Matemática**
José C. Sabina de Lis
Catedrático de Matemática Aplicada de la Universidad de La Laguna
- miércoles 2  **Modelización matemática y optimización de bioprocesos**
Néstor V. Torres Darias
Profesor Titular de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad de La Laguna
- jueves 3  **Las Matemáticas en el I+D galénico**
Matías Llabrés Martínez
Catedrático de Farmacia y Tecnología Farmacéutica de la Universidad de La Laguna
- viernes 4  **Las Matemáticas y la Química: Quimiometría y Cualimetría**
Miguel Á. Rodríguez Delgado
Profesor Titular de Química Analítica de la Universidad de La Laguna

La investigación en Matemáticas, ¿para qué?



José M. Méndez Pérez

Catedrático de Análisis Matemático
Departamento de Análisis Matemático
Universidad de La Laguna

Introducción

Bajo el título de esta conferencia alguien podría sospechar que se esconde la dicotomía matemáticas puras y matemáticas aplicadas, ya que parece que se pregunta si la investigación matemática tiene que tener un *para qué*, es decir, una utilidad inmediata. Y ciertamente es así, pero no en un sentido de enfrentamiento, de exclusión, sino como aspectos diferentes de una misma ciencia. Siempre hablaré de *matemáticas*, así en plural, no para poner en duda su unidad como cuerpo científico, sino para incluir todo tipo de actividad matemática.

Dividiré mi intervención en tres partes. En la primera se analizará el origen y la evolución de las matemáticas, haciendo un somero repaso de su historia; en la segunda se expondrá la visión que algunos matemáticos excepcionales tienen sobre la investigación en este campo y, finalmente, en la tercera se ilustrará la presencia de las matemáticas en diversos dominios, algunos de ellos insospechados hasta no hace tanto tiempo.

Origen y evolución de las matemáticas

Las matemáticas es la ciencia más antigua. El hombre prehistórico ya hacía marcas en los árboles para contar el número de cabezas de sus rebaños. Al pasar del paleolítico al neolítico, se crea una nueva organización familiar, social y económica que demanda una mayor precisión en el contar y el medir. Nadie puede discutir este origen empírico de las matemáticas.

En la antigua Babilonia, los sacerdotes y alguna clase funcional se aprovecharían de sus conocimientos matemáticos para ocupar un lugar privilegiado en la sociedad mesopotámica, por sus conocimientos elementales de aritmética, geometría y astronomía.

Algo parecido puede decirse del antiguo Egipto. Los escribas serían unos personajes relevantes en la corte de los faraones (del 3000 al 1600 a. de C.). Sus conocimientos primitivos de las matemáticas harían de ellos personajes claves en el funcionamiento del entramado socio-económico de los antiguos egipcios. Podían medir el tamaño de los terrenos, la cantidad de cereales recolectados en las cosechas, los tributos a pagar a los faraones, ...

Incluso en Grecia, los orígenes de las matemáticas están muy apegados a la realidad cotidiana: el comercio, el reparto de las herencias, la agrimensura, ... Algo similar ocurre en la otra gran cultura de la antigüedad, en China. En el libro "*Los nueve capítulos del arte de las matemáticas*" (siglo I a. de C.), donde se presentan problemas prácticos y sus soluciones, se puede observar el carácter calculista y utilitario de las matemáticas chinas de entonces.

Fue en Grecia, en un contexto cultural propicio, donde las matemáticas iban a experimentar un cambio profundo. Este cambio se inició con Tales de Mileto y Pitágoras y alcanzó su máximo esplendor entre los siglos V y III a. de C. Allí, bajo el influjo de la filosofía y de la dialéctica, las matemáticas se encaminaron hacia una mayor abstracción y rigor.

Platón consideraba que la enseñanza de las matemáticas era fundamental en la educación de los ciudadanos y de los dirigentes de las “polis”. Aristóteles veía las matemáticas como un ejercicio intelectual, basado en la lógica, y destacaba su sentido estético al propio tiempo que su inviabilidad para estudiar la naturaleza [7].

Esta nueva forma de entender las matemáticas se plasma en la monumental obra “*Los Elementos*”, de Euclides (unos 300 años a. de C.), de clara reminiscencia platónica. En esta obra, una de las más editadas y que fue durante 2000 años libro de texto, se recopila todo el saber matemático de esa época y constituye el primer ejemplo de un modelo axiomático-deductivo. Básicamente consiste en establecer unas nociones básicas, fijar unos axiomas o postulados y, a partir de aquí, hay que demostrar todos los enunciados matemáticos únicamente con la ayuda de la lógica.

Sin embargo, Arquímedes (287-212 a. de C.) – verdadero precursor del cálculo infinitesimal – sin renunciar al rigor – como queda de manifiesto en las extraordinarias deducciones de algunas áreas y volúmenes que obtuvo – aplicó las matemáticas al estudio de la mecánica y de la óptica. Fue incluso considerado un héroe por su pueblo, ya que aprovechó sus descubrimientos en diferentes ramas de la física para construir artilugios que fueron utilizados para repeler los ataques romanos a su Siracusa natal (en la Magna Grecia, hoy Sicilia).

Parece, por tanto, que desde un principio está presente esa dicotomía, esa dualidad de las matemáticas. Retengamos estos personajes en la memoria y veamos si encontramos algún paralelismo con otros más cercanos en el tiempo a nosotros.

Tras el largo paréntesis de la Edad Media, se reabre la esperanza en las ciencias con Galileo Galilei (1564-1642) – fundador de la física moderna, basada en la experimentación y la modelización matemática – que afirmaba que no se podía entender la naturaleza si no se dominaba su lenguaje, las matemáticas. Por otra parte, Isaac Newton (1642-1727) y Gottfried W. Leibniz (1646-1716) crearon casi a la vez, pero independientemente, el moderno cálculo infinitesimal. Los diferentes miembros de la saga familiar de los Bernoulli hicieron asimismo meritorias aportaciones a las matemáticas. Todo el siglo XVIII está iluminado por extraordinaria figura de Leonhard Euler (1707-1783), uno de los matemáticos más prolíficos de todos los tiempos y que realizó notables incursiones en todos los campos de las matemáticas, sin olvidar tampoco la física.

Karl Friedrich Gauss (1777-1855), un matemático excepcional, que decía de sí mismo que era un matemático completo (incluía la física-matemática), puede ser considerado el primer rigorista moderno. A su precocidad, Gauss une una portentosa creatividad. A los doce años Gauss ponía en tela de juicio los fundamentos de la geometría euclídea, y a los dieciséis ya vislumbraba una geometría diferente de aquella. A diferencia de otros matemáticos, Gauss realizó sus trabajos con austeridad, eliminando todos los resultados insustanciales después de interminables correcciones, ajustando todos los detalles a la perfección, con el máximo rigor. Gauss sólo quería legar a la posteridad obras de arte, consumadas, perfectas. En su sello figuraba un árbol con unos pocos frutos y la divisa “*Pauca sed matura*” (“Pocos pero maduros”). Según Gauss las matemáticas es la reina de las ciencias y la teoría de números, la reina de las matemáticas.

Señalemos que el quinto postulado de Euclides, el de las rectas paralelas, casi desde su publicación, originó mucha polémica. Se pretendió, sin éxito, demostrar que era una consecuencia de los otros postulados. Todo lo contrario, si este postulado era sustituido por otro radicalmente diferente, se obtenían geometrías tan válidas como la euclídea. Gauss, junto con otros matemáticos, J. Bolyai y G.F.B. Riemann, fueron los introductores de otras geometrías.

Ya se necesitaba cimentar las matemáticas. Los avances, como asegurábamos más arriba, fueron tales en cantidad y calidad que se precisaba hacer una revisión rigurosa de los

mismos. Augustin-Louis Cauchy (1789-1857) contribuye a dar rigor al análisis matemático; K.T.W. Weierstrass (1815-1897) introduce la primera definición rigurosa de límite, un concepto fundamental de las matemáticas; G. Cantor (1845-1918) alumbró la teoría de conjuntos, que es la base y fundamento de las actuales matemáticas.

Sin embargo, esta teoría introduce paradojas que hacen tambalear los principios de las matemáticas. Surgen así las figuras de David Hilbert (1862-1943) y de B. Russell (1872-1970), que intentaron lograr la fundamentación de las matemáticas con la axiomatización y la lógica. Pero Kurt Gödel (1906-1978) muestra las limitaciones del método axiomático y establece que la consistencia de un sistema no puede garantizarse dentro del mismo sistema.

Pese a todo, las matemáticas es una ciencia que tiene muchas aplicaciones, amén de ser autosuficiente, como veremos en los siguientes párrafos.

Las matemáticas vistas por algunos célebres matemáticos

A continuación veremos la opinión, no siempre coincidente, que algunos matemáticos tienen de nuestra ciencia.

Godfrey Harold Hardy (nació en Inglaterra, 1877-1947) se consideraba un matemático puro: ¡el quinto mejor del Mundo!, según decía de sí mismo. Para él, un matemático es un creador, un inventor, como un poeta o un pintor, pero sus productos perdurarán más que los de éstos, porque se basan en ideas y no en palabras o colores, si bien coincide con ellos en el sentido estético.

Sus biógrafos concuerdan en que fue una persona rara, extravagante, pero extraordinariamente original y fecunda. Hacía gala de un ateísmo que le llevaba a considerar a Dios como su enemigo personal. Otra de sus excentricidades más negativas fue su insistencia, hasta extremos inconcebibles, en negar la utilidad de las matemáticas. Para que, según Hardy, un tema matemático pudiera merecer ese calificativo tenía que ser inservible, inútil. Si era útil, si tenía aplicaciones, era feo; y cuanto más aplicado, más feo... esto es, chocaba con su sentido estético de las matemáticas.

Decía en su obra *“Apología de un matemático”*, uno de los relatos más clarividentes sobre los procesos creativos del ser humano [3]: *“Nunca he hecho nada útil. Es probable que ninguno de mis descubrimientos haga, directa o indirectamente, para bien o para mal, el menor cambio en la amenidad del mundo...”*. Estos comentarios, en palabras de J.R. Newman [8], son un disparate, una salida de tono más de Hardy, quien era consciente de ello. La obra de Hardy, en parte en fructífera colaboración con J. Littlewood y en menor medida con S. Ramanujan, constituye una de las contribuciones más importantes a las matemáticas del siglo XX. No sólo sus resultados tienen aplicaciones en otras ramas de las matemáticas, lo cual a Hardy le contentaría, sino que hizo una contribución en genética (la conocida como Ley de Hardy-Weinberg) sobre la transmisión de caracteres mendelianos dominantes y recesivos en una población mixta, que ha resultado fundamental en el estudio de los grupos Rh de la sangre y en el tratamiento de la hemólisis en los recién nacidos, lo que disgustaría totalmente a Hardy. ¿Se revolverá por ello en su tumba? ¿Y si viera que la admirable función $\zeta(s)$, que tan buenos resultados ha dado en la determinación de la cantidad de primos menores que un número dado, en la Teoría de Números, y que aún guarda tantos secretos por descubrir, como la Conjetura de Riemann, se utiliza en pirometría, al investigar la temperatura de los hornos [8]? ¿Quién hubiera aventurado que los números primos tendrían aplicaciones, como comentaremos más adelante?

¿Cómo se hacen las matemáticas? ¿Cómo se inspira y elabora un matemático un teorema, introduce un concepto o define una nueva estructura? ¿Qué clase de cerebro y cuáles son los procesos mentales que lo permiten? ¿Cuáles son las claves de la creación matemática: la

intuición, una gran capacidad para el razonamiento, un marcado sentido del rigor, un gran poder de concentración, una excelente memoria, ...? Son cuestiones para los psicólogos y los filósofos, más que para ser abordadas por un matemático. Sin embargo, en un delicioso texto titulado “*Invención Matemática*”, expuesto como conferencia en la Sociedad Psicológica de París a principios del siglo XX, Jules Henri Poincaré (Francia, 1854-1912), analista y físico-matemático, otro de los matemáticos más brillantes de todos los tiempos se atrevió a abordar algunos de estos temas, claro está, más desde su propia experiencia como investigador matemático que como un especialista en aquellas materias.

En palabras de Poincaré [8], “*la invención matemática es el acto en el que el espíritu humano parece necesitar menos del mundo exterior, en el que no actúa o no parece actuar más que por sí mismo, de manera que estudiando el proceso del pensamiento geométrico podemos esperar alcanzar la esencia del espíritu humano*”.

Una buena memoria y una gran capacidad de concentración pueden ser virtudes apreciables en un matemático; pero también – por ejemplo – en un ajedrecista. Debe haber algo más. Como afirmaba Poincaré, que decía que no poseía una buena memoria, ésta no le fallaba en una demostración matemática difícil en la que se perdería la mayor parte de los jugadores de ajedrez. Para Poincaré la diferencia radica en que una demostración matemática no es una simple yuxtaposición de silogismos, son silogismos colocados en un determinado orden, y el orden en que están colocados estos elementos es más importante que los propios elementos [8].

Poincaré distingue una etapa central en la invención matemática, lo que denomina *apariencias de iluminación súbita*, que son frutos de un largo trabajo inconsciente anterior. En el análisis de una cuestión difícil pueden transcurrir semanas, meses, ... de desalentadora inoperancia, sin que se vislumbre el menor atisbo que nos acerque a la solución. Un buen día, y de repente, aparece en la mente la idea decisiva. Aclara Poincaré que esta etapa de inconsciencia no sería posible y fructífera si no fuera porque le antecede un periodo consciente y le sigue una etapa consciente. Durante esa primera etapa de trabajo consciente se crean infinidad de combinaciones, encargándose la etapa de iluminación de filtrar sólo las útiles, que tomarían consciencia en la última etapa, en la cual se ordenan los resultados, se enuncian los teoremas centrales, se hacen los cálculos, se escriben con cuidado las demostraciones, se comprueban dichos resultados y se estudian sus consecuencias.

Johann Von Neumann es otro matemático de primera fila, de origen húngaro, pero formación germana (1903-1957). Su campo de investigación abarca temas muy diversos, desde la lógica matemática, la teoría de conjuntos, la teoría de grupos continuos y la teoría de operadores, pasando por la física cuántica y la física de la energía, hasta participar en la construcción de aparatos computadores. Incluso llegó a participar en proyectos bélicos, como la construcción de la bomba atómica. Como se ve por su currículo, trata muchos aspectos de las matemáticas, desde los más abstractos y puros hasta los más aplicados. Un personaje, pues, con autoridad para hablar de matemáticas. Según Von Neumann, el hecho más característico de las matemáticas es su relación tan peculiar con las ciencias naturales. Casi todo el mundo, matemáticos o no, está de acuerdo con que las matemáticas no son una ciencia empírica, pero que ha estado y está muy ligada a la física y a otras ciencias de la naturaleza. Ello queda justificado, de una parte, por el hecho de que muchos de los mejores resultados alcanzados en las matemáticas modernas han sido motivados por las ciencias naturales y, de otra, por la matematización de las partes teóricas de dichas ciencias.

De acuerdo con Von Neumann, las matemáticas poseen una doble naturaleza: las matemáticas como cuerpo científico propio, independientes de otros campos, y las matemáticas relacionadas con las ciencias naturales.

Existen ejemplos que muestran de una forma contundente esta conexión entre matemáticas y realidad, entre matemáticas y ciencias experimentales. Nadie duda, como vimos anteriormente, que en las civilizaciones más antiguas – Babilonia, Egipto y Grecia – la geometría tuvo un origen empírico, como la física. Hasta que como consecuencia de la influencia del pensamiento filosófico griego, se convierte con Euclides – en sus Elementos – en una ciencia hipotético-lógico-deductiva. Otro ejemplo lo constituye el cálculo, cuyos orígenes también son empíricos. Recordemos los primeros intentos de realizar una integración.

Sería interesante que todos los matemáticos y, en general, todos los científicos, meditaran cómo Von Neumann visiona esa dualidad de las matemáticas (véase en [8] una traducción de su breve ensayo “El Matemático”): “...es una aproximación relativamente buena a la verdad que las ideas matemáticas se originan en lo empírico, aunque su génesis sea larga y oscura. Pero una vez concebidas así, el asunto comienza a vivir una vida peculiar propia, y es mejor compararla a lo creativo, gobernado por motivos casi enteramente estéticos, que a cualquier otra cosa y, en particular, a una ciencia empírica”. Pero advierte del peligro de que cualquier parte de las matemáticas se aleje mucho de su fuente empírica, ya que entonces se vuelve más y más en esteticismo puro, convirtiendo a la disciplina en un galimatías de detalles y complejidades. La geometría diferencial y la teoría de conjuntos fueron concebidas como disciplinas abstractas, no aplicadas, y sin embargo, una década después en el primer caso y un siglo más tarde en el segundo, han tenido fecundas aplicaciones en diferentes ramas de la física y en otros campos.

Presencia de las matemáticas en distintos campos

(A) La previsión meteorológica

Cuando un conciudadano ve y oye en los noticieros de televisión la información del tiempo, habitualmente dada por una mujer atractiva, no piensa ni un instante que está ante un asunto extremadamente delicado, un problema multidisciplinar, en el que intervienen varias ciencias: la química, la física, la informática y también las matemáticas. En la elaboración de la previsión numérica del tiempo se divide la atmósfera en cajas cuadradas de lado cincuenta kilómetros y una altura que puede alcanzar varios centenares de metros, en cuyos centros se determinan los parámetros meteorológicos: presión, velocidad del viento, humedad, nubosidad,... Partiendo de un estado inicial de la atmósfera, conocido, se suministran todos los datos posibles a potentes ordenadores que, junto a las leyes de la física, dictaminarán cómo evolucionará el tiempo.

Aquí se presenta una primera gran dificultad: no es fácil establecer el estado inicial de la atmósfera. Porque, por una parte, las estaciones meteorológicas están establecidas en tierra y muy mal distribuidas – lo que dificulta de medición de datos en altitud – y, por otra, la alternativa – que serían los satélites – no permiten efectuar la medición de aquellos parámetros en el mismo instante en todos los puntos de la atmósfera.

Además, el célebre meteorólogo norteamericano Edward N. Lorenz demostró que la atmósfera es un sistema caótico, es decir, un error – por pequeño que sea – en el establecimiento de un estado inicial para la atmósfera se amplifica rápidamente en el transcurso del tiempo, abocándonos a cometer grandes errores. Por lo tanto, la previsión del tiempo a muy largo plazo se nos antoja imposible.

Afortunadamente, *la teoría de los sistemas dinámicos*, debida precisamente a uno de los matemáticos que hemos citado anteriormente, H. Poincaré, ha producido avances espectaculares, permitiendo dirimir qué regímenes de tiempo son estables y cuáles son

inestables. En estos últimos casos se precisa una modelización probabilística, a fin de incorporar el carácter aleatorio de la previsión. Aquí interviene una teoría recién iniciada, la de las *ecuaciones en derivadas parciales estocásticas*.

(B) *Las tarjetas bancarias*

Cuando Carl Friedrich Gauss proclamó que la *Teoría de Números* es la reina de las matemáticas o cuando C.G.J. Jacobi, en su contestación a J.B.J. Fourier, afirmaba que una cuestión sobre números vale tanto como una cuestión sobre el sistema del mundo, ¿quién iba a sospechar que esta teoría, por ejemplo, la de los números primos tendría una utilidad práctica?

¿Quién no dispone de una o varias tarjetas bancarias: VISA, 4B, MasterCard, ClaveCard, ...? Quizás algunos de los usuarios han oído que este tipo de tarjetas constituyen un rectángulo áureo, esto es, que la razón entre sus lados es el número de oro – que es un aspecto puramente estético – pero la inmensa mayoría ignora que en una cuestión fundamental – como es la seguridad – intervienen los números primos. En efecto, en los años 80 del siglo pasado el secreto de las tarjetas de crédito yacía en un método de encriptación en el que intervenía un número N muy grande, de centenares de cifras, que es el producto de dos inmensos números primos. Así pues, la seguridad de nuestras tarjetas estaba garantizada por un par de números primos grandes, ante la imposibilidad práctica de descomponer N en factores, en aquellos años (en Francia N tenía entonces 97 cifras [3]). Con el espectacular incremento de la potencia de cálculo de los ordenadores, hubo por cuestiones de seguridad que aumentar el número de cifras de N (en 2002 se utilizaban números N con casi el doble de cifras).

La *criptografía*, la ciencia de la codificación y decodificación, es hoy una parte pujante de las matemáticas. La codificación y decodificación de mensajes, el enviar mensajes que no pudiera interpretar el enemigo o intervenir y descifrar los que enviara el rival, son técnicas muy antiguas, milenarias quizás. Es sabido que el desciframiento de las máquinas alemanas Enigma por parte de los aliados en el transcurso de la Segunda Guerra Mundial desempeñó un importante papel en el desenlace del conflicto.

El método RSA (Rivest, Shamir y Adleman), basado en una clave de encriptación pública y otra de desencriptación secreta, constituye una notable mejoría del método anterior, si bien se fundamenta en lo mismo: la imposibilidad de descomponer números grandes en sus factores primos en un tiempo razonable o la posibilidad de hallar números primos de centenares, acaso millares, de cifras que permitirían formar números grandes y difíciles de factorizar.

Quizás el único peligro de este método es el aumento de la potencia de cálculo de los ordenadores, lo cual ayudaría a descomponer números de centenares, millares... de cifras rápidamente. Pero existen alternativas. Por ejemplo, la utilización de propiedades algebraicas de las *curvas elípticas* puede ser útil en este proceso de codificación de la información. O el recurso a la *criptografía cuántica* [10], basada en la idea de físicos y matemáticos de construir *ordenadores cuánticos*, algo que es todavía muy incipiente y que se apoya en las leyes de la física cuántica. Está probado que este ordenador, si finalmente fuera fabricado, descompondría velozmente grandes números en sus factores primos, por lo que el método RSA quedaría obsoleto. Pero los protocolos de *criptografía cuántica*, donde los métodos de encriptación utilizarían átomos, fotones, ... – al parecer – tienen una seguridad absoluta.

¡Qué diría G.H. Hardy si viera que aquellos campos matemáticos en los que él trabajaba y que consideraba inútiles, ahora resulta que tienen estas aplicaciones en nuestra vida cotidiana!

(C) La radiofonía y la telefonía móvil

¿Quién no tiene en su casa uno o varios aparatos de radio? Seguramente alabará las excelencias de los técnicos y de los ingenieros, pero con total seguridad desconocerá que estos aparatos tan comunes en todos los hogares son fruto, fundamentalmente, de deducciones puramente matemáticas.

Todo comenzó con el descubrimiento de las ondas electromagnéticas. Fue Maxwell, físico escocés, quien matematizó las leyes que generalizan los fenómenos electromagnéticos al expresarlas en forma de ecuaciones. A partir de estas ecuaciones demostró, mediante razonamientos estrictamente matemáticos, la existencia de las ondas electromagnéticas y que éstas debían propagarse con la velocidad de la luz. Los resultados de Maxwell permitieron determinar ondas electromagnéticas de origen puramente eléctrico. La existencia de esta clase de ondas fue confirmada experimentalmente por Hertz y después el científico ruso A.S. Popov, al descubrir el modo de excitar, transmitir y recibir oscilaciones electromagnéticas las hizo útiles para un gran número de aplicaciones, estableciendo así las bases de la moderna radiotecnología [1].

Primero la norma GSM (Global System for Mobile communications) y después la norma UMTS (Universal Mobile Telecommunication System) consiguieron, a finales del siglo pasado, hacer compatibles las diferentes redes de telefonía sin cable, lo que ha permitido avances significativos en este campo.

El teléfono móvil forma parte ya de nuestra vida cotidiana y es un símbolo del progreso tecnológico de la humanidad. Y ha adquirido esta importancia, lo que llama poderosamente la atención, en un lapso de tiempo récord. Pero cuando un usuario emplea un móvil desconoce la cantidad de aportaciones científicas y tecnológicas que hay detrás de este pequeño artilugio: telecomunicaciones, informática, tratamiento de señales y matemáticas. Muchas matemáticas y algoritmia hay detrás de la telefonía móvil. Las primeras constituyen el soporte teórico de todas las etapas en el tratamiento de la información factible una comunicación telefónica a partir de un móvil. Corresponde a la segunda, la algoritmia, convertir estos resultados en protocolos efectivos y eficaces.

Recordemos que todos los datos transmitidos en una red de radiofonía móvil son numéricos (paquetes de 0 y 1 de cierta longitud, que contienen la información). Y que la gran diferencia con la telefonía clásica radica en que estos paquetes se transmiten por ondas hertzianas, no por cable. En consecuencia, hay que asegurar la confidencialidad, lo que se logra incorporando un protocolo criptográfico. Además, las ondas hertzianas están sometidas a distintas perturbaciones (reflexión y absorción en los edificios, ecos, ...), por lo que hay que introducir en el paquete códigos correctores para poder recuperar la señal original. Como se puede ver, se trata de un problema complejísimo, que reúne expertos de múltiples especialidades.

¿No resulta sorprendente que desde La Tierra se controlen los movimientos de un pequeño carricoche, en apariencia un coche de juguete de nuestros hijos con mando a distancia – el Pathfinder – sobre la superficie de Marte? ¿Quién no se impresiona contemplando las fotos que una nave espacial remite desde Júpiter o de saber que el hombre puede teledirigir satélites artificiales en los confines de nuestro sistema planetario? Confortémonos sabiendo que mucho han tenido que ver las matemáticas en estos adelantos.

(D) Una modelización matemática del SIDA

En [4] se relata como desde el año 1980 se están construyendo modelos matemáticos del virus de inmunodeficiencia humana (VIH), el virus que causa el SIDA (Síndrome de Inmuno-Deficiencia Adquirida). Caben varios enfoques matemáticos en el proceso de modelizar la inmunología del VIH. Tradicionalmente la estadística servía como la mayor herramienta y aún desempeña un importante papel en la comprensión de la dinámica de esta enfermedad a todos los niveles. El reciente descubrimiento y uso de los autómatas celulares y de las redes neuronales ha permitido explorar mucho nuestro sistema inmunológico.

Algunos grupos trabajan con versiones estocásticas de modelos de infección por el VIH, considerando que las poblaciones de células interactúan en un marco probabilístico discreto. Este enfoque es muy especializado. En cambio, en el artículo que nos ocupa, se opta por tratar de entender esta enfermedad mediante un planteamiento determinista [4]. Y, a pesar del poco tiempo transcurrido, se puede asegurar que estos sistemas dinámicos continuos, ya sean de ecuaciones diferenciales ordinarias o ya sean de ecuaciones en derivadas parciales, están aportando información sobre dicha enfermedad vírica.

Se suelen elegir en esta vía modelos de población y, bajo ciertas suposiciones sobre la manera en que interactúan las poblaciones de células, se crean modelos que pueden ser analizados y perfeccionados.

El modelo presentado en el trabajo citado se traduce matemáticamente en

$$\begin{aligned}\frac{dT(t)}{dt} &= s(t) - \mu_T T(t) + r \frac{T(t)V(t)}{C+V(t)} - k_V T(t)V(t) \\ \frac{dT^i(t)}{dt} &= k_V T(t)V(t) - \mu_{T^i} T^i(t) - r \frac{T^i(t)V(t)}{C+V(t)} \\ \frac{dV(t)}{dt} &= Nr \frac{T^i(t)V(t)}{C+V(t)} - k_T T(t)V(t) + \frac{g_V V(t)}{b+V(t)}\end{aligned}$$

con las condiciones iniciales $T(0)=T_0$, $T^i(0)=0$, $V(0)=0$. Aquí las funciones incógnitas representan: $T(t)$ la cantidad de células no infectadas, $T^i(t)$ la población de células infectadas y $V(t)$ la cantidad de virus que viven libremente en la sangre. Además, en el sistema diferencial precedente figuran una serie de parámetros cuyos valores (aproximados) se determinan a partir de los abundantes datos clínicos ya disponibles para los investigadores.

Este modelo se modifica después cuando se inicia un tratamiento a base de alguna droga, como el AZT (la zidovudina). Finalmente, el modelo se contrasta con la realidad: los datos clínicos. Incluso las cuestiones relacionadas con estos sistemas y más puramente matemáticas (como que si el problema está o no bien planteado, teoremas de existencia, control óptimo, etc.) pueden resultar de interés en esta investigación.

El autor de este trabajo, Denise Kirscher, es Profesor Ayudante de Matemáticas en la Universidad de Texas y Profesor Ayudante Adjunto de Medicina en el Centro Médico de la Universidad de Vanderbilt. Uno de sus objetivos al escribir este artículo fue demostrar que los matemáticos tienen y pueden desempeñar un papel fundamental en la investigación médica de primera fila. Y subraya que uno de los mayores obstáculos con los que se encuentra esta colaboración entre médicos y matemáticos es la incapacidad de los primeros para entender

matemáticas superiores y, por parte de los segundos, la carencia de conocimientos del problema médico que subyace, que está debajo de todo este planteamiento matemático. Puede llevar varios años adaptarse a la jerga médica, especialmente en áreas que están en continua evolución. Pero me temo que el matemático se rinde, habitualmente con gran rapidez, ante estos retos. Con lo cual tiene razón J.R. Ockendon [9] cuando avisa del peligro de marginalización de los matemáticos: por nuestra renuncia, muchos puestos de trabajo pasarán a ser desempeñados por otros especialistas.

Bibliografía

- [1] A.D. Aleksandrov et al.: *La Matemática: Su contenido, métodos y significado, Vol. 1.* Alianza Editorial, Madrid, 1973.
- [2] J. Dieudonné: *En honor del espíritu humano: Las matemáticas hoy.* Alianza Editorial, Madrid, 1989.
- [3] G.H. Hardy: *Autojustificación de un matemático.* Ariel, Barcelona, 1981.
- [4] D. Kirschner: Using Mathematics to understand HIV immune dynamics. *Notices of the A.M.S.* **43** (1996), 191-202.
- [5] M. Martin-Deschamps, P. Le Tallier (editores): *L'explosion des mathématiques.* S.M.F. y S.M.A., Paris, 2002.
- [6] A. Martínón (editor): *Las matemáticas del siglo XX: Una mirada en 101 artículos.* Nivola, Madrid, 2000.
- [7] J.L. Montesinos: *Las matemáticas en la historia y la historia de las matemáticas.* Conferencia en la Universidad Internacional Menéndez Pelayo, S/C de Tenerife, 1999.
- [8] J.R. Newman: *Sigma: El mundo de las matemáticas, Vol. 5.* Ediciones Grijalbo, Barcelona, 1976.
- [9] J.R. Ockendon: The changing face of mathematics in industry. *Boletín SEMA* **9** (1996), 23-30.
- [10] L.M.K. Vandersypen et al.: Experimental realization of Shor's quantum factoring algorithm using nuclear magnetic resonance. *Nature* **414** (2001), 883-887.

En Internet

<http://www.claymath.org>

Clay Mathematics Institute
Cambridge, Massachusetts (USA).

<http://www.msri.org>

Mathematical Sciences Research Institute
Berkeley, California (USA).

Física y Matemáticas



Daniel Alonso Ramírez

Profesor Titular de Física Aplicada
Departamento de Física Fundamental y Experimental, Electrónica y
Sistemas
Universidad de La Laguna

<http://eru.dfis.ull.es>

Resumen

En este seminario se discutirán algunas relaciones que existen entre la Física y las Matemáticas a través de algunos ejemplos en el contexto de la Física y el papel de las Matemáticas en su desarrollo y formalización.

En el estadio inicial de una teoría física el papel de las Matemáticas es, fundamentalmente, el de un lenguaje, aquél en el que se expresan las ideas e intuiciones del científico. En un estadio posterior, la teoría necesita de una mayor formalización y por tanto de un mayor rigor en la definición de las hipótesis de partida y su ulterior desarrollo. En este punto el carácter generativo de las Matemáticas pasa a un primer plano, ampliando las capacidades de la teoría desde el punto de vista metodológico y fundamental.

El paso desde una teoría primigenia hasta su completa axiomatización en unos cuantos elementos requiere de las Matemáticas. No obstante, sería algo radical pensar que las Matemáticas son un lenguaje que contiene todo lo que la Física ha descubierto, de la misma forma que algún diccionario histórico de nuestra lengua contiene seguramente todas las palabras que están en el Quijote, pero no contiene *El Quijote*.

Nos interesaremos en particular en algunos sistemas físicos cuánticos, algunos mecánico-estadísticos y algunos fenómenos no lineales, intentando poner énfasis en la relación que existe entre la definición de las nociones físicas y los objetos matemáticos asociados a dichas nociones.

1. Introducción

Si a cualquier científico se le pregunta por la relación de las Matemáticas con el campo científico en el que ejerce, encontrará multitud de elementos matemáticos que emplea con asiduidad, de modo que afirmaría con facilidad que las Matemáticas son, en algún sentido, importantes en su área. Se podría elegir cualquier parcela de la ciencia, acudir a las publicaciones donde se comunican los resultados más novedosos del área y se vería cómo todo está de una forma u otra lleno de fórmulas. Por supuesto, en algunas áreas el número de fórmulas es mayor que en otras, pero en todas encontraríamos expresiones matemáticas. El por qué esto es así tiene una respuesta simple pero ampliamente aceptada. Las Matemáticas son un lenguaje, y las ciencias expresadas en ese lenguaje resultan más comprensibles, más útiles, más potentes. Ahora bien, el por qué las Matemáticas resultan ser el lenguaje apropiado en el que *hablar* en ciencia no es en modo alguno una cuestión sencilla de responder.

Decía E.P. Wigner, un conocido físico, que no entendía *el irracional éxito de las Matemáticas en la descripción de la Naturaleza*, y si se piensa en ello uno no puede sino maravillarse ante los hechos. En la historia de la Física se tienen ejemplos de dos situaciones típicas. La primera es la de Matemáticas motivadas por la necesidad de dar una descripción de ciertos fenómenos físicos. Un ejemplo clásico es el desarrollo del Cálculo Infinitesimal por parte de Newton para dar una descripción de los fenómenos gravitatorios. En este sentido, una disciplina de las Matemáticas se crea y desarrolla motivada por la Física. No obstante, también se dan casos en el sentido opuesto. En el caso de la relatividad general, A. Einstein encontró en las Matemáticas de la Geometría Diferencial de Riemann, Levi-Civita y otros el lenguaje más apropiado para expresar la relatividad general. El primer caso podría parecer menos sorprendente que el segundo; a fin de cuentas, se desarrollan unas matemáticas que se ajusten a la descripción de una realidad física tangible, mientras que en el segundo la teoría matemática estaba allí antes de que los físicos tuviesen noticias de que existían fenómenos que podían ser expresados por ella.

No obstante, un trabajo en Física no se reduce a su expresión matemática. De hecho, en la génesis de una teoría física a menudo se prescinde de elementos que el rigor matemático exigiría considerar y se emplean objetos que adolecen de una definición matemática precisa. Además, con frecuencia se desprecian cantidades que a priori habría que considerar.

En un estadio inicial las Matemáticas cumplen la función del lenguaje, y la Física se expresa en términos matemáticos. En un estadio posterior, las Matemáticas pasan a jugar un papel más importante en la formulación más rigurosa de la teoría. Así, una vez que las ecuaciones están escritas pueden desarrollarse resultados nuevos. Sin embargo, no se puede deducir toda la Física desde un conjunto de ecuaciones. La manipulación matemática de estas ecuaciones, prescindiendo de su origen y significado, puede llevar a resultados incorrectos. Citando a Alain Connes, un matemático dedicado al Análisis y la Geometría y galardonado con la medalla Field, *decir que las Matemáticas son un lenguaje que contiene exactamente lo que la física ha descubierto es algo exagerado*.

Es el flujo en ambas direcciones, entre Matemáticas y Física, lo que es fructífero y en gran medida el objeto de nuestro seminario. Una conclusión simple puede ser que, de algún modo, las Matemáticas son un elemento crucial en el desarrollo de la ciencia. Una discusión general de todos los aspectos relevantes está fuera de los objetivos que aquí perseguimos. Lo que nos proponemos hacer es explorar a través de problemas concretos la relación que existe entre algún dominio de la Física y las Matemáticas que se emplean.

En nuestra presentación vamos a realizar un pequeño viaje. Para realizar este viaje elegiremos un indicador. En una presentación de hechos históricos elegiríamos el tiempo, el cronómetro comenzaría en algún lugar de la historia y emprenderíamos el vuelo. En nuestro caso, aunque puede ser una opción el elegir el tiempo, prefiero elegir otro. El ordenador que estoy empleando para transcribir este seminario tiene unos cuarenta centímetros de ancho, unos treinta de profundidad y unos dos centímetros de altura¹. Lo que está al alcance de mi vista está en las mismas escalas *espaciales* que mi ordenador. Si de alguna forma pudiese reducir mis dimensiones físicas en unos cien millones de veces (¡manteniendo mi integridad física!) las cosas cambiarían bastante: el universo a esa escala es distinto, es el reino de los átomos, electrones, fotones y otras muchas partículas. Si continuase *menguando* otros ocho órdenes de magnitud, las cosas volverían a cambiar: estaría en el mundo de los núcleos atómicos. Podríamos seguir descendiendo hasta que nuestra regla tuviera como unidad fundamental segmentos de talla del orden de 10^{-33} centímetros. Pero no podría decir mucho sobre lo que

¹ ¡Quizás en el futuro tales dimensiones se consideren mastodónticas para un ordenador!

ocurre: no tenemos una teoría que nos diga lo que pasa.

Por supuesto, se podría realizar un viaje inverso, creciente en tamaño, y nos adentraríamos en el universo a gran escala. En cada caso elegiremos una teoría física que describa algún fenómeno que nos interese.

Un viaje así es necesariamente incompleto, de modo que sólo visitaremos tres estaciones. La primera se refiere a lo que tiene nuestras dimensiones, nuestro *mundo*. La segunda será el mundo microscópico, donde los átomos y electrones son responsables de gran parte de los fenómenos físicos que tienen lugar. Y como último ejemplo nos acercaremos al comportamiento de la luz en la vecindad de agujeros negros.

En todos los casos hay un primer estadio en el que la teoría física, aunque escrita en lenguaje matemático poco riguroso, está basada en hipótesis que son difíciles de precisar en un principio. A posteriori aparece una mayor formalización y rigor, siendo en este punto donde el poder generativo de las Matemáticas permite una consolidación y clarificación de las hipótesis, dando lugar a extensiones de la teoría. Las Matemáticas involucradas abarcan el Cálculo Diferencial más elemental, la Teoría de Operadores Lineales en espacios de Hilbert y extensiones a Tripletes de Gelfand, Análisis Asintótico, Geometría Diferencial, Integración Funcional, Procesos Estocásticos y Geometría Fractal, entre otras.

1.1. El mundo microscópico: El reino de la mecánica cuántica. A medida que nuestras habilidades y técnicas nos lo han permitido hemos accedido a la observación de fenómenos que tienen su explicación en el comportamiento de la materia a escalas muy pequeñas respecto a nuestras escalas cotidianas. La descripción física para este mundo microscópico se apoya en la Mecánica Cuántica. En el contexto de la Mecánica Cuántica, la descripción de un conjunto de N partículas es algo diferente a lo que se haría si las partículas se moviesen acorde a las leyes de Newton. El objeto de partida es una función compleja Ψ que depende de N coordenadas y el tiempo t , es decir

$$(\mathbf{q}_1, \dots, \mathbf{q}_N) \rightarrow \Psi(\mathbf{q}_1, \dots, \mathbf{q}_N; t) \in \mathbb{C}.$$

Con la información contenida en Ψ se puede obtener el valor de cualquier observable físico medible en un laboratorio tras un experimento reproducible. En el lenguaje de la Mecánica Cuántica Ψ se llama *función de ondas*. La evolución temporal de la función de ondas está dada en el dominio no relativista por la ecuación de Schrödinger. Por lo tanto, si se conoce la función de ondas en un instante, sus condiciones de contorno y la solución de la ecuación de Schrödinger, se ha resuelto el problema cuántico planteado. La elaboración de la teoría se hace en lenguaje matemático poco riguroso, aunque su formalización posterior sí que ha requerido una elaboración rigurosa desde el punto de vista matemático. No obstante, existen todavía objetos en la mecánica cuántica que se emplean por parte de los físicos con asiduidad, de los cuales todavía no se tiene una idea clara de a qué objeto matemático corresponden. También abordaremos algunos aspectos de la teoría cuántica de actualidad, como es el fenómeno de *teleportación cuántica*.

Nos centraremos en la discusión de la física de algunos sistemas cuánticos en los que hay una conexión profunda entre algunos objetos matemáticos y físicos. En particular, nos interesaremos en los sistemas cuánticos en régimen semiclásico y sistemas cuánticos en los que aparecen fases geométricas. De nuevo enfatizaremos las Matemáticas que aquí juegan un papel importante, como las propias del Análisis Funcional, Teoría de Números, Análisis Asintótico y Geometría Diferencial.

1.2. El mundo macroscópico: Sistemas físicos con un gran número de partículas.

En la terminología habitual de un físico el término *sistema macroscópico* se refiere a sistemas compuestos por un gran número de partículas, típicamente del orden de 10^{23} partículas, y la termodinámica se ocupa del estudio de dichos sistemas. El primer paso para estudiar el comportamiento de un sistema físico es conocer cómo se comportan sus constituyentes. Si nos referimos a los constituyentes de un sistema microscópico tenemos la Mecánica Cuántica como la teoría más refinada para describir la dinámica de las partículas. En cierto límite, que llamamos *límite clásico*², las predicciones de la Mecánica Cuántica coinciden con las predicciones de la Mecánica de Newton, que llamamos Mecánica Clásica. Dependiendo de las condiciones físicas que se consideren podremos emplear bien la Mecánica Cuántica, bien la Mecánica Clásica. Por el momento vamos a pensar que las partículas obedecen las leyes de Newton. Las conclusiones que extraigamos en este contexto son fácilmente extrapolables al caso cuántico.

Cualquier magnitud física medible en un experimento reproducible se puede calcular, en principio, si se conocen las posiciones \mathbf{q}_i y momentos \mathbf{p}_i de todas y cada una de las partículas del sistema. Si el sistema tiene N partículas y está confinado en un espacio tridimensional, la especificación de todas las posiciones y velocidades corresponde a conocer los $6N$ números, $3N$ de los cuales corresponden a posiciones y los restantes $3N$ son momentos. Cuando esta información es especificada se dice que se conoce el *estado* del sistema, es decir:

$$\text{Estado del sistema} \iff \mathbf{Q} = (\mathbf{q}_1, \dots, \mathbf{q}_N), \mathbf{P} = (\mathbf{p}_1, \dots, \mathbf{p}_N).$$

El estado del sistema hay que conocerlo en todo instante, y por lo tanto $(\mathbf{Q}(t), \mathbf{P}(t))$ es función del tiempo. La dependencia en el tiempo del estado del sistema implica que se debe conocer la dinámica de las partículas. En nuestro caso, las leyes dinámicas son las de Newton.

Para aplicar las leyes de Newton necesitamos conocer cuáles son las fuerzas que actúan sobre el sistema. De forma breve, necesitamos conocer cómo *interaccionan* las partículas entre sí y con su entorno. Supongamos que este es un conocimiento que tenemos, bien obtenido por resultados experimentales o bien porque hemos elaborado un modelo. Con todo esto, al aplicar las leyes de Newton llegamos a la conclusión de que el conocimiento del estado del sistema pasa por resolver un sistema de $6N$ ecuaciones diferenciales ordinarias de primer orden, en general no lineales. La resolución de dicho sistema necesita además el conocimiento del estado del sistema en un instante dado, es decir, se necesita conocer todas las posiciones y momentos de las partículas en el instante inicial.

En estos términos, el problema está formalmente planteado; pero pensemos un poco en la situación que se tiene. Primero hemos de resolver el sistema de ecuaciones diferenciales, que son no lineales para la mayoría de sistemas. Bueno, esto pasa por obtener soluciones bien exactas o aproximadas, y una vez que esto se ha conseguido hemos de sustituir los datos iniciales. También podría optarse por resolver numéricamente las ecuaciones. Vamos a estimar cuánto tiempo podríamos emplear en tener un estado del sistema a partir de los datos iniciales.

² El tratamiento matemático de dicho límite en cada sistema requiere tener en cuenta sus condiciones. En el caso de un sistema mecánico cuántico el límite clásico corresponde a considerar que las acciones típicas del sistema son grandes comparadas con la constante de Planck. Formalmente esto equivale a considerar la constante de Planck como un parámetro pequeño. En los sistemas mecánico-estadísticos el límite clásico consiste en considerar que la temperatura es lo suficientemente alta y la densidad suficientemente baja.

En principio se tienen 10^{23} ecuaciones diferenciales acopladas, y supongamos que se tienen las soluciones en términos de funciones conocidas. Si se quiere hacer una predicción, se han de sustituir los datos iniciales y evaluar el valor de las funciones para éstos. Supongamos que deseamos dar un estado posterior al estado inicial. Por simplicidad vamos a pensar que las soluciones son todas funciones polinómicas de sus argumentos, por ejemplo funciones cuadráticas. En ese caso se tienen unas N^2 operaciones que efectuar. Para hacer estos cálculos podríamos emplear un ordenador que hiciese por ejemplo 10^{12} operaciones por segundo. Con estos datos es sencillo concluir que se tendría la respuesta pasados unos 10^{28} años. ¡No creo que podamos esperar tanto! Eso sin contar con el problema de almacenamiento que supone registrar tal cantidad de números. Si cada dato inicial se representa por un número en punto flotante, se trataría de un espacio de unos 4^{14} gigabytes de memoria. ¡Sin duda un trabajo ingente que además llevaría un tiempo enorme!... al menos por el momento. Todo esto sin contar con la dificultad de conocer el estado inicial.

Se debe a Boltzmann, Maxwell, Gibbs y otros el desarrollo de la Mecánica Estadística, la cual pasa por evitar la solución del problema tal y como lo hemos planteado hasta ahora. Una de las primeras observaciones en el contexto de la Mecánica Clásica fue la constatación de que existen funciones de los estados de un sistema $(\mathbf{Q}, \mathbf{P}) \rightarrow C(\mathbf{Q}, \mathbf{P}) \in \mathbb{R}$ que son constantes, es decir, si (\mathbf{Q}, \mathbf{P}) y $(\mathbf{Q}', \mathbf{P}')$ son dos estados del sistema a dos tiempos distintos, se tiene $C(\mathbf{Q}, \mathbf{P}) = C(\mathbf{Q}', \mathbf{P}')$. A las funciones C se las denomina *constantes de movimiento*. La observación de los padres de la Mecánica Estadística es que las propiedades macroscópicas de un sistema, su comportamiento termodinámico, son consecuencia de unas pocas constantes de movimiento, en realidad un máximo de siete. El resto de variables, hasta un número de $6N - 7$, se pueden dejar de considerar si se adopta una descripción estadística de los fenómenos que ocurren.

A lo largo de este seminario se intentará explicar la formulación del problema y su evolución desde su estadio más elemental, en el que las Matemáticas se emplean sólo en la expresión de la teoría, hasta alcanzar un estadio más avanzado en el que el carácter generativo de las Matemáticas hacen de una parcela de la Física un dominio más riguroso y con mayor solidez para avanzar. Nuestro interés pasará por poner en evidencia cómo los fenómenos no lineales que aparecen quedan descritos por objetos matemáticos elaborados en el contexto del Análisis de Operadores y su espectro, Teoría Ergódica y Teoría de la Medida.

1.3. Agujeros negros. Como última estación nos detendremos en analizar el comportamiento de la luz en la vecindad de agujeros negros, en este caso en la vecindad de un sistema binario de agujeros negros. La dinámica de los fotones en la vecindad de dicho sistema comienza por fijar la geometría del espacio-tiempo en su entorno. Una vez se tiene la mencionada métrica, la dinámica consiste en el cálculo de las geodésicas en ese espacio-tiempo. Nos detendremos en la descripción de la dinámica de los fotones en dicho sistema, con especial énfasis en cómo las matemáticas desarrolladas en el contexto de la dinámica no lineal son apropiadas para describir los procesos físicos de colisión de fotones con agujeros negros.

Por supuesto, los dominios de la Física en los que las Matemáticas están involucradas en mayor o menor medida son mucho más amplios que los que podemos abordar aquí. Queda al lector iniciar su propia exploración. ¡La diversión está garantizada!

2. Mundo clásico

2.1. Sistemas clásicos y su dinámica. Sistemas caóticos. Comenzaremos por la descripción clásica de la mecánica de los sistemas de partículas, basada en las leyes de Newton. Es conocido que la dinámica de los objetos materiales está gobernada en última instancia por la mecánica cuántica. No obstante, en ciertas condiciones la descripción que dan ambas ramas de la Física es prácticamente la misma, por lo que emplear la mecánica clásica es lícito.

En el contexto clásico, un sistema de partículas está caracterizado por las posiciones \mathbf{Q} y los momentos \mathbf{P} de todas las partículas en un instante de tiempo t , consideradas éstas como entes puntuales. La evolución dinámica de los momentos y las coordenadas está dada por las leyes de Newton. En una formulación equivalente a la de Newton³, llamada *de Hamilton*, las ecuaciones de movimiento de posiciones y momentos se escriben como

$$\dot{\mathbf{Q}} = \frac{\partial H}{\partial \mathbf{P}} \quad \text{y} \quad \dot{\mathbf{P}} = -\frac{\partial H}{\partial \mathbf{Q}},$$

donde $H = H(\mathbf{Q}, \mathbf{P})$ es una función que depende de la coordenadas y los momentos [11]. Eventualmente puede depender del tiempo, pero por simplicidad vamos a restringirnos al caso de sistemas conservativos. La función H se denomina *hamiltoniana* y equivale a la energía del sistema. Además, juega un papel muy importante en el paso a una descripción mecánico-cuántica del sistema. Para resolver el movimiento hay que integrar las ecuaciones de Hamilton y conocer una condición inicial, por ejemplo disponer de los datos $\mathbf{Q}(t = 0)$ y $\mathbf{P}(t = 0)$.

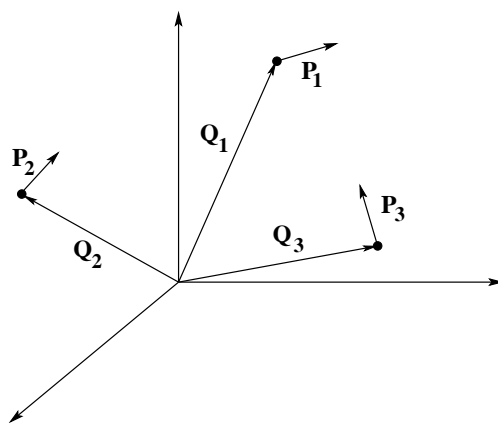


Figura 1. Sistema de partículas y sus coordenadas canónicas.

Si se tiene un sistema de N -partículas en un espacio tridimensional, se tendría un sistema de $6N$ ecuaciones diferenciales ordinarias acopladas, y en general no lineales.

³ Preferimos comenzar por la formulación Hamiltoniana en nuestra presentación. El lector interesado en un desarrollo de los *Principia* de Newton puede encontrar útil la última obra de S. Chandrasekhar *Newton's Principia for the Common Reader*, Clarendon Press (1995).

Una solución del sistema supone una trayectoria que pasa por el punto inicial y traza un gráfico en el espacio de coordenadas y momentos, el *espacio de fases*. Dicha solución es única. Esto es consecuencia de la existencia y unicidad de soluciones para el problema planteado. El concepto de trayectoria en mecánica clásica resulta útil y tiene su reflejo matemático en las soluciones de las ecuaciones diferenciales de Hamilton. Conocida, pues, la solución, este conocimiento nos permite decir dónde se encuentra el sistema en un instante presente t , decir dónde estuvo en el pasado y predecir dónde estará en el futuro. Basta seguir la trayectoria solución de nuestro problema.

No obstante, esta afirmación requiere matices que hay que discutir, y para ello vamos a tomar un ejemplo concreto. Supóngase que en un plano se disponen un conjunto de discos en una red regular (ver Figura 2), y sea una partícula puntual que viaja libremente entre discos trazando líneas rectas, tal que cuando alcanza a un disco rebota de forma que la componente de la velocidad en la dirección tangente al punto de contacto con el disco se conserva en la colisión, mientras que la componente de la velocidad en la dirección normal al punto de colisión cambia de signo. Una trayectoria típica podría ser la que se ilustra en la Figura 2.

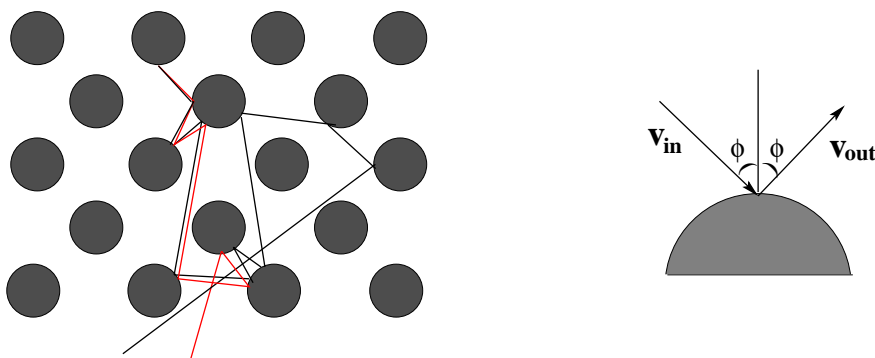


Figura 2. Movimiento de una partícula puntual en un gas de Lorentz.

La trayectoria dibujada representa una de tantas posibles en el sistema una vez dada la posición y momento inicial de la partícula. Vamos a analizar qué ocurre si se considera una trayectoria para la cual la condición inicial difiere ligeramente de la anterior. En ese caso (ver Figura 2) la trayectoria sigue inicialmente un camino muy próximo al de la trayectoria sin perturbar, pero después de algunas colisiones con los discos las dos trayectorias siguen historias diferentes. De hecho, una estimación simple conduce a que si dos condiciones iniciales difieren una de la otra en el n -ésimo dígito, en n colisiones las dos trayectorias diferirán en todos los dígitos.

En el ejemplo que nos ocupa las dos trayectorias se separan localmente de modo exponencial, de tal forma que la distancia d que hay en todo instante entre la trayectoria de referencia y la perturbada va como

$$d \sim e^{\lambda t}.$$

A la cantidad λ se la conoce como *exponente de Liapunov* (ver Figura 3). Un sistema de N partículas en tres dimensiones posee en principio $6N$ exponentes de Liapunov. No obstante, si el sistema conserva la energía sólo $6N - 1$ de ellos son independientes. El máximo

de todos ellos es el que define el ritmo de separación entre trayectorias inicialmente próximas. Las unidades físicas del exponente de Liapunov son *dígitos por segundo* si $d \sim 10^{\lambda t}$, *bits por segundo* si $d \sim 2^{\lambda_{bit} t}$ o *nats por segundo* si $d \sim e^{\lambda_{nat} t}$.

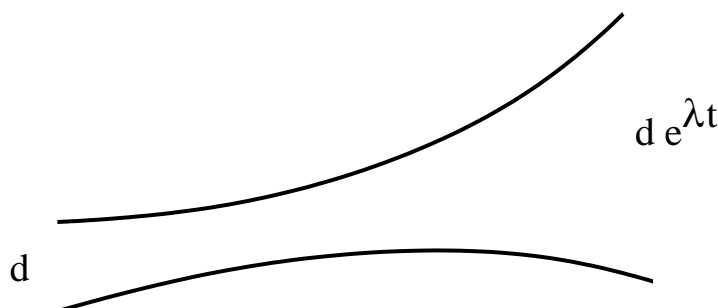


Figura 3. Divergencia de dos trayectorias inicialmente próximas. El gráfico ilustra el concepto de exponente de Liapunov.

Las dimensiones físicas de los exponentes de Liapunov en algunos sistemas se detallan a continuación [7]:

Sistema	λ_{max} (d́gitos/segundo)
Sistema Solar	$2.8 \cdot 10^{-15}$
Plutón	$7.0 \cdot 10^{-16}$
Oscilaciones químicas caóticas	0.0011
1 cm^3 de argón a temperatura ambiente	10^{10}

De todo lo dicho hasta ahora ya se puede intuir una primera dificultad. Supongamos que hemos resuelto las ecuaciones de movimiento, por ejemplo en términos de funciones conocidas, y además tenemos todos los datos iniciales. Necesariamente estos datos iniciales, como en todo problema físico, los conocemos con cierta precisión, es decir, disponemos de su valor numérico en algún sistema de unidades físicas (por ejemplo, hemos medido posiciones en metros y momentos en metros por segundo y kilogramo). Esos valores estarán sujetos a cierta incertidumbre experimental, es decir, podremos garantizar que son exactos n dígitos de los datos iniciales, pero los demás son parte del error experimental. Esto tiene como consecuencia que si el sistema que estamos estudiando tiene las mismas características que el ejemplo estudiado con anterioridad, después de cierto tiempo una predicción basada en dos condiciones iniciales equivalentes desde el punto de vista físico (los datos iniciales difieren en el $(n + 1)$ -ésimo d́gito) conducen a predicciones totalmente distintas, *descorrelacionadas*. En Física la condición inicial no es un punto matemático, sino más bien una bola centrada en los datos iniciales con un radio del orden de la incertidumbre experimental. Todos los datos dentro de esa bola son físicamente relevantes. Esta es una de las razones por las que las predicciones atmosféricas actuales tienen una fiabilidad muy corta en el tiempo. A los sistemas que presentan esta *sensibilidad a las condiciones iniciales* se les denomina sistemas *caóticos*. En general, un

sistema clásico se comporta de forma caótica para un conjunto de condiciones iniciales y de forma *regular* para otras. En la Figura 4 se ilustra el espacio de fases típico de un sistema dinámico en el que se aprecian las condiciones iniciales que corresponden a un movimiento irregular y las que corresponden a un movimiento regular.

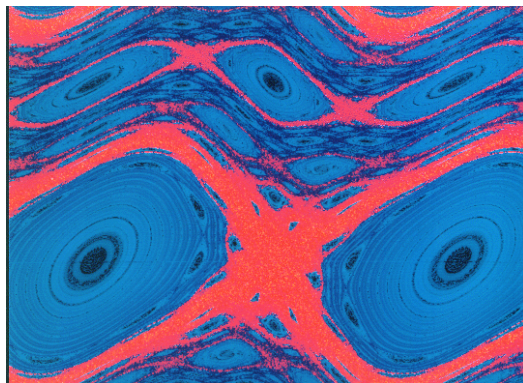


Figura 4. Espacio de fases de la aplicación estándar, $x_{n+1} = x_n + p_n; p_{n+1} = p_n + K \sin(x_{n+1})$. Se pueden apreciar claramente las islas de movimiento estable y las zonas de movimiento irregular. Foto extraída del servidor de la Universidad de Maryland [<http://www-chaos.umd.edu/misc/attractorpics.html>].

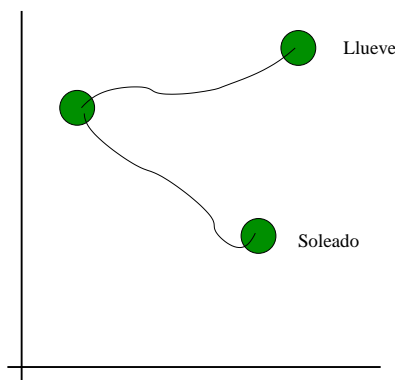


Figura 5. Separación de condiciones iniciales físicamente equivalentes en su evolución temporal.

De todo lo dicho se concluye que para sistemas caóticos el concepto de trayectoria deja de ser útil como herramienta predictiva, aunque esté perfectamente definido desde el punto de vista físico y matemático.

Una descripción alternativa consiste en introducir una función densidad de condiciones iniciales. No nos interesamos en la evolución de una condición inicial individual, sino en la evolución de un conjunto de ellas, distribuidas inicialmente en el espacio de fases acorde a una función $\rho(\mathbf{Q}, \mathbf{P}, t = 0)$. Esta cantidad, cuando es multiplicada por un elemento de volumen en el

espacio de fases $d\mathbf{Q}d\mathbf{P}$, nos da el número de condiciones iniciales contenidas en un volumen elemental $d\mathbf{Q}d\mathbf{P}$ centrado en (\mathbf{Q}, \mathbf{P}) . Si se conociese el valor de la función densidad $\rho(\mathbf{Q}, \mathbf{P}, t)$ en un instante posterior t , se podría evaluar el *valor medio y momentos superiores* [12] de cualquier variable dinámica $A(\mathbf{Q}, \mathbf{P})$. Por ejemplo, el valor medio de A en el tiempo sería

$$\langle A \rangle_t = \int d\mathbf{Q}d\mathbf{P} \rho(\mathbf{Q}, \mathbf{P}, t)A(\mathbf{Q}, \mathbf{P}) / \int d\mathbf{Q}d\mathbf{P} \rho(\mathbf{Q}, \mathbf{P}, t). \quad (1)$$

Vemos cómo en el contexto clásico aparece una descripción probabilística para realizar predicciones producidas por el grado de desconocimiento del estado inicial del sistema, o la imposibilidad de precisar sin ambigüedad tal estado.

El esquema introducido es el mismo que se emplea en la descripción estadística de los sistemas macroscópicos que discutiremos más adelante.

La evolución de la densidad $\rho(\mathbf{Q}, \mathbf{P}, t)$ es, por supuesto, consecuencia de la evolución inducida en cada condición inicial por las leyes de Newton. La ecuación de movimiento de ρ es la llamada *ecuación de Liouville* [12],

$$\partial_t \rho = \frac{\partial H}{\partial \mathbf{Q}} \frac{\partial \rho}{\partial \mathbf{P}} - \frac{\partial H}{\partial \mathbf{P}} \frac{\partial \rho}{\partial \mathbf{Q}} := \{H, \rho\},$$

donde la última igualdad define el llamado *corchete de Poisson*. Esta ecuación también expresa el hecho de que durante la evolución temporal se tiene que $d\rho/dt = 0$, o, lo que es lo mismo, que el volumen fásico se conserva en el tiempo. Este es el contenido del llamado *teorema de Liouville*. Formalmente, la ecuación de Liouville puede escribirse como

$$\partial_t \rho := \hat{L}\rho,$$

que define al *operador de Liouville* o *liouvilliano* \hat{L} como $\hat{L}\rho = \{H, \rho\}$. Se tiene, por lo tanto, una descripción de los sistemas clásicos en términos de funciones definidas en el espacio de fases (\mathbf{Q}, \mathbf{P}) . Una integración formal de la ecuación de Liouville nos permite definir el operador de evolución \hat{U}^t tal que $\rho(t) = \hat{U}^t \rho(0)$.

Desde el punto de vista matemático se tiene un espacio de funciones (a definir) en el que las densidades físicas, $\rho(\mathbf{Q}, \mathbf{P}, t)$, tengan sentido y un operador \hat{U}^t cuyas propiedades espectrales pueden ser estudiadas.

La teoría espectral del operador \hat{U}^t se inicia con Koopman y Von Neumann [14, 28]. En el caso de que ρ pertenezca al espacio de funciones de cuadrado integrable \mathcal{L}^2 , el operador de evolución es unitario y sus autovalores están en el círculo unidad. En el caso de sistemas integrables, como por ejemplo el oscilador armónico⁴, el espectro es discreto y la evolución es cuasiperiódica.

⁴ Un sistema es integrable cuando tiene tantas constantes de movimiento como coordenadas \mathbf{Q} , es decir $3N$ constantes de movimiento.

En sistemas caóticos que tienen la propiedad llamada de *mezcla*⁵, el espectro clásico presenta componentes continuas en el círculo unidad, lo que tiene importantes consecuencias. Por ejemplo, en este caso las funciones de correlación de observables clásicos decaen en el tiempo hacia un valor constante. La teoría espectral de sistemas dinámicos clásicos [3, 20] es conocida en física como *teoría ergódica*.

Sin embargo, hay situaciones en Física en las que no basta con saber que las cantidades dinámicas decaen o *relajan*, pasado un tiempo, hacia su valor estacionario o de *equilibrio*. Se necesitan detalles de los procesos de relajación. Éstos están contenidos en los tiempos característicos de decaimiento (ver Figura 6). En este sentido, la información contenida en el espectro continuo no es de gran ayuda. Para dar cuenta de estos tiempos característicos y de los detalles de los procesos de relajación, que son de interés en varios contextos físicos, como, por ejemplo, los sistemas alejados del equilibrio, se construye una teoría espectral de \hat{U}^t que contenga autovalores fuera del círculo unidad. En dicha teoría espectral \hat{U}^t actúa sobre el espacio de funciones analíticas donde las distribuciones de Schwartz están definidas. En este caso, las funciones densidad pertenecen a un espacio de funciones integrables y su espacio dual es un espacio de distribuciones que actúa sobre funciones suaves. Técnicamente la construcción se denomina *tripleto de Gelfand* [5].

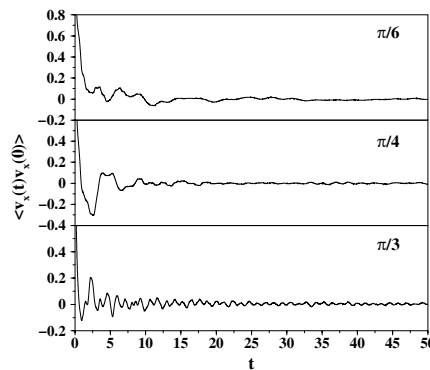


Figura 6. Ilustración del decaimiento típico de una función de correlación.

De hecho, la evolución dinámica de un observable $A(\mathbf{X})$, con $\mathbf{X} = (\mathbf{Q}, \mathbf{P})$, está dada por

$$\hat{U}^t A(\mathbf{X}) = A(\Phi^t \mathbf{X}) = \int d\mathbf{Y} A(\mathbf{Y}) \delta(\mathbf{Y} - \Phi^t \mathbf{X}),$$

donde $\mathbf{X}_t = \Phi^t \mathbf{X}$ y $\delta(z)$ es la distribución de Dirac.

⁵ En nuestro contexto, la propiedad de mezcla significa que si se tienen dos funciones dinámicas $f(\mathbf{Q}, \mathbf{P})$, $g(\mathbf{Q}, \mathbf{P})$ y se tiene una medida invariante μ definida, en nuestro caso, como

$$d\mu(\mathbf{Q}, \mathbf{P}) = d\mathbf{Q}d\mathbf{P} \rho(\mathbf{Q}, \mathbf{P}) / \int d\mathbf{Q}d\mathbf{P} \rho(\mathbf{Q}, \mathbf{P}),$$

se verifica que

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \int d\mu(\mathbf{Q}, \mathbf{P}) g(\mathbf{Q}, \mathbf{P}) \hat{U}^t f(\mathbf{Q}, \mathbf{P}) = \int d\mu g(\mathbf{Q}, \mathbf{P}) \int d\mu f(\mathbf{Q}, \mathbf{P}).$$

En este contexto, los tiempos característicos vienen dados por el espectro de \hat{U}^t . Si la energía se conserva, se pueden calcular estos autovalores a través de la traza de \hat{U}^t . En mecánica clásica, para un sistema hiperbólico⁶, la relación entre la traza y el espectro está dada de forma exacta como una suma sobre las órbitas periódicas del sistema (que son todas inestables), de la forma

$$\text{Tr } e^{t\hat{L}} = \sum_{op} T_{op} \sum_{r=1}^{\infty} \frac{\delta(t - rT_{op})}{|\det(1 - M_{op}^r)|}, \quad t > 0,$$

donde T_{op} es el periodo de la órbita periódica op y M_{op} es la matriz que propaga perturbaciones transversales a la órbita periódica (ver Figura 7) y da cuenta por tanto de su estabilidad lineal [7]. Si se denota por Λ_{op} a los autovalores de M_{op} , se pueden obtener los autovalores de \hat{U}^t a partir de los ceros de una función zeta, denominada *de Selberg-Smale*, que tiene la forma

$$Z(s) = \prod_{k=1}^{\infty} \prod_{op} \left(1 - \frac{e^{sT_{op}}}{|\Lambda_{op}| \Lambda_{op}^{k-1}} \right)^k.$$

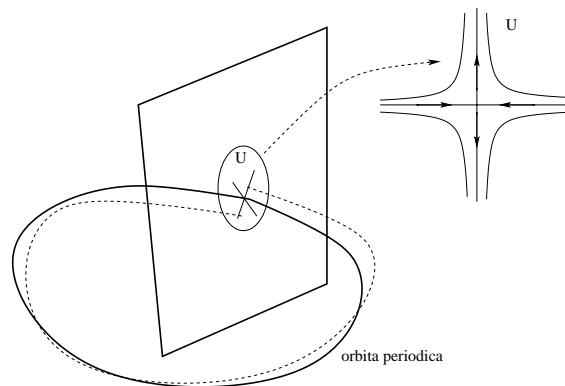


Figura 7. Ilustración del concepto de estabilidad lineal para una órbita periódica. En el caso de una órbita hiperbólica, en las direcciones transversales a la trayectoria el espacio de fases se contrae en algunas direcciones y expande en otras. La contracción y expansión es exponencial.

⁶ En un sistema totalmente hiperbólico cada punto del espacio de fases es de tipo hiperbólico, es decir que en dicho punto se cruzan las variedades estables e inestables del sistema, no existiendo variedad central. Por ello, en estos sistemas existen sólo direcciones en las que hay una contracción del espacio en la dirección de las variedades estables y una dilatación en la dirección de las variedades inestables.

En general, se sigue que la evolución del valor medio de un observable está dada por

$$\langle A \rangle_t = \sum_{\alpha=\text{autovalores}} c_\alpha(t)e^{-s_\alpha t}, \tag{2}$$

donde $c_\alpha(t)$ son funciones que varían suavemente con el tiempo.

En sistemas hiperbólicos el conjunto de órbitas periódicas inestables crece exponencialmente con el periodo. Todas ellas forman un conjunto fractal que se caracteriza a través de su dimensión de Hausdorff [10]. Un ejemplo de algunas trayectorias periódicas en un sistema simple se da en la Figura 8.

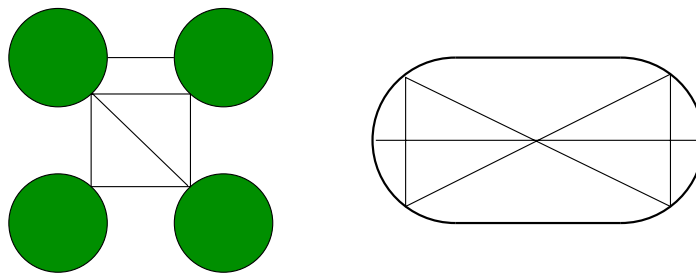


Figura 8. Algunas órbitas periódicas en sistemas simples.

Al espectro de \hat{U}^t que se ha introducido se le conoce como *resonancias de Pollicott-Ruelle* [18, 19, 22], que en general son números complejos con parte real positiva o cero (ver Figura 9).

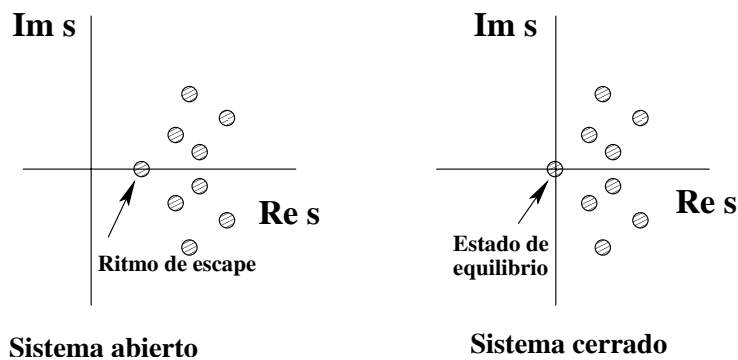


Figura 9. Espectro de resonancias en diversas situaciones.

Una característica importante de estos sistemas es que describen situaciones en las que hay una relajación, alguna situación estacionaria. Esto hace pensar que, en sistemas macroscópicos, quizás la relajación pueda tener su origen en una dinámica microscópica totalmente caótica, aunque este punto sigue siendo investigado.

A continuación vamos a discutir dos ejemplos: uno de dinámica caótica en un sistema de pocos grados de libertad, y otro acerca del estudio de sistemas macroscópicos. Por último, hay que destacar que la teoría espectral no sólo juega un papel importante en la descripción de sistemas estrictamente clásicos, sino que en general interviene en la caracterización de cualquier sistema dinámico con dinámica caótica. Como caso ilustrativo vamos a estudiar la dinámica de fotones en el seno de un campo gravitatorio asociado a un sistema de dos agujeros negros.

3. Dinámica de fotones en agujeros negros

En esta sección vamos a estudiar un modelo propuesto por S. Chandrasekhar (1989) en el contexto de la relatividad general para estudiar la dispersión de radiación por dos agujeros negros (tipo Reissner-Nordström) que se mantienen a una distancia fija debido a la igualdad que existe entre su atracción gravitatoria y su repulsión electrostática. De hecho, este problema es el análogo al problema de dos centros clásicos. No obstante, en el contexto de la mecánica clásica es un problema separable, mientras que en relatividad es no integrable.

Para este sistema se han estudiado las geodésicas nulas que corresponden a fotones y el principal resultado encontrado fue que las órbitas periódicas de este sistema son todas inestables y que la dinámica parece hiperbólica. El tratamiento parte de la lagrangiana del sistema según la cual, a través de una transformada de Legendre que reemplaza las velocidades por momentos, la Hamiltoniana del sistema es

$$H = -\frac{1}{2}U^2 p_t^2 + \frac{1}{2}U^{-2}(p_x^2 + p_y^2 + p_z^2),$$

donde el sistema está en un espacio de cuatro dimensiones (t, x, y, z) , que tiene como momentos conjugados a las variables (p_t, p_x, p_y, p_z) . La función U esta definida por (ver Figura 10)

$$U = 1 + \frac{M_1}{\sqrt{x^2 + y^2 + (z - 1)^2}} + \frac{M_2}{\sqrt{x^2 + y^2 + (z + 1)^2}}.$$

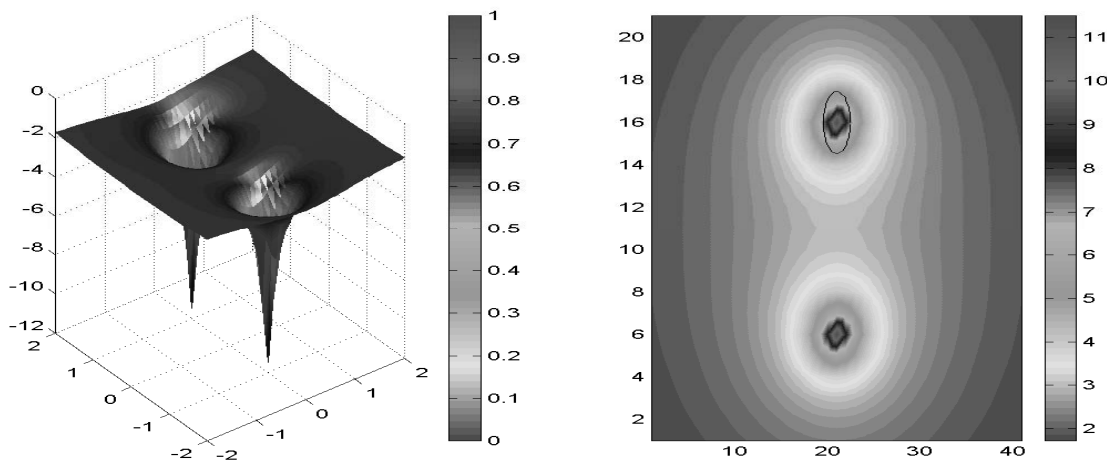


Figura 10. Superficie de potencial para el problema del movimiento de un fotón en presencia de dos agujeros negros.

Los agujeros negros tienen masa M_1 y M_2 y están localizados en $(x, y, z) = (0, 0, \pm 1)$. Las ecuaciones de movimiento se obtienen a partir de las ecuaciones de Hamilton, en las que las derivadas se hacen respecto al tiempo propio s (que no es t). Las ecuaciones de movimiento resultantes son

$$\begin{aligned} \dot{t}/U^2 &= E = \text{energía constante} \\ \dot{x} &= U^{-2}p_x, \quad \dot{p}_x = \frac{1}{2}\partial_x(U^2 - U^{-2}P^2) \\ \dot{y} &= U^{-2}p_y, \quad \dot{p}_y = \frac{1}{2}\partial_y(U^2 - U^{-2}P^2) \\ \dot{z} &= U^{-2}p_z, \quad \dot{p}_z = \frac{1}{2}\partial_z(U^2 - U^{-2}P^2) \end{aligned}$$

con $P^2 = p_x^2 + p_y^2 + p_z^2$.

El problema tiene simetría axial a lo largo del eje z , y por lo tanto la componente a lo largo de este eje del momento angular L_z es constante de movimiento. Para hacer el estudio más simple, vamos a centrarnos en el movimiento cuando $L_z = 0$. En este caso la dinámica queda confinada en un plano, pongamos por caso el plano $x - z$ (ver Figura 11).

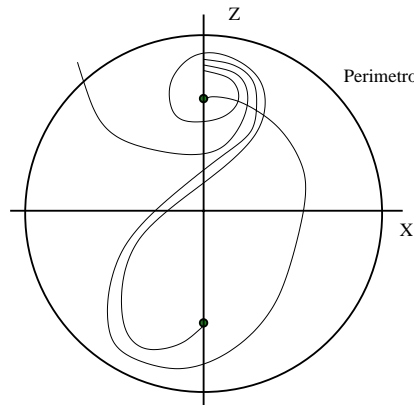


Figura 11. Tipos de trayectorias con $L_z = 0$ de fotones en un sistema binario de agujeros negros de igual masa. Se ilustran tanto trayectorias que son atrapadas por los agujeros negros como aquellas que escapan a infinito, una vez han atravesado el *horizonte* del sistema.

A distancias suficientemente alejadas de los agujeros negros, cualquier fotón con velocidad saliente de un círculo centrado en $(x, z) = (0, 0)$ escapa de la atracción gravitatoria de los agujeros negros. Consideramos ahora que distribuimos a lo largo del eje z , y dentro del círculo perimétrico que tracemos (ver Figura 11), un conjunto de condiciones iniciales, todas con una velocidad paralela al eje x . En la evolución dinámica de estos fotones muchos caerán

en alguno de los dos agujeros negros, mientras que otros escapan al infinito. Para analizar este proceso construimos la función $N(s)$ que nos diga cuántos fotones están dentro del perímetro trazado a tiempo propio s . Esta curva tiene típicamente el aspecto que se muestra en la Figura 12. Como vemos, alcanza un valor asintótico para $s \rightarrow \infty$ que corresponde al número de fotones que han sido atrapados por los agujeros negros. Lo que nos interesa a nosotros es caracterizar el decaimiento con s . Si analizamos el gráfico en escala logarítmica vemos que esta caída es exponencial, y la pendiente, precisamente el *ritmo de decaimiento*, es el autovalor dominante del operador de evolución de este problema.

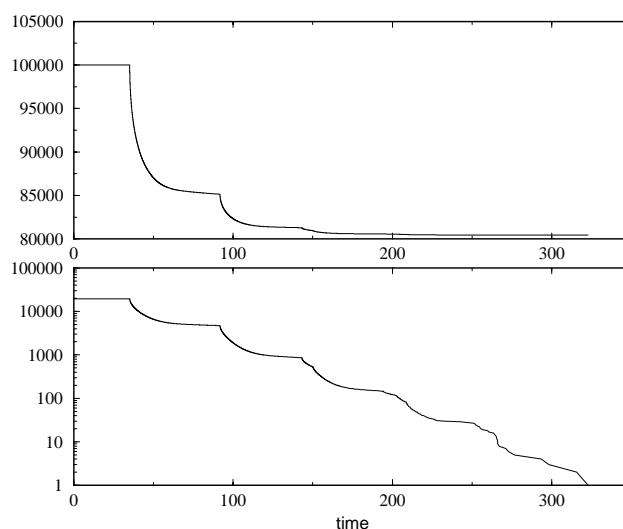


Figura 12. Número de fotones que permanecen atrapados dentro de un perímetro trazado en torno a los agujeros negros pasado un tiempo s .

De la discusión anterior sabemos que las resonancias de Pollicot-Ruelle del operador de evolución pueden relacionarse de forma exacta con las órbitas periódicas del problema. Si uno evalúa el periodo y la estabilidad lineal de dichas órbitas se puede, al menos en principio, obtener valores del espectro del operador de evolución.

En la Figura 12 mostramos el comportamiento de la función $N(s)$. Se puede observar el decaimiento exponencial controlado por el ritmo de escape. Nuestros resultados preliminares indican un buen acuerdo entre el espectro calculado a partir de las órbitas periódicas y las simulaciones numéricas. El lector interesado puede encontrar otras aplicaciones en [8, 9].

4. Sistemas macroscópicos

Con el concepto de función densidad $\rho(\mathbf{Q}, \mathbf{P}, t)$ se puede estudiar el comportamiento de los sistemas macroscópicos, entendiendo como tales aquéllos que tienen un número elevado de partículas, del orden de 10^{23} . Si se toma una densidad que se ha normalizado a la unidad, al

integrarla a todo el espacio de fases disponible se puede dar una interpretación probabilística a la densidad resultante⁷. Hecha la normalización, se puede interpretar la cantidad $\rho(\mathbf{Q}, \mathbf{P})d\mathbf{Q}d\mathbf{P}$ como la probabilidad de encontrar al sistema en un entorno $d\mathbf{Q}d\mathbf{P}$ centrado en (\mathbf{Q}, \mathbf{P}) , en el instante t .

Vamos a considerar un sistema en equilibrio, el cual imaginamos se encuentra dividido en dos subsistemas. Al sistema 1 le corresponde una función densidad ρ_1 y al sistema 2 una densidad ρ_2 . El elemento de volumen del sistema 1 es $dq^{(1)}dp^{(1)}$, y el elemento de volumen para el sistema 2 es $dq^{(2)}dp^{(2)}$. Por supuesto, $d\mathbf{Q}d\mathbf{P} = dq^{(1)}dp^{(1)}dq^{(2)}dp^{(2)}$. Una hipótesis fundamental en el estudio de sistemas macroscópicos es que los estados del subsistema 1 son *estadísticamente independientes* de los del sistema 2 en el equilibrio. Si esto es así, se sigue

$$\rho d\mathbf{Q}d\mathbf{P} = \rho_1 \rho_2 dq^{(1)}dp^{(1)}dq^{(2)}dp^{(2)},$$

o, lo que es lo mismo, $\rho = \rho_1 \rho_2$.

Otro ingrediente básico para el tratamiento estadístico de los sistemas macroscópicos es el *Teorema de Liouville*, que ya hemos introducido con anterioridad. Si un sistema mecánico tiene un hamiltoniano que no depende explícitamente del tiempo, se tiene que en la evolución dinámica cualquier dominio del espacio de fases que se considere preserva su volumen. En términos de la densidad ρ , implica que cuando se ha alcanzado el equilibrio (la condición estacionaria para la densidad) se tiene que

$$\{H, \rho\} = 0.$$

Esto significa que la densidad ρ es una constante de movimiento. En este caso se puede, por lo tanto, escribir ρ como una función de las constantes de movimiento del sistema. Por ahora no hay una reducción drástica del problema mecánico, al menos aparentemente, pero la hipótesis de independencia estadística viene a reducir las posibilidades.

En el equilibrio también será constante de movimiento la función

$$\ln \rho = \ln \rho_1 + \ln \rho_2.$$

Pero el contenido de esta ecuación es que las densidades de los subsistemas han de ser funciones de constantes de movimiento que sean aditivas. De todas las posibles constantes de movimiento de las que podría depender la densidad de un subsistema, la hipótesis de independencia estadística selecciona sólo aquellas que son aditivas [12]. En mecánica se conocen sólo siete constantes de movimiento que sean aditivas: la energía, las tres componentes del momento lineal y las tres componentes del momento angular. Además, estas constantes de movimiento están asociadas a simetrías del sistema. La invarianza frente a traslaciones temporales conduce a la conservación de la energía, la invarianza frente a traslaciones espaciales se refleja en la conservación del momento lineal y, finalmente, la invarianza frente a rotaciones conduce a la conservación del momento angular. Se debe a E. Noether [21] un teorema más general, derivado desde la formulación lagrangiana de la mecánica clásica pero

⁷ $\rho / \int \rho \rightarrow \rho$

válido igualmente en mecánica cuántica y teoría cuántica de campos, que afirma que a cada simetría del sistema le corresponde una cantidad conservada.

De nuestra discusión se sigue que

$$\ln \rho_i = \alpha_i + \beta_i E^i + \gamma_i \cdot \mathbf{P}^i + \delta_i \cdot \mathbf{M}^i,$$

donde E^i es la energía, \mathbf{P}^i el momento lineal y \mathbf{M}^i el momento angular del subsistema i -ésimo, y $\alpha_i, \beta_i, \gamma_i$ y δ_i son constantes a determinar. Por lo tanto, el conocimiento con propósitos estadísticos, y para la caracterización de un sistema en equilibrio, de la función densidad de un subsistema requiere muchísima menos información que la contenida en las $6N$ coordenadas (\mathbf{Q}, \mathbf{P}) del sistema; basta sólo con el conocimiento de las constantes de movimiento aditivas, de las que ha de depender la función densidad en el equilibrio.

Si, eventualmente, el sistema está confinado en una caja se dejarían de conservar el momento lineal y angular, y por lo tanto se tendría

$$\ln \rho_i = \alpha_i + \beta_i E^i.$$

Para el sistema total aislado la función densidad quedaría expresada como $\rho = Cte \times \delta(E - E_T)$, con E_T la energía total del sistema. A esta última expresión de la función densidad se la denomina *colectivo microcanónico* [12]. El cálculo de los valores medios de los observables dinámicos se haría siguiendo la prescripción contenida en la ecuación (1).

En el límite estacionario el sistema macroscópico alcanza el equilibrio, y su función densidad no depende explícitamente del tiempo. En esa situación, la aplicación del operador de evolución a la función densidad estacionaria conduce a la misma función densidad. Por lo tanto, el estado de equilibrio corresponde a un autoestado del operador de evolución con autovalor uno. Si se desea estudiar, no ya el estado de equilibrio, sino cómo se alcanza el equilibrio, pasan a cobrar importancia aquellos autovalores del operador de evolución que están dentro del círculo unidad y sus autoestados. Éstos representan modos del sistema que decaen a cero a medida que progresa el tiempo (véase la expresión (2)). En este contexto aparecen las resonancias de Pollicot-Ruelle en la descripción de la relajación de un sistema hacia su estado de equilibrio. Este es un ejemplo más de cómo el poder generativo de las matemáticas interviene, a diferentes niveles, en un problema físico y termina aportando nuevos aspectos en la descripción de los fenómenos físicos. En realidad, estamos en la reflexión de cómo compatibilizar nuestra observación de que los fenómenos macroscópicos son irreversibles en el tiempo y la dinámica microscópica de sus constituyentes es reversible en el tiempo. Vemos en este contexto cómo para sistemas caóticos hiperbólicos, que es donde están definidas las resonancias de Pollicot-Ruelle, la dinámica caótica induce comportamiento irreversible. La formulación de la teoría física, en este caso, se hace sin un rigor exhaustivo. No obstante, con los elementos más esenciales de la teoría, formulada en términos matemáticos simples y poco rigurosos, es complicado abordar cuestiones fundamentales. Una formulación matemática más rigurosa es, precisamente, lo que permite un ulterior progreso de la teoría.

Animamos a lector a consultar la bibliografía citada para una mayor profundización en estos temas.

5. Mundo microscópico

Una vez se han considerado sistemas clásicos, vamos a ver cómo se describen los sistemas microscópicos.

5.1. Sistemas cuánticos complejos. En la escala de 10^{-8} metros los objetos físicos más comunes son los átomos y sus constituyentes, por ejemplo los núcleos y electrones. De hecho, una buena parte de los fenómenos físicos están relacionados con estos últimos. La descripción de estos objetos físicos se hace mediante la mecánica cuántica. Si se tiene un conjunto de N cuerpos microscópicos, bien sean átomos o electrones, o núcleos y electrones, toda la información física del sistema está contenida en lo que se denomina *función de ondas*. Matemáticamente, la función de ondas es un campo complejo definido como

$$\mathbb{R}^{3N} \times \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{C}$$

$$(\mathbf{q}_1, \dots, \mathbf{q}_N, t) \mapsto \Psi(\mathbf{q}_1, \dots, \mathbf{q}_N, t),$$

donde $(\mathbf{q}_1, \dots, \mathbf{q}_N)$ son N coordenadas de posición y t es un parámetro real que se asocia al tiempo. Conocida Ψ se puede evaluar cualquier magnitud física en términos de sus valores medios y fluctuaciones.

La evolución dinámica de un sistema cuántico con función de ondas Ψ está determinada por la ecuación de Schrödinger [13, 17], una ecuación diferencial en derivadas parciales de primer orden en el tiempo, que tiene la forma

$$i\hbar\partial_t\Psi(\mathbf{q}_1, \dots, \mathbf{q}_N, t) = \hat{H}\Psi(\mathbf{q}_1, \dots, \mathbf{q}_N, t)$$

$$\text{con } \Psi(\mathbf{q}_1, \dots, \mathbf{q}_N, 0) = \Psi_0, \quad (3)$$

donde $i = \sqrt{-1}$ y $\hbar = h/2\pi$ (h =constante de Planck). El operador \hat{H} representa la energía del sistema. A este operador se le denomina *hamiltoniano* y es característico del sistema físico en estudio, siendo el análogo al hamiltoniano que hemos introducido en la descripción clásica de los sistemas⁸. En muchos casos se compone de un operador de energía potencial y otro de energía cinética. Por ejemplo, para un conjunto de N partículas iguales de masa M en un potencial $V(\mathbf{q}_1, \dots, \mathbf{q}_N)$ el operador de Hamilton sería

$$\hat{H} = \sum_{i=1}^N \hat{p}_i^2/2M + \hat{V}(\hat{\mathbf{q}}_1, \dots, \hat{\mathbf{q}}_N) = -\frac{\hbar^2}{2M} \sum_{i=1}^N \partial_{\mathbf{q}_i}^2 + V(\hat{\mathbf{q}}_1, \dots, \hat{\mathbf{q}}_N),$$

donde $\hat{\mathbf{q}}_i$ son operadores de posición cuya actuación es $\hat{q}f(q) = qf(q)$. El operador $\hat{V}(\hat{\mathbf{q}}_1, \dots, \hat{\mathbf{q}}_N)$ da cuenta de la interacción que tiene lugar entre las partículas.

⁸ Existen lo que se llaman reglas de cuantización que permiten definir operadores de Hamilton a partir de funciones clásicas de Hamilton.

Para resolver el problema (3) se necesita dar el valor de la función de ondas en un instante inicial, $\Psi(\mathbf{q}_1, \dots, \mathbf{q}_N, t = 0)$, y alguna condición de contorno para las funciones de ondas en las coordenadas. Si el sistema físico está confinado, la corriente de materia hacia el exterior del recinto ha de ser cero. La función de ondas representa una amplitud de probabilidad, de modo que para realizar predicciones físicas hay que evaluar cantidades que dependen bilinealmente con Ψ . Una interpretación de la función de ondas es que la cantidad $|\Psi(\mathbf{q}_1, \dots, \mathbf{q}_N, t)|^2 d\mathbf{q}_1 d\mathbf{q}_2 \dots d\mathbf{q}_N$ representa la probabilidad de encontrar al sistema en el instante t en un volumen elemental $d\mathbf{q}_1 \dots d\mathbf{q}_N$ centrado en el punto $(\mathbf{q}_1, \dots, \mathbf{q}_N)$. Se requiere, por tanto, que las funciones de ondas sean de cuadrado sumable si se les ha de atribuir características físicas.

Vamos a considerar la transformada de Fourier, definida como

$$F\{*\} = -\frac{i}{\hbar} \int_{-\infty}^{\infty} dt e^{iEt/\hbar} \{*\}.$$

La transformada de Fourier $\psi(\mathbf{q}, E)$ de $\Psi(\mathbf{q}, t)$, donde hemos empleado la notación $\mathbf{q} = (\mathbf{q}_1, \dots, \mathbf{q}_N)$, obedece la denominada *ecuación estacionaria de Schrödinger*

$$\hat{H}\psi(\mathbf{q}, E) = E\psi(\mathbf{q}, E),$$

que representa una ecuación de valores propios para el operador de Hamilton. Para un sistema confinado el espectro del hamiltoniano es discreto, de modo que se tiene un conjunto de autovalores (que pueden ser degenerados) y sus correspondientes autofunciones; es decir, $\hat{H}\phi_n(\mathbf{q}) = E_n\phi_n(\mathbf{q})$, con n un entero. Si el sistema estuviese abierto, el espectro sería continuo. Se pueden considerar, según los fenómenos que se deseen estudiar, otro tipo de espectros, incluyendo medidas fractales, pero no discutiremos estos aspectos aquí.

En términos de los autovalores y autofunciones del operador de Hamilton la función de ondas Ψ se puede escribir como

$$\Psi(\mathbf{q}, t) = \sum_n c_n e^{-iE_n t/\hbar} \phi_n(\mathbf{q}),$$

con $c_n = \int d\mathbf{q} \phi_n^*(\mathbf{q}) \Psi(\mathbf{q}, t = 0)$.

Es de especial interés el conjunto de autovalores E_n que constituye el espectro del hamiltoniano y da cuenta del conjunto de energías del sistema. Del conocimiento del espectro de energías se puede extraer bastante información física. Una cantidad característica del espectro de un sistema es la función espectral $N(E)$, que se define como el número de autovalores con energía menor o igual que E , esto es [10],

$$N(E) = \#\{E_n / E_n \leq E\} = \sum_n \Theta(E - E_n), \quad (4)$$

donde $\Theta(x)$ es la función de Heaviside. La densidad espectral está dada en función de $N(E)$ como

$$D(E) = dN(E)/dE = \sum_n \delta(E - E_n), \quad (5)$$

siendo $\delta(x)$ la distribución de Dirac, definida por $\delta(x - x_0)f(x) = f(x_0)$. Muchas propiedades físicas pueden derivarse de (4) ó (5). El estudio del comportamiento asintótico con E de la función $N(E)$ tiene tradición en Matemáticas. Si se considera el problema cuántico de una partícula libre en un recinto cerrado de volumen finito, los autovalores del problema corresponden a los de la ecuación de Hemholtz con condiciones de contorno tipo Dirichlet, es decir,

$$\nabla^2\Psi + \kappa^2\Psi = 0, \Psi|_{\partial V} = 0, \kappa^2 = 2ME/\hbar^2.$$

Determinar el comportamiento de $N(E)$ o $N(\kappa)$ en este contexto es un problema clásico de Weyl sobre la distribución de los autovalores de la ecuación de ondas en un dominio finito. En este contexto se tienen expresiones aproximadas de $N(E)$. En particular, para el problema planteado en el caso de un recinto en dos dimensiones se tiene

$$N(\kappa) \sim \frac{S\kappa^2}{4\pi} - \frac{\gamma\kappa}{4\pi} + \frac{1}{12\pi} \oint_{\partial S} C(l)dl + \dots$$

En esta expresión S es el área del dominio, γ es su perímetro y $C(l)$ es su curvatura local, si el perímetro está parametrizado por la coordenada l . Se deduce que el número de autovalores crece cuadráticamente con κ en un término que es proporcional al área. Nótese que este término no depende de la condición de contorno. La condición de contorno es responsable del signo menos que acompaña al segundo sumando que depende del perímetro. En el caso de que las condiciones de contorno fuesen de tipo Neumann el término de perímetro tendría signo positivo.

Si el sistema tuviese paredes suaves, es decir, si hubiese un potencial de confinamiento, esta ley quedaría modificada para un sistema de N partículas como

$$N(E) \sim \frac{1}{(2\pi\hbar)^{3N}} \int d^N\mathbf{q}d^N\mathbf{p} \Theta(E - \sum_i \mathbf{p}_i^2/2M - V(\mathbf{q}_1, \dots, \mathbf{q}_N)) + \dots, \quad (6)$$

que se conoce entre los físicos como *ley de Thomas-Fermi*.

Estas últimas ecuaciones expresan el comportamiento suave de la función $N(E)$, que denotamos por $\bar{N}(E)$. En la Figura 13 se ilustra la parte oscilatoria de esta función ($N_{osc}(\kappa) = N(\kappa) - \bar{N}(\kappa)$) para el espectro de la ecuación de Hemholtz en un dominio circular con condiciones Dirichlet. No obstante, esta función presenta fluctuaciones respecto al comportamiento promedio. Lo interesante es que estas oscilaciones pueden relacionarse, en un sistema cuántico que tenga límite clásico, con las órbitas periódicas que tenga el sistema clásico

análogo al cuántico. Para ver este aspecto se puede partir de una formulación de la mecánica cuántica debida a Feynman (1948) [6]. Una teoría con fuertes analogías a la de Feynman es la teoría de Wiener (1933) para el movimiento browniano en términos de caminos.

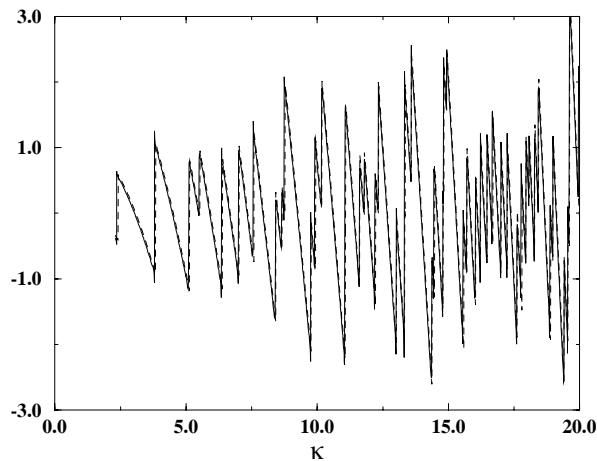


Figura 13. Parte oscilatoria de $N(\kappa)$ para los autovalores de la ecuación de Helmholtz en un círculo con condiciones Dirichlet (trazo continuo). En trazo discontinuo la aproximación semiclásica basada en las órbitas periódicas del círculo (ver texto) [1].

La formulación de Feynman comienza por expresar la función de Green para el problema (3) de la forma siguiente. Si el sistema se encuentra en el instante inicial (por caso $t=0$) en el punto \mathbf{q} y pasado un tiempo t está en el punto \mathbf{q}' , la función de Green, denominada en algunos contextos por los físicos como *propagador*⁹, se escribe como

$$K(\mathbf{q}'t, \mathbf{q}0) = \int \mathcal{D}[\mathbf{q}(t)] e^{iS[\mathbf{q}(t)]/\hbar}, \tag{7}$$

con $S[\mathbf{q}(t)]$ un funcional del camino o trayectoria $\mathbf{q}(t)$ denominado *acción* y que tiene la forma

$$S[\mathbf{q}(t)] = \int_0^t \mathcal{L}[\mathbf{q}(t'), \dot{\mathbf{q}}(t'), t'] dt', \quad \mathcal{L} = \mathbf{p}^2/2M - V(\mathbf{q}).$$

En esta expresión $\dot{\mathbf{q}}(t')$ es la derivada del camino respecto al tiempo y \mathcal{L} es la función de Lagrange del sistema, la cual corresponde a una transformada de Legendre del hamiltoniano que intercambia los momentos lineales \mathbf{p} por las velocidades $\dot{\mathbf{q}}$. En la integración funcional aparece formalmente la medida $\mathcal{D}[\mathbf{q}(t)]$ en el espacio de *caminos* que contribuyen a la integral.

⁹ Se le denomina propagador por la propiedad siguiente. Si $\Psi(\mathbf{q}, 0)$ es el valor de la función de ondas a tiempo $t = 0$ en el punto \mathbf{q} , entonces la función de ondas en un instante posterior t en el punto \mathbf{q}' es

$$\Psi(\mathbf{q}', t) = \int d\mathbf{q} K(\mathbf{q}'t, \mathbf{q}0) \Psi(\mathbf{q}, 0).$$

En la Figura 14 vemos algunos ejemplos.

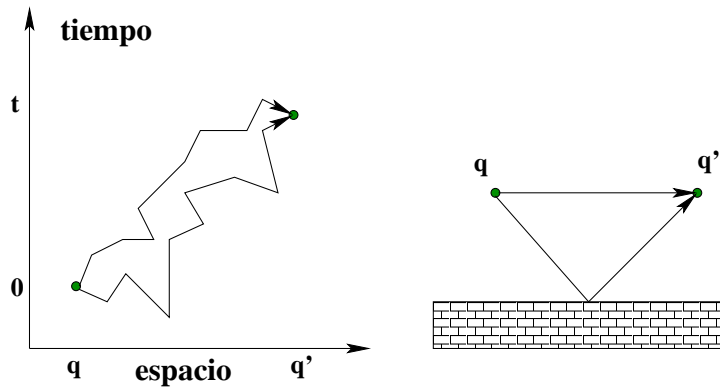


Figura 14. Ejemplos ilustrativos de *camino de Feynman*.

Desde el punto de vista matemático existen serias dificultades en fijar a qué objeto matemático corresponde (7). La diferencia básica con la teoría de Wiener está en el carácter complejo del funcional $e^{iS[\mathbf{q}(t)]/\hbar}$. En el campo de la Física se tiene una amplia experiencia en el cálculo de este tipo de integrales funcionales, a pesar de que no existe una teoría matemática rigurosa para la misma.

Si se conoce $K(\mathbf{q}'t, \mathbf{q}, 0)$ se puede evaluar el espectro del sistema a través del siguiente objeto:

$$D(E) = \sum_n \delta(E - E_n) = -\frac{1}{\pi} \lim_{\eta \rightarrow 0^+} \text{Im} \text{Tr} \frac{1}{E - \hat{H} + i\eta} = -\frac{1}{\pi} \text{Im} \int d\mathbf{q} G^+(\mathbf{q}, \mathbf{q}', E),$$

con Tr la traza del operador, Im la parte imaginaria y

$$G^+(\mathbf{q}, \mathbf{q}', E) = \lim_{\mathbf{q}' \rightarrow \mathbf{q}} \frac{1}{i\hbar} \int_0^\infty dt e^{iEt/\hbar} K(\mathbf{q}'t, \mathbf{q}, 0).$$

En el límite, o situaciones en las que $S \gg \hbar$, se puede considerar una aproximación de fase estacionaria en la versión de Feynman del propagador (7). En la aproximación de fase estacionaria contribuyen aquellos caminos en los que la variación de $S[\mathbf{q}(t)]$ respecto a $\mathbf{q}(t)$ es cero (con las condiciones de contorno apropiadas), es decir,

$$\delta S[\mathbf{q}(t)] = \delta \int_0^t dt' \mathcal{L}[\mathbf{q}(t'), \dot{\mathbf{q}}(t'), t'] = 0.$$

En esta última expresión se reconoce una de las formulaciones variacionales de la mecánica clásica, en particular el *principio de Hamilton*. De modo que los caminos que más contribuyen en esta aproximación son los caminos clásicos, aquéllos que van desde \mathbf{q} a tiempo $t = 0$ hasta \mathbf{q}' a tiempo t . Además, en el cálculo de la traza se impone que el punto final y el punto inicial sean el mismo, por lo que a la traza contribuyen los caminos cerrados. Nótese que no tienen por qué ser órbitas periódicas, puesto que en una órbita periódica los momentos inicial y final han de coincidir. Para obtener finalmente la densidad $D(E)$ hay que efectuar una última integración; si se efectúa de nuevo mediante la aproximación de fase estacionaria resulta que los caminos clásicos seleccionados son órbitas periódicas de energía E y periodo T . Si el periodo es arbitrariamente pequeño se tiene la contribución llamada de *puntos de equilibrio*, y ésta es responsable de la ley de Thomas-Fermi (6), la parte suave de la densidad espectral. La contribución de órbitas periódicas, con periodo diferente de cero, es la que da lugar a la descripción de las oscilaciones en la densidad espectral, y es de hecho la que contiene información sobre la localización de las autoenergías en el eje real. Si se considera que se tiene un sistema en dos dimensiones de dinámica clásica totalmente hiperbólica, de modo que todas sus órbitas periódicas son inestables, la parte oscilatoria de la densidad espectral tiene la forma de una suma sobre órbitas periódicas (op) y sus repeticiones (r)

$$D_{osc}(E) \sim \frac{1}{i\hbar} \sum_{op} \sum_r \frac{e^{i\tilde{S}_{op}(E)/\hbar - i\mu_{op}\pi/2}}{\det |M_{op}^r - 1|^{1/2}} + \dots, \quad (8)$$

con $\tilde{S}_{op}(E) = \oint_{op} \mathbf{p} \cdot d\mathbf{q}$ y μ_{op} un factor que da cuenta de las singularidades del término del denominador. La matriz M_{op} se denomina *matriz de monodromía* y da cuenta de la estabilidad lineal de las órbitas periódicas que entran en la suma (exponentes de Liapunov), y que ya aparecía en nuestra discusión acerca de las resonancias clásicas. Esta es la conocida *fórmula de Gutzwiller* [10]. Nótese la analogía formal que se tiene entre el cálculo del espectro de resonancias de un sistema clásico y el espectro de autoenergías de un problema cuántico. En el caso clásico la relación entre las resonancias y las órbitas periódicas es exacta, mientras que el caso cuántico es sólo aproximada. Al tipo de aproximaciones hechas, que emplean información clásica para dar una descripción cuántica, se les denomina *teorías semiclásicas*. En realidad se trata de construir soluciones a las ecuaciones de ondas en términos de *rayos*.

En el contexto de las Matemáticas existe una fórmula igual a la que hemos planteado aquí, la *función traza de Selberg* [4, 25]. Esta fórmula constituye una identidad que relaciona cantidades dinámicas y el espectro cuántico del operador de Laplace-Beltrami en superficies compactas de curvatura negativa.

Si se manipula (8) se puede escribir una función Zeta, cuyos ceros corresponden (en las aproximaciones hechas) al espectro del sistema. La función Zeta mencionada quedaría a partir de (8) como

$$Z(E) = \prod_{m=0}^{\infty} \prod_{op} \left(1 - \frac{e^{i\tilde{S}_{op}(E)/\hbar - i\mu_{op}\pi/2}}{|\Lambda_{op}|^{1/2} \Lambda_{op}^m} \right),$$

y el espectro se obtendría de la condición $Z(E) = 0$.

En el caso de un sistema integrable en una dimensión la condición de cuantización se reduce a

$$Z(E) = 1 - e^{\frac{i}{\hbar}(\tilde{S}_{op}(E)/\hbar - \mu_{op}\pi/2)} = 0,$$

de donde se obtiene

$$\tilde{S}_{op}(E) = \oint_{op} \mathbf{p} \cdot d\mathbf{q} = 2\pi\hbar \left(n + \frac{\mu_{op}}{4} \right) \quad (9)$$

con $n = 0, 1, 2, \dots$. Esta es la conocida “vieja” *regla de cuantización de Bohr-Sommerfeld*.

En este sentido, ya Einstein (1927) [10] había advertido cómo la regla de cuantización basada en (9) podría ser inútil en un sistema en el que no hubiesen constantes de movimiento, y por lo tanto debería existir una regla de cuantización alternativa. Pauli, en su tesis doctoral, intentó resolver el átomo de helio con la regla de Bohr-Sommerfeld y fracasó. El origen de su fracaso está en que el problema de tres cuerpos (el átomo de helio es un ejemplo) no es, en general, integrable y por lo tanto no se puede aplicar la regla de Bohr-Sommerfeld. En los últimos años la aplicación de la fórmula de Gutzwiller a la cuantización semiclásica del átomo de helio ha tenido éxito, constituyendo un gran avance en nuestra comprensión de la relación entre la dinámica clásica caótica y sus manifestaciones en el mundo cuántico. Para llegar a este punto ha hecho falta una gran maduración de ideas que parte de los estudios de Poincaré en el sistema de tres cuerpos, pasando por la comprensión del escenario descrito por el teorema de Kolmogorov-Arnold-Moser (KAM) de transición de una dinámica integrable a otra caótica bajo pequeñas perturbaciones y los métodos de cuantización semiclásicos. Tenemos otro ejemplo más de como las matemáticas han intervenido en estos problemas: desde un estadio primigenio de las cuestiones en las que la formulación y solución del problema pasan por unas matemáticas simples, hasta la elaboración de teoremas fundamentales como el teorema KAM y herramientas como la traza de Gutzwiller, objetos de gran sofisticación matemática.

En este campo los aspectos no lineales de la dinámica clásica se muestran a nivel microscópico en sistemas atómicos y moleculares. Ya se ha discutido que el conjunto de órbitas configuran el espectro de energías del sistema. También hay otras propiedades relacionadas con las funciones de ondas de los sistemas cuánticos a altas energías que están relacionadas con órbitas periódicas. Aconsejamos al lector interesado que acuda a las referencias que se citan al final del capítulo.

El papel de las Matemáticas en este ámbito se encuentra en los métodos propios del Análisis Asintótico, a través del empleo y deducción de la fórmula de Weyl en el contexto del Análisis Armónico, Análisis Funcional y Dinámica de Sistemas No Lineales.

Espectro de sistemas caóticos. Una vez que se ha evaluado el espectro de un sistema cuántico cuyo análogo clásico es caótico, hay importantes propiedades que se pueden deducir y que dan cuenta de propiedades físicas de relevancia. Una de las magnitudes que se pueden estudiar es la distribución de las autoenergías en la recta real, y en particular las propiedades estadísticas del espectro, sus fluctuaciones. Existe evidencia, aunque no una demostración rigurosa, de que si un sistema es caótico su espectro presenta fluctuaciones gaussianas, en acuerdo con tres conjuntos universales [16]. En Matemáticas existe un problema con fuertes analogías a éste.

Considérese la función ζ de Riemann:

$$\zeta(z) = \sum_{n=1}^{\infty} n^{-z} = \prod_p (1 - p^{-z})^{-1}, \operatorname{Re} z > 1, \quad (10)$$

y para otros valores de z se considera la continuación analítica. El producto en (10) es sobre todos los números primos p ; este producto se dice *de Euler*.

Esta función es cero para $z = -2n$, con $n = 1, 2, 3, \dots$. A este conjunto de ceros se les denomina *triviales*. Todos los restantes ceros de la función $\zeta(z)$ yacen en una banda dada por $0 < \operatorname{Re} z < 1$, y están simétricamente situados respecto a la línea $\operatorname{Re} z = 1/2$. Existe una conjetura, la *conjetura de Riemann*, que aventura que de hecho todos los ceros de $\zeta(z)$ están en $\operatorname{Re} z = 1/2$. Con la ayuda de los ordenadores esto parece ser cierto, ¡al menos para los primeros 2 billones de ceros! [16]. Como $\zeta(z^*) = \zeta^*(z)$, si z es un cero de la función de Riemann, también lo es z^* . Si se asume la hipótesis de Riemann, los ceros no triviales son de la forma $z_n = 1/2 + i\gamma_n$, con $\gamma_n \in \mathbb{R}$.

Partiendo de esta hipótesis el número de ceros de la función de Riemann $N(T)$, con $\gamma_n \in (0, T]$, está dado por

$$N(T) = \frac{T}{2\pi} \ln\left(\frac{T}{2\pi}\right) - \frac{T}{2\pi} + \dots, T \rightarrow \infty,$$

que representa el análogo a la ley de Weyl de un sistema cuántico, pero en este caso para el número de ceros de la función de Riemann. Si se analiza la distribución del espaciado entre ceros consecutivos, $s_n = \gamma_{n+1} - \gamma_n$, se encuentra que corresponden a la misma distribución que la de los espaciados de las autoenergías de un sistema físico denominado *unitario* (sistemas en los que hay una rotura de la simetría de inversión temporal).

En este punto es donde se encuentran problemas matemáticos formidables y problemas físicos sin que en principio tuviesen una relación aparente. Por ejemplo, demostrar la conjetura de Riemann equivaldría a encontrar un operador hermítico cuyos autovalores sean los ceros de la función de Riemann.

5.2. Teleportación. Hay otros aspectos de la mecánica cuántica que son atractivos y que gozan de gran actualidad. Vamos a centrarnos en el fenómeno conocido como *teleportación cuántica* [17], un término frecuente en las novelas de ciencia ficción, al menos hasta ahora.

A cada sistema cuántico le corresponde una función de ondas Ψ . En realidad, el estado de un sistema cuántico se puede representar como un vector $|\Psi\rangle$ perteneciente a un espacio de Hilbert \mathcal{H} . Consideremos ahora un sistema cuántico compuesto por dos subsistemas A y B. El sistema físico A tiene estados en el espacio de Hilbert \mathcal{H}_A , y el sistema B tiene estados en un espacio de Hilbert \mathcal{H}_B . En cada uno de estos espacios de Hilbert se considera una base ortonormal completa, de modo que en el espacio \mathcal{H}_A la base es $|i\rangle_A$, $i = 0, 1, 2, \dots$, y en el espacio \mathcal{H}_B la base es $|j\rangle_B$, $j = 0, 1, 2, \dots$. El espacio de Hilbert del sistema total \mathcal{H} se escribe

como el producto tensorial de los espacios de Hilbert de A y B, es decir, $\mathcal{H} = \mathcal{H}_A \otimes \mathcal{H}_B$, y en este espacio se tiene como base ortonormal completa a los estados $|\hat{i}\rangle_A \otimes |\hat{j}\rangle_B := |\hat{i}\rangle_A |\hat{j}\rangle_B$, $i, j = 0, 1, 2, \dots$.

Un estado del sistema total AB, $|\Psi_{AB}\rangle$, es una combinación lineal de los estados $|\hat{i}\rangle_A |\hat{j}\rangle_B$,

$$|\Psi_{AB}\rangle = \sum_{i,j} C_{ij} |\hat{i}\rangle_A |\hat{j}\rangle_B,$$

con $C_{ij} \in \mathbb{C}$ y $\sum_{i,j} |C_{ij}|^2 = 1$.

Un conjunto especial de estados del sistema total es aquel formado por estados que son el producto de estados de A y estados de B, es decir, si $|\Psi_A\rangle = \sum_i C_i^{(A)} |\hat{i}\rangle_A$ y $|\Psi_B\rangle = \sum_i C_i^{(B)} |\hat{i}\rangle_B$ se tiene un estado

$$|\Psi_{AB}\rangle = |\Psi_A\rangle |\Psi_B\rangle = \left(\sum_i C_i^{(A)} |\hat{i}\rangle_A \right) \left(\sum_j C_j^{(B)} |\hat{j}\rangle_B \right). \quad (11)$$

Es claro que, en general, cualquier estado del sistema total no tiene por qué ser de la forma anterior. Un ejemplo sería el estado

$$|\Psi_{AB}\rangle = 2^{-1/2} (|0\rangle_A |0\rangle_B + |1\rangle_A |1\rangle_B), \quad (12)$$

que no puede escribirse como un estado producto de un estado en \mathcal{H}_A y otro en \mathcal{H}_B . Un estado de estas características se denomina *enmarañado*, que viene de la palabra inglesa *entanglement*, término acuñado por Schrödinger (1935). Un estado es factorizable como producto de la forma (11) si $C_{ij} = C_i^{(A)} C_j^{(B)}$.

Con esta breve introducción vamos a considerar que los subsistemas A y B (que pueden estar a distancia uno del otro) comparten un estado enmarañado $|\Psi_{AB}\rangle$ dado por (12) y que escribimos como

$$|\Psi_{AB}\rangle := 2^{-1/2} (|00\rangle + |11\rangle).$$

Supóngase además que A genera un estado $|\Phi\rangle = a|0\rangle + b|1\rangle$ y desea transmitir esa estructura a B. Vamos a ver un protocolo que hace precisamente eso. Para ello A forma el estado producto de tres partículas

$$|\Phi_{AB}\rangle = 2^{-1/2} (a|0\rangle + b|1\rangle) (|00\rangle + |11\rangle).$$

En el espacio del subsistema A se puede introducir una base formada por los siguientes vectores:

$$|\phi^+\rangle = 2^{-1/2}(|00\rangle + |11\rangle)$$

$$|\phi^-\rangle = 2^{-1/2}(|00\rangle - |11\rangle)$$

$$|\psi^+\rangle = 2^{-1/2}(|01\rangle + |10\rangle)$$

$$|\psi^-\rangle = 2^{-1/2}(|01\rangle - |10\rangle)$$

En dicha base el estado se escribe como

$$|\Phi_{AB}\rangle = \frac{1}{2}(|\phi^+\rangle(a|0\rangle + b|1\rangle) + |\phi^-\rangle(a|0\rangle - b|1\rangle) + |\psi^-\rangle(a|1\rangle - b|0\rangle) + |\psi^+\rangle(a|1\rangle + b|0\rangle).$$

Esta base que se ha introducido se llama *base de Bell* en honor a John Bell, un conocido físico que se dedicó a estudiar los fundamentos de la mecánica cuántica. Se debe resaltar que no ha habido proceso físico alguno; sólo hemos escrito el estado de una manera más apropiada.

Ahora A realiza una medida que proyecta el resultado en alguno de los cuatro estados disponibles en su subsistema, es decir, obtendrá de su medida uno de los siguientes estados: $\{|\phi^+\rangle, |\phi^-\rangle, |\psi^+\rangle, |\psi^-\rangle\}$. Como consecuencia de dicha medida el estado final *global* será uno de entre los cuatro siguientes (con un 25% de probabilidad cada uno), en acuerdo con el resultado de la medida de A:

$$|\phi^+\rangle(a|0\rangle + b|1\rangle)$$

$$|\phi^-\rangle(a|0\rangle - b|1\rangle)$$

$$|\psi^-\rangle(a|1\rangle - b|0\rangle)$$

$$|\psi^+\rangle(a|1\rangle + b|0\rangle)$$

Por supuesto, A sabe al medir cuál es su resultado y se lo comunica a B mediante un correo electrónico, llamando por teléfono o anunciándolo en la C+, cualquier medio vale. Nótese que esa información es clásica y que la cantidad de información contenida en dicha comunicación es, acorde a la fórmula de Shannon (1948) [26], de dos bits. Con esta información ahora B sabría qué hacer para obtener el estado $|\phi\rangle$ que A quería comunicarle. Veamos caso por caso.

Si el resultado de la medida de A es $|\phi^+\rangle$, B no tendría nada que hacer, puesto que la parte del estado global que está en su subsistema es precisamente $|\phi\rangle$. Si el resultado de la medida de A es el estado $|\phi^-\rangle$, B debería aplicar una medida que correspondiese a la matriz

$$\begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & -1 \end{pmatrix}.$$

En el caso de que el resultado de la medida fuese $|\psi^+\rangle$, B tendría que aplicar una medida correspondiente a la matriz

$$\begin{pmatrix} 0 & 1 \\ 1 & 0 \end{pmatrix},$$

y, por último, si la medida de A tuvo como resultado el estado $|\psi^-\rangle$, B aplicaría la medida

$$\begin{pmatrix} 0 & 1 \\ -1 & 0 \end{pmatrix}.$$

Queremos insistir en que lo que se transmite es la estructura del estado; la materia y energía ya la comparten A y B (son el mismo sistema) desde el principio, ya que el estado inicial estaba enmarañado. Nótese también que al final del protocolo ya A y B no comparten ningún estado: la transferencia ha destruido el enmarañamiento que había entre ambos.

En este ejemplo vemos que las Matemáticas son muy sencillas y nos conducen a la predicción del fenómeno de teleportación. Un poco de álgebra lineal es suficiente para entender todas las operaciones efectuadas. Deberíamos preguntarnos ahora por el desarrollo experimental que conduce a la comprobación de lo expresado por las fórmulas anteriores. A día de hoy existe un buen número de experimentos que confirman el fenómeno de teleportación cuántica. El último se puede consultar en [15].

Agradecimientos

Agradezco a Isabel Marrero su cordial invitación al curso *Sociedad, Ciencia, Tecnología y Matemáticas 2003*. También agradezco a Francisco Mauricio Domínguez, Antonia Ruiz García, Eva Martín Fierro e Inés de Vega Rodrigo sus comentarios críticos sobre el texto.

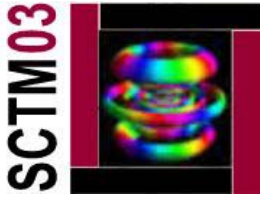
Este trabajo ha sido financiado por el Ministerio de Ciencia y Tecnología (BFM2001-3349), el Gobierno Autónomo de Canarias (PI2002/009) y la Unión Europea (CERION II).

Bibliografía

- [1] D. Alonso: *Semiclassical Quantization of Classically Chaotic Systems*. Tesis Doctoral, Universidad Libre de Bruselas, 1995.
- [2] D. Alonso: Escape dynamics of photons from black-holes. *En preparación* (2003).
- [3] V.I. Arnold, A. Avez: *Ergodic Problems of Classical Mechanics*. W.A. Benjamin, 1968.
- [4] N.L. Balasz, A. Voros: *Phys. Rep.* **143**, 109 (1986).
- [5] A. Bohm: *Quantum Mechanics: Foundations and Applications (3ª edición)*. Springer, 1994.
- [6] R.P. Feynman: *Rev. Mod. Phys.* **20**, 367 (1948).
- [7] P. Gaspard: *Chaos, Scattering and Statistical Mechanics*. Cambridge University Press, 1998.
- [8] P. Gaspard, D. Alonso: *Phys. Rev. A* **45**, 8383 (1992).
- [9] P. Gaspard, D. Alonso, I. Bughardt: *Adv. Chem. Phys.* **90**, 105 (1995).
- [10] M.C. Gutzwiller: *Chaos in Classical and Quantum Mechanics*. Springer, 1990.

-
- [11] L.D. Landau, E. Lifshitz: *Mecánica*. Reverté, 1985.
- [12] L.D. Landau, E. Lifshitz: *Statistical Physics*. Butterworth-Heinemann, 1980.
- [13] G. Ludwig: *Wave Mechanics*. Pergamon Press, 1968.
- [14] B.O. Koopman: *Proc. Natl. Acad. Sci.* **17**, 315 (1931).
- [15] I. Marcikic, H. de Riedmatten, W. Tittel, H. Zbinden, N. Gisin: Long-distance teleportation of qubit at telecommunication wavelengths. *Nature* **421**, 509 (2003).
- [16] M.L. Mehta: *Random Matrices*. Academic Press, 1991.
- [17] M.A. Nielsen, I.L. Chuang: *Quantum Computation and Quantum Information*. Cambridge University Press, 2000.
- [18] M. Pollicot: *Invent. Math.* **81**, 413 (1986).
- [19] M. Pollicot: *Invent. Math.* **85**, 147 (1986).
- [20] M. Reed, B. Simon: *Methods of Modern Mathematical Physics: I, Functional Analysis*. Academic Press, 1980.
- [21] L. Reichl: *The Transition to Chaos: In Conservative Classical Systems: Quantum Manifestations*. Springer, 1992.
- [22] D. Ruelle: *Phys. Rev. Lett.* **56**, 405 (1986).
- [23] E. Schrödinger: *Annalen der Physik* **79**, 361 (1926).
- [24] E. Schrödinger: *Annalen der Physik* **79**, 489 (1926).
- [25] A. Selberg: *J. Ind. Math. Soc.* **20**, 47 (1956).
- [26] C.E. Shannon, W. Weaver: *The mathematical theory of communication*. The University of Illinois Press, 1949.
- [27] A. Terras: *Harmonic Analysis on Symmetric Spaces and Applications, Vols. I, II*. Springer, 1985.
- [28] J. Von Neumann: *Proc. Natl. Acad. Sci.* **18**, 70 (1932).

Mecánica Cuántica: ¿Intuición o Matemáticas?



Rafael Sala Mayato

Profesor Titular de Física Aplicada
Departamento de Física Fundamental II
Universidad de La Laguna

Resumen

La mecánica cuántica es, sin lugar a dudas, la principal teoría física del siglo XX. Un buen número de campos de la física moderna, tales como la física atómica y molecular, el estado sólido y la “ciencia de materiales”, la física nuclear, la física de partículas, o la física del láser, son, en definitiva, aplicaciones de la mecánica cuántica. La teoría cuántica subyace, además, en la explicación microscópica de todos los fenómenos químicos y biológicos, y es la base de gran parte de la tecnología más avanzada.

Desde el punto de vista matemático sus aspectos formales han sido siempre de gran interés. El papel que han desempeñado las matemáticas en su proceso de aparición y posterior desarrollo ha sido crucial. Presentamos aquí un breve resumen de las herramientas matemáticas básicas usadas en la mecánica cuántica. No se hará hincapié tanto en sus aspectos más formales, sino en su relación con la física del mundo que trata de explicar.

1. Introducción

Como muchas teorías físicas, la mecánica cuántica surge por mera necesidad: la necesidad de explicar determinados fenómenos que la física clásica era incapaz de describir correctamente.

Hasta finales del siglo XIX, las teorías existentes proporcionaban explicaciones satisfactorias, confirmadas por los experimentos, de casi la totalidad de los fenómenos observados hasta entonces. Las distintas ramas de la física poseían un marco teórico general y coherente que distinguía dos clases de objetos diferentes en el universo: la *materia* y las *radiaciones*. La materia se considera compuesta de partículas perfectamente localizables que obedecen las leyes de Newton; el estado de cada partícula se determina en cada instante de tiempo t por su posición y su velocidad (o momento lineal), es decir, por seis variables dinámicas. Las radiaciones obedecen las leyes del electromagnetismo de Maxwell, siendo sus variables dinámicas las componentes de los campos eléctrico y magnético en cada punto del espacio. Además, presentan un comportamiento ondulatorio, de manera que su localización espacial es extensa.

En 1900 Planck da el paso decisivo en el nacimiento de la teoría cuántica. El espectro de emisión de radiación por determinados cuerpos en equilibrio térmico era uno de esos experimentos que no encontraba explicación en el marco teórico existente. En su trabajo, Planck hace uso de argumentos termodinámicos y de una revolucionaria hipótesis: los átomos que constituyen las paredes del cuerpo interactúan, intercambiando energía, con la radiación presente no de forma continua, sino de forma discreta, “a saltos”, en cantidades proporcionales a una cierta constante h que, de ahí en adelante, será conocida como *constante de Planck*.

A partir de ese momento, la cantidad de experimentos, artículos y discusiones que años más tarde llevarían al nacimiento de la teoría cuántica resulta asombroso. El papel que las matemáticas desempeñan en este proceso será crucial: el flujo de ideas en el surgimiento de la teoría cuántica matricial y en la interpretación probabilística de la función de onda por parte de Born demuestran la primacía de las herramientas matemáticas por encima de cualquier interpretación intuitiva acerca de qué ideas fundamentales podían subyacer debajo de aquel entramado de resultados experimentales. Esas reglas matemáticas eran desarrolladas y aplicadas, en un principio, sin una interpretación clara de su significado. Fue en la eficacia de dichas reglas, y no en sus posibles interpretaciones, en la que se apoyó la comunidad científica para llegar a un acuerdo acerca de lo que allí sucedía.

El aparato matemático (ecuaciones, métodos de solución y aproximación) tuvieron su propio momento, mientras que las ideas filosóficas y de interpretación se fueron acomodando a posteriori. El hecho de que el marco teórico matemático tenga autonomía permite a los científicos teorizar sin necesidad de adoptar una interpretación determinada. El físico inglés Charles Darwin escribió a Niels Bohr refiriéndose a la teoría cuántica: “Considero parte de mi doctrina que los detalles filosóficos no son muy importantes”. Este convencimiento acerca de la primacía de las matemáticas fue especialmente fuerte en Göttingen, y fue la fuente de inspiración de Born y Heisenberg en la búsqueda de una nueva teoría cuántica. No en balde el lema de Born era “Las matemáticas *saben* más que nuestra intuición”.

2. Fundamentos matemáticos de la mecánica cuántica

No vamos a presentar aquí un estudio exhaustivo de los fundamentos matemáticos de la mecánica cuántica. Estudios profundos y rigurosos sobre la caracterización y geometría de los espacios de Hilbert, las variedades lineales cerradas, operadores lineales acotados, operadores compactos, descomposición espectral, etc. pueden encontrarse en [1, 2]. Nuestra filosofía será la de simplificar la presentación lo más posible, poniendo el énfasis en la relación entre los conceptos abstractos matemáticos y la física que tratamos de explorar. La mejor forma de entender esta relación es a través de los postulados de la mecánica cuántica.

Postulados de la mecánica cuántica. Aquí se explicarán los postulados o axiomas en los que se basa la formulación estándar de la mecánica cuántica, algunas de sus peculiaridades desde el punto de vista matemático y, sobre todo, su conexión con la realidad física que describen.

Postulado I: A un tiempo fijo t_0 , el estado de un sistema físico está definido por un vector $|\psi(t_0)\rangle$ perteneciente al espacio de los estados \mathcal{E} .

\mathcal{E} tiene estructura de espacio de Hilbert.

Postulado II: Cualquier magnitud física medible \mathcal{A} está descrita por un operador \hat{A} actuando en \mathcal{E} ; este operador es un observable.

Postulado III: Los únicos resultados posibles en la medida de una magnitud física \mathcal{A} son los valores propios asociados al correspondiente observable \hat{A} .

Decimos que el ket $|\psi\rangle$ es un vector propio o autovector del operador \hat{A} si

$$\hat{A}|\psi\rangle = a|\psi\rangle$$

En general esta ecuación posee soluciones sólo para ciertos valores a llamados *valores propios* o *autovalores* del operador \hat{A} . Al conjunto de todos los valores propios se le denomina *espectro* de \hat{A} .

Postulado IV: Cuando la magnitud física \mathcal{A} es medida sobre un sistema en el estado *normalizado* $|\psi\rangle$, la probabilidad $\mathcal{P}(a_n)$ de obtener el valor propio a_n del correspondiente observable \hat{A} es

$$\mathcal{P}(a_n) = \sum_{i=1}^{g_n} |\langle u_n^i | \psi \rangle|^2$$

donde g_n es el grado de degeneración de a_n y $\{|u_n^i\rangle\}$ ($i=1,2,\dots,g_n$) es un conjunto de vectores ortonormales que forman una base en el subespacio \mathcal{E}_n asociado con el valor propio a_n de \hat{A} .

Postulado V: Si la medida de la magnitud física \mathcal{A} sobre el sistema en el estado $|\psi\rangle$ da como resultado el valor propio a_n , el estado del sistema inmediatamente después de la medida es la proyección normalizada

$$|\psi'\rangle = \frac{\hat{P}_n |\psi\rangle}{\sqrt{\langle \psi | \hat{P}_n | \psi \rangle}}$$

del estado $|\psi\rangle$ sobre el subespacio asociado a a_n .

Postulado VI: La evolución temporal del vector de estado $|\psi(t)\rangle$ está gobernada por la ecuación de Schrödinger:

$$i\hbar \frac{d}{dt} |\psi(t)\rangle = \hat{H}(t) |\psi(t)\rangle$$

donde $\hat{H}(t)$ es el observable asociado con la energía total del sistema.

3. Conclusiones

Las basaremos en esta cita del físico Niels Bohr:

La lección general acerca del papel que las matemáticas han desempeñado en la historia de la filosofía natural es el reconocimiento de que ninguna relación puede ser definida sin un cuadro lógico, y que cualquier desarreglo aparente con la descripción de los experimentos sólo puede ser eliminado mediante un ensanchamiento apropiado del marco conceptual.

Referencias

- [1] J. Von Neumann: *Mathematische Grundlagen der Quantenmechanik*. Springer Verlag, Berlin, 1932.
- [2] A. Galindo, P. Pascual: *Mecánica Cuántica*. Eudema Universidad, 1989.

Bibliografía

- M. Beller: *The Quantum Dialogue*. The University of Chicago Press.
- D. Bohm: *Quantum Theory*. Dover.
- R. Courant, D. Hilbert: *Methods of Mathematical Physics*. Wiley-Interscience.
- B. D'Spagnat: *Conceptual Foundations of Quantum Mechanics*. Benjamin.
- R.P. Feynman: *Lecturas de Física, Vol. III*. Addison-Wesley Iberoamericana.
- R.P. Feynman: *The Character of the Physical Law*. Modern Library.
- M. Jammer: *The Conceptual Development of Quantum Mechanics*. Princeton University Press.
- J.M. Jauch: *Foundations of Quantum Mechanics*. Addison-Wesley.
- R. Omnès: *The Interpretation of Quantum Mechanics*. Princeton University Press.

En Internet

- <http://phys.educ.ksu.edu>
Visual Quantum Mechanics
National Science Foundation (USA).
- <http://plato.stanford.edu/entries/qm>
Quantum Mechanics
Stanford Encyclopedia of Philosophy.
- http://www-gap.dcs.st-and.ac.uk/~history/HistTopics/The_Quantum_age_begins.html
A history of Quantum Mechanics
The MacTutor History of Mathematics archive.
- <http://www.chemistry.ohio-state.edu/betha/qm>
An introduction to Quantum Mechanics
Betha Chemistry Tutorial at The Ohio State University.

La Teoría de la Relatividad y las Teorías “Gauge”



Jesús González de Buitrago Díaz

Profesor Titular de Astronomía y Astrofísica del Departamento de Astrofísica de la Universidad de La Laguna
Investigador del Instituto de Astrofísica de Canarias

Resumen

En este artículo exponemos, en forma sucinta, las bases conceptuales de la Relatividad General y de las teorías “gauge”. En la forma más elemental posible, presentamos las Ecuaciones de Einstein del campo gravitatorio así como el desarrollo histórico inicial que, posteriormente, daría lugar a las modernas teorías “gauge” que describen las interacciones entre partículas elementales. También incluimos una breve introducción a los aspectos más esenciales de dichas teorías.

1. Ideas de base en la Relatividad General

Uno de los principios fundamentales en que se apoyan tanto la relatividad especial como la general es el llamado principio de invariancia de las leyes de la física respecto al sistema de coordenadas utilizado.

Pensemos en el papel de las coordenadas en la física. Todo el mundo sabe que, en coordenadas cartesianas, el movimiento de una partícula libre (por simplicidad en un plano) viene descrito por las elementales ecuaciones

$$\begin{aligned}\frac{d^2x}{dt^2} &= 0, \\ \frac{d^2y}{dt^2} &= 0.\end{aligned}\tag{1.1}$$

Integradas:

$$\begin{aligned}x &= x_0 + v_x t, \\ y &= y_0 + v_y t.\end{aligned}\tag{1.2}$$

Eliminando el tiempo

$$\begin{aligned}\frac{x - x_0}{v_x} &= t, \\ y &= y_0 + \frac{v_y}{v_x}(x - x_0).\end{aligned}$$

Esta última es de la forma $y = ax + b$, con $y' = a = v_y / v_x$ (que, por supuesto, corresponde a una línea recta).

En coordenadas cartesianas todo parece muy fácil; sin embargo, si adoptamos otras coordenadas como, por ejemplo, coordenadas polares:

$$\begin{aligned}x &= r \cos \theta \\y &= r \operatorname{sen} \theta,\end{aligned}\tag{1.3}$$

después de algunos cálculos encontramos:

$$\begin{aligned}\frac{d^2 r}{dt^2} - r \left(\frac{d\theta}{dt} \right)^2 &= 0, \\ \frac{d^2 \theta}{dt^2} + \frac{2}{r} \frac{dr}{dt} \frac{d\theta}{dt} &= 0.\end{aligned}\tag{1.4}$$

Resulta evidente que en polares las ecuaciones diferenciales que describen la trayectoria rectilínea de una partícula no resultan tan sencillas y transparentes como en cartesianas.

El ejemplo anterior parece contradecir, aunque solamente en apariencia, el principio claro y evidente que nos dice que las leyes de la física deben tener la misma forma en cualquier sistema de coordenadas. Parece que existe un sistema de coordenadas privilegiado (coordenadas cartesianas) en el que las ecuaciones de una partícula libre tienen una forma particularmente sencilla. Sin embargo, el hecho físico: *la trayectoria rectilínea de la partícula en ausencia de fuerzas se mantiene en ambos sistemas de coordenadas*.

En realidad, lo que ocurre es que estamos escribiendo las ecuaciones del movimiento de la partícula en una forma muy particular ligada a las coordenadas que estamos utilizando. El problema que planteamos ha sido resuelto hace mucho tiempo por los matemáticos. Existe un lenguaje en el que las ecuaciones pueden plantearse en una forma general válida en cualquier sistema de coordenadas: se trata del lenguaje tensorial. En éste, las ecuaciones del movimiento de la partícula resultan ser

$$\frac{d^2 x^a}{dt^2} + \Gamma_{bc}^a \frac{dx^b}{dt} \frac{dx^c}{dt} = 0.\tag{1.5}$$

Esta ecuación (llamada ecuación de las geodésicas) es válida en cualquier sistema de coordenadas (y en cualquier tipo de espacio sin que importe su dimensión). En el caso anterior, correspondiente a un plano, los índices toman los valores 1 y 2 y las coordenadas son r y θ (adoptamos el convenio de Einstein según el cuál un índice repetido implica sumar respecto a

todos sus valores posibles). El símbolo Γ_{bc}^a se denomina conexión afín o símbolo de Christoffel y está relacionado con las derivadas del tensor métrico:

$$\Gamma_{bc}^a = \frac{1}{2} g^{ad} \left(\frac{\partial g_{bd}}{\partial x^c} + \frac{\partial g_{cd}}{\partial x^b} - \frac{\partial g_{bc}}{\partial x^d} \right). \quad (1.6)$$

Para entender el significado del tensor métrico solamente hay que notar que en el espacio euclídeo ordinario de dos dimensiones con coordenadas (x^1, x^2) el elemento de arco tiene la forma

$$ds^2 = (dx^1)^2 + (dx^2)^2. \quad (1.7)$$

Se trata de un caso especial de la forma completamente general:

$$ds^2 = g_{ij} dx^i dx^j, \quad (1.8)$$

donde g_{ij} es el tensor métrico. En coordenadas polares tendríamos

$$ds^2 = dr^2 + r^2 d\theta^2, \quad (1.9)$$

con $g_{rr} = 1$, $g_{\theta\theta} = r^2$ (a partir de aquí resultan las ecuaciones (1.4) en coordenadas polares, calculando la conexión afín mediante las derivadas del tensor métrico). Cuando tomamos coordenadas cartesianas las derivadas son nulas y tenemos la forma sencilla dada por (1.1).

Hay que hacer notar que en el espacio euclídeo ordinario el hecho de encontrarnos con un tensor métrico en el que sus componentes difieren de la forma canónica es consecuencia de adoptar un sistema de coordenadas distinto al cartesiano. Siempre existe una transformación global que permite pasar a la forma canónica. En el caso anterior:

$$\begin{aligned} x &= r \cos \theta, \\ y &= r \sin \theta. \end{aligned} \quad (1.10)$$

Cuando el espacio no es euclídeo, ya no resulta posible encontrar una transformación de coordenadas en el que las componentes del tensor métrico se reduzcan a la unidad. Un ejemplo sencillo es la superficie de una esfera. El elemento de arco es

$$ds^2 = r^2 d\theta^2 + r^2 \sin^2 \theta d\phi^2. \quad (1.11)$$

Es esencial darse cuenta de que sobre cualquier superficie, en una región libre de singularidades, una porción suficientemente pequeña puede considerarse plana, y para un observador local todo ocurre como si se encontrara en un espacio euclídeo (esto nos parece a todos en la superficie de La Tierra, y es por ello que Euclídes inventó la geometría que lleva su nombre).

Las consideraciones que acabamos de hacer llevan a una interpretación geométrica de la gravitación:

- En un espacio no-euclídeo la distancia más corta entre dos puntos es una geodésica.
- Localmente las geodésicas son, con suficiente aproximación, líneas rectas.
- Para un observador en caída libre en un campo gravitatorio (por ejemplo: en el interior de un ascensor) éste parece no existir (tiene la sensación de encontrarse en reposo o en movimiento uniforme al impulsarse levemente presionando una de las paredes del ascensor)

Apoyándonos en las observaciones anteriores, parece natural concebir un campo gravitatorio como una manifestación de la curvatura del espacio-tiempo.

La verdad es que la frase anterior implica un gran salto cualitativo. La idea subyacente es que el espacio-tiempo de Minkowski de la relatividad especial tiene su representación física, a escala local, en el interior del ascensor en caída libre. Podemos decir que, localmente, la geometría del espacio-tiempo es de la forma

$$ds^2 = c^2 dt^2 - dx^2 - dy^2 - dz^2, \quad (1.12)$$

y las leyes de la física son las de la relatividad especial. Cuando el análisis local deja de ser válido (en una región del espacio-tiempo suficientemente grande y en presencia de un campo gravitatorio), el elemento de arco pasa a ser

$$ds^2 = g_{\alpha\beta} dx^\alpha dx^\beta. \quad (1.13)$$

Hemos averiguado algunas cosas importantes: si la distribución de materia es responsable de la geometría del espacio-tiempo, el tensor métrico debe jugar un papel relevante en la descripción del campo gravitatorio. Ya en el contexto de la teoría de Newton aparece la distribución de materia como fuente del campo en la ecuación de Poisson:

$$\nabla^2 \phi = -4\pi G \rho. \quad (1.14)$$

Esta ecuación no es siquiera Invariante-Lorentz y, además, olvida algo muy importante: en virtud de la equivalencia entre masa y energía, la energía asociada al propio campo gravitatorio debe actuar como fuente de sí misma, por lo que las ecuaciones del campo deben ser no lineales. Resumiendo un tanto las cosas, el razonamiento que lleva a las ecuaciones de Einstein es el siguiente: las fuentes del campo gravitatorio no son solamente las distribuciones de masas en reposo. Cualquier forma de energía (incluida la energía del campo electromagnético) contribuye al campo gravitatorio. En consecuencia, la densidad de masa que

aparece en la ecuación de Poisson debe ser sustituida por el tensor energía-momento $T^{\alpha\beta}$, que obedece a la ley de conservación

$$T^{\alpha\beta}_{;\beta} = 0. \quad (1.15)$$

En espacios no euclídeos, el objeto geométrico fundamental es el tensor de Riemann $R^{\alpha\beta\delta\gamma}$. El único tensor simétrico y con divergencia nula que podemos formar a partir del tensor de Riemann es el tensor de Einstein:

$$R^{\alpha\beta} - \frac{1}{2}g^{\alpha\beta}R, \quad (1.16)$$

donde $R^{\alpha\beta}$ es el tensor de Ricci y R el escalar de curvatura. Las ecuaciones de Einstein (ver [3]) resultan de igualar el tensor de Einstein con el tensor de energía-momento (salvo una constante de proporcionalidad):

$$R^{\alpha\beta} - \frac{1}{2}g^{\alpha\beta}R = \frac{8\pi G}{c^4}T^{\alpha\beta}, \quad (1.17)$$

siendo G la constante gravitatoria y c la velocidad de la luz.

2. En torno al origen de las teorías gauge

Cuando nos hacemos la pregunta: ¿cuál es el origen de las teorías físicas actuales (como el electromagnetismo o la relatividad general)?, a poco que reflexionemos nos damos cuenta de que la respuesta no es demasiado sencilla. En realidad, depende de con qué tipo de respuesta nos conformemos. Podemos adoptar una actitud pragmática, y quedarnos tranquilos afirmando que el electromagnetismo es una teoría que describe el comportamiento de las partículas cargadas en presencia de campos eléctricos y magnéticos, mediante las ecuaciones de Maxwell, y que su origen es puramente empírico. No obstante, las ecuaciones de Maxwell son lo suficientemente intrincadas como para no pensar en la existencia de un principio fundamental subyacente que las determine. Intentemos ahora ahondar en esta idea y analizar los principios fundamentales que sirven de base a las teorías físicas.

Empecemos analizando el alcance de la siguiente idea: invariancia de ecuaciones, con un contenido físico, frente a ciertos tipos de transformaciones.

El nivel más elemental en el que encontramos una primera invariancia lo constituyen las transformaciones de Galileo. Como es bien conocido, lo pasamos por alto.

El siguiente nivel es de mayor alcance; nos dice que las ecuaciones de la física deben ser invariantes bajo las transformaciones de Lorentz:

$$t = \gamma(t' - \frac{v}{c^2} x')$$

$$x = \gamma(x' - vt')$$

$$y = y'$$

$$z = z'$$

$$\gamma = \frac{1}{\sqrt{1 - \frac{v^2}{c^2}}}$$

(2.1) (2.2)

Como las transformaciones de Lorentz forman un grupo, decimos que las ecuaciones de la física deben ser invariantes bajo el grupo de Lorentz. Nótese que las transformaciones de Lorentz no determinan una teoría, sólo imponen la restricción de que las ecuaciones de cualquier teoría (formulable en el contexto del espacio-tiempo plano de Minkowski) resulten invariantes frente al grupo de Lorentz. Las ecuaciones de Maxwell, la ecuación de Klein-Gordon y la ecuación de Dirac verifican dicha propiedad.

En el siguiente nivel encontramos la Relatividad General. Sus ecuaciones satisfacen al principio de covariancia general, es decir, mantienen su forma bajo transformaciones arbitrarias de coordenadas.

Al igual que ocurre con las ecuaciones de Maxwell, las ecuaciones de Einstein no pueden deducirse de un principio fundamental (al menos no conocemos dicho principio). Sin embargo, una vez que concluimos que un campo gravitatorio produce (o equivale) a un espacio-tiempo curvo, las ecuaciones de Einstein son el resultado de una serie de razonamientos de tipo físico.

El comienzo de las teorías gauge puede fijarse en el 1 de marzo de 1918. En una carta dirigida a Einstein, el matemático y físico alemán Hermann Weyl escribe:

Dieser Tage ist es mir, wie ich glaube, gelungen, Elektrizität und Gravitation aus einer gemeinsamen Quelle herzuleiten. Es ergibt sich ein völlig bestimmtes Wirkungs-Prinzip, das im elektrizitätsfreien Feld auf Ihre Gravitationsgleichungen führt, gravitationfreien dagegen Gleichungen ergibt, die in erster Annäherung mit den Maxwellschen übereinstimmen. Im allgemeinsten Fall werden diese Gl. allerdings 4. Ordnung. Darf ich Ihnen, wenn ich's ausgearbeitet habe, das Manuskript (etwa 19 Seiten) zuschicken, dass Sie's vielleicht in der Berliner Akademie vorlegen?

[Durante estos días, creo que he conseguido obtener la gravitación y el electromagnetismo a partir de una misma fuente. Resulta un principio de acción perfectamente determinado que, en ausencia de campos electromagnéticos, conduce a sus ecuaciones gravitatorias. Por el contrario, en ausencia de gravitación aparecen ecuaciones que, en primera aproximación, coinciden con las de Maxwell. Sin embargo, en el caso general, las ecuaciones resultan de cuarto orden. ¿Podría enviarle el manuscrito (unas 19 páginas) para que usted, tal vez, las presentase en la Academia de Berlin?]

De la primera impresión que produjo a Einstein el trabajo de Weyl da idea su inmediata respuesta:

Ihre Abhandlung ist gekommen. Es ist ein Genie-Streich ersten Ranges. Allerdings war ich bisher nicht imstande, meinen Masstab-Einwand zu erledigen. Darüber ein andermal ausführlicher.

[Su manuscrito ha llegado. Es un golpe de genio de primer orden. Sin embargo, hasta ahora no he conseguido resolver mi objeción con la barra de medida. Sobre esto, y con más detalle, en otra ocasión.]

A pesar del elogio, ya en esta primera respuesta, aparece, aunque veladamente, la objeción que acabaría invalidando la teoría de Weyl. En cualquier caso, bien puede decirse que nunca una teoría equivocada ha dado resultados tan fecundos.

3. Generalización de Weyl de la geometría de Riemann

Existe una propiedad fundamental que caracteriza la geometría de Riemann. Supongamos que tenemos un vector localizado en algún punto del espacio y que le sometemos a un pequeño desplazamiento procurando mantenerlo paralelo a sí mismo lo mejor que podamos. Supongamos que continuamos desplazándolo siguiendo una curva cerrada que acaba en el punto original. Si el espacio es curvo, nos encontramos con que el vector, en general, apunta en una dirección distinta de la inicial.

Podemos enunciar en forma matemática la propiedad anterior diciendo que cuando desplazamos paralelamente un vector V a lo largo de una curva de parámetro t una distancia infinitesimal las componentes de V cambian, de forma que dicho cambio resulta ser

$$\frac{dV^\alpha}{dt} = -\Gamma^\alpha_{\beta\gamma} \frac{dx^\beta}{dt} V^\gamma, \quad (2.3)$$

o, lo que es equivalente:

$$dV^\alpha = -\Gamma^\alpha_{\beta\gamma} dx^\beta V^\gamma. \quad (2.4)$$

Notemos que el cambio en las componentes resulta ser proporcional a las propias componentes y a las del desplazamiento.

La expresión anterior, junto con la que define el cuadrado del elemento de arco mediante el tensor métrico:

$$ds^2 = g_{\alpha\beta} dx^\alpha dx^\beta, \quad (2.5)$$

constituyen lo más esencial de la geometría de Riemann.

La generalización sugerida por Weyl [5, 6] consiste en proponer que no solamente cambian las componentes cuando movemos un vector a lo largo de una curva, sino también su longitud.

Supongamos que trasladamos paralelamente el vector V desde el punto P a un punto próximo P' (parámetro de la curva λ). La longitud del vector, en cualquier punto, viene dada por

$$L = \sqrt{g_{\alpha\beta}V^\alpha V^\beta}. \quad (2.6)$$

Seguindo a Weyl asumimos, de forma axiomática, que el cambio en L es proporcional a la propia longitud L :

$$\frac{dL}{d\lambda} = -L \frac{d\varphi}{d\lambda}, \quad (2.7)$$

siendo φ una cierta función de λ , independiente de L , tal que

$$d\varphi = \phi_\alpha dx^\alpha. \quad (2.8)$$

Es decir:

$$\frac{d\varphi}{d\lambda} = \phi_\alpha \frac{dx^\alpha}{d\lambda}. \quad (2.9)$$

En la base de la teoría general de la relatividad tenemos el principio de covariancia general, el cual requiere que las ecuaciones resulten invariantes frente a cualquier cambio de coordenadas. Weyl pensó que al incorporar a la geometría de Riemann la posibilidad de cambio en la longitud de un vector resultaba también necesario introducir un nuevo principio, al cual llamó "Eich-Invarianz Prinzip" (Principio de invariancia de calibración o invariancia gauge) – aquí aparece por primera vez la palabra clave de lo que sería una de las ideas más originales y fructíferas del siglo –, y exigir que las ecuaciones sean invariantes frente a cambios locales en la calibración. En forma matemática:

$$\tilde{g}_{\mu\nu} = f(x)g_{\mu\nu}, \quad (2.10)$$

(a este tipo de transformaciones se les denomina "conformes", y también a dos espacios cuyas métricas están relacionadas por (2.10)), siendo $f(x)$ una función cualquiera de la coordenadas x , que, por conveniencia, vamos a escribir en forma exponencial:

$$\tilde{g}_{\mu\nu} = e^{2\chi(x)} g_{\mu\nu}, \quad (2.11)$$

con lo que el elemento de arco se transforma de acuerdo con

$$\begin{aligned} d\tilde{s}^2 &= \tilde{g}_{\mu\nu} dx^\mu dx^\nu = e^{2\chi} g_{\mu\nu} dx^\mu dx^\nu = e^{2\chi} ds^2, \\ d\tilde{s} &= e^\chi \sqrt{g_{\mu\nu} dx^\mu dx^\nu}, \\ d\tilde{s} &= e^\chi ds. \end{aligned} \quad (2.12)$$

(Nótese que no se transforman las coordenadas, sino la escala de medida). La ecuación anterior aplicada a la longitud del vector V conduce a:

$$\tilde{L} = \sqrt{\tilde{g}_{\alpha\beta} V^\alpha V^\beta} = \sqrt{e^{2\chi} g_{\alpha\beta} V^\alpha V^\beta} = e^\chi L. \quad (2.13)$$

Partiendo de la ecuación (2.8) y posteriores, obtenemos las siguientes conclusiones:

$$\frac{d\tilde{L}}{dt} = -\tilde{L} \frac{d\tilde{\phi}}{dt} = -\tilde{L} \tilde{\phi}_\alpha \frac{dx^\alpha}{dt} = -L e^\chi \tilde{\phi}_\alpha \frac{dx^\alpha}{dt}. \quad (2.14)$$

Por otro lado,

$$\begin{aligned} \frac{d\tilde{L}}{dt} &= \frac{d}{dt}(e^\chi L) = e^\chi \left(\frac{d\chi}{dt} L - L \frac{d\phi}{dt} \right) = e^\chi \left(\frac{d\chi}{dt} L - L \phi_\alpha \frac{dx^\alpha}{dt} \right) = \\ &= e^\chi L \frac{dx^\alpha}{dt} (\chi_{,\alpha} - \phi_\alpha). \end{aligned}$$

Igualando (2.14) y esta última expresión:

$$\tilde{\phi}_\alpha = \phi_\alpha - \chi_{,\alpha}. \quad (2.15)$$

Supongamos ahora que movemos el vector desde el punto P hasta el punto P' situado, en esta ocasión, a una distancia finita. De las ecuaciones (2.7) y (2.8):

$$dL = -L \phi_\alpha dx^\alpha.$$

Integrando:

$$L_{P'} = L_P \exp\left(-\int_P^{P'} \phi_\alpha dx^\alpha\right). \quad (2.16)$$

La condición para que el cambio en la longitud resulte independiente del camino es:

$$\phi_\alpha dx^\alpha = df.$$

En consecuencia,

$$L_{P'} = L_P \left(e^{\int_P^{P'} \phi_\alpha dx^\alpha} - e^{\int_P^{P'} \phi_\alpha dx^\alpha} \right). \quad (2.17)$$

Este es un caso particular; en general, la variación dependerá del camino.

Veamos ahora las implicaciones que resultan cuando la variación es independiente del camino.

Si df es una diferencial exacta

$$\frac{\partial f}{\partial x^\alpha} = \phi_\alpha,$$

y dado que

$$\frac{\partial^2 f}{\partial x^\alpha \partial x^\beta} = \frac{\partial^2 f}{\partial x^\beta \partial x^\alpha},$$

tenemos

$$\frac{\partial \phi_\alpha}{\partial x^\beta} - \frac{\partial \phi_\beta}{\partial x^\alpha} = 0.$$

Introduciendo el tensor de segundo orden, antisimétrico, $F_{\alpha\beta}$, la ecuación anterior equivale a escribir:

$$F_{\alpha\beta} \equiv \phi_{\alpha,\beta} - \phi_{\beta,\alpha} = 0. \quad (2.18)$$

Cuando la variación no es independiente del camino, el tensor de segundo orden definido por (2.18) es, en general, distinto de cero.

En vista del resultado anterior, parece que la generalización de la geometría de Riemann propuesta por Weyl conduce de manera natural a los potenciales del campo electromagnético y al tensor \mathbf{F} (en función de los potenciales). Además, encontramos una

conocida propiedad esencial del campo electromagnético: cuando efectuamos un cambio de calibración, los potenciales cambian de acuerdo con (2.15), dejando invariante $F_{\alpha\beta}$.

Poco después de su nacimiento, la teoría de Weyl fue invalidada por Einstein apoyándose en argumentos de tipo físico que, por razones de espacio, omitiremos aquí (ver [4]). Sin embargo, en 1927, F. London [2] propuso que, en lugar de las transformaciones

$$g_{ij} \rightarrow e^{2\chi(x)}g_{ij},$$

se considerasen transformaciones locales de fase

$$\psi(x) \rightarrow e^{i\chi(x)}\psi(x), \tag{2.19}$$

aplicadas a la función de onda de una partícula. Como vamos a ver, este cambio de punto de vista (que fue aceptado inmediatamente por Weyl) tuvo consecuencias trascendentales.

La densidad lagrangiana que conduce a la ecuación de Dirac para una partícula libre es [1]:

$$\mathcal{L} = i\bar{\psi}\gamma^\mu\partial_\mu\psi - m\bar{\psi}\psi. \tag{2.20}$$

La ecuación anterior resulta invariante frente a cambios globales de fase de la forma

$$\begin{aligned} \psi &\rightarrow e^{i\varphi}\psi \\ \bar{\psi} &\rightarrow e^{-i\varphi}\bar{\psi} \end{aligned} \tag{2.21}$$

con $\varphi = cte$. Además, este cambio no afecta a la distribución de probabilidad:

$$\rho = \bar{\psi}\gamma^0\psi = (\psi^\dagger\gamma^0)\gamma^0\psi = \psi^\dagger\psi. \tag{2.22}$$

Si φ no es constante: $\varphi=\varphi(x)$, la distribución de probabilidad no resulta afectada. Por el contrario, es fácil comprobar que la densidad lagrangiana se ve alterada por el cambio local de fase, apareciendo un término adicional:

$$-\bar{\psi}\gamma^\mu(\partial_\mu\varphi)\psi.$$

Si buscamos una lagrangiana invariante frente a cambios locales de fase, encontramos que al añadir un término

$$\mathcal{L}_{\mathcal{I}} = q(\bar{\psi}\gamma^\mu\psi)A_\mu, \tag{2.23}$$

junto con la condición simultánea al cambio de fase:

$$A_\mu \rightarrow A_\mu + \frac{1}{q} \partial_\mu \varphi, \quad (2.24)$$

aparece una densidad lagrangiana

$$\mathcal{L} + \mathcal{L}_{\mathcal{I}} = i\bar{\psi}\gamma^\mu \partial_\mu \psi + q\bar{\psi}\gamma^\mu \psi A_\mu - m\bar{\psi}\psi, \quad (2.25)$$

que resulta invariante frente a las transformaciones dadas por (2.21) con el factor de fase $\varphi = \varphi(x)$ dependiente de la posición. Es importante hacer notar que para mantener la invariancia bajo cambios locales de fase hemos tenido que introducir un nuevo campo vectorial A_μ , que puede identificarse con el campo electromagnético.

El término de interacción puede escribirse en la forma

$$\mathcal{L}_{\mathcal{I}} = q\bar{\psi}\gamma^\mu \psi A_\mu = J^\mu A_\mu. \quad (2.26)$$

Recordando la expresión para la densidad de corriente en la teoría de Dirac:

$$J^\mu = q\bar{\psi}\gamma^\mu \psi, \quad (2.27)$$

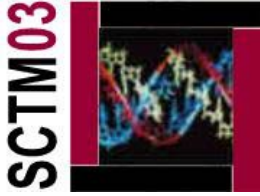
vemos, en la expresión (2.26), que el principio de invariancia gauge, en su nuevo contexto, nos ha proporcionado de manera natural el término de interacción carga-campo. Conceptualmente, es un resultado muy importante puesto que en la teoría clásica tenía que ser introducido a priori. Un corolario de no menos importancia es que podemos, a partir del resultado anterior, obtener la fuerza de Lorentz (recordemos que en electrodinámica clásica la ecuación de la fuerza de Lorentz hay que postularla).

Las ideas que hemos intentado esbozar constituyen el punto de partida de las teorías gauge actuales.

Bibliografía

- [1] I.J.R. Aitchison, A.J.G. Hey: *Gauge Theories in Particle Physics*. Adam Hilger, 1989.
- [2] F. London: Quantenmechanische Deutung der Theorie von Weyl. *Z. Phys.* **42** (1927), 375-389.
- [3] C.W. Misner, K.S. Thorne, J.A. Wheeler: *Gravitation*. Freeman & Company, 1973.
- [4] W. Pauli: *Theory of Relativity*. Dover, 1981.
- [5] H. Weyl: Zur Gravitationstheorie. *Ann. Phys.* **54** (1917), 117-145.
- [6] H. Weyl: Gravitation und Elektrizität. *Sitz. Preuss. Akad. Wiss.* (1918), 465-480.

Modelización matemática y optimización de bioprocesos: Métodos y aplicaciones



Néstor V. Torres Darias

Profesor Titular de Bioquímica y Biología Molecular
Departamento de Bioquímica y Biología Molecular
Universidad de La Laguna

1. Introducción: El papel de los modelos matemáticos en las biociencias

El objetivo de cualquier disciplina científica es la comprensión y el control del comportamiento de los sistemas objeto de estudio en términos de sus elementos constituyentes. Esta comprensión implica *mucho más que la mera descripción fenomenológica de las estructuras o los comportamientos*. En el caso de los sistemas biológicos, este objetivo es particularmente ambicioso y por ello difícil, dada la enorme complejidad estructural y de relaciones que éstos presentan.

Así planteado un proyecto de investigación científica constará necesariamente de dos etapas. La primera fase, etapa reduccionista, estará dirigida a la identificación y estudio individualizado de las estructuras constituyentes. A esta fase le debe seguir la etapa integradora, en la cual la información acumulada sobre esos elementos se integra en descripciones cuantitativas que nos describen el sistema y permiten no sólo comprender sino también controlar dicho sistema. La Historia de la Biología y la de las muchas subdisciplinas que comprende (entre las que no son excepción la Bioquímica, la Biomedicina y la Biotecnología) ha consistido básicamente en el desarrollo de la fase reduccionista. El desarrollo de esta fase previa se reveló desde el primer momento como una herramienta muy eficaz, y así lo prueba el progreso experimentado en los últimos cien años por la biociencias. Pero este desarrollo empieza a ser mucho más lento (cuando no a estancarse) en muchos ámbitos, lo que no es sino una manifestación de la aproximación reduccionista. Y, efectivamente, muy pronto resultó evidente que sólo el conocimiento de las propiedades individuales de los sistemas biológicos (enzimas, proteínas y ácidos nucleicos) *no bastaba* para comprender el comportamiento del conjunto, sino que se precisaba atender la etapa reconstruccionista, integradora del proyecto científico.

Hasta hace muy poco tiempo la integración de información en modelos comprensivos ha estado seriamente limitada por dos hechos, a saber: la falta de información detallada sobre los elementos constitutivos y la escasa disponibilidad de herramientas de cálculo suficientemente potentes, necesarias éstas para la integración y cuantificación del comportamiento de los sistemas. Sin embargo, en su mayor parte estas limitaciones han desaparecido en los últimos años. En algunas áreas de investigación (Bioquímica, Biotecnología o numerosas disciplinas biomédicas) la acumulación de datos sobre las bases moleculares de los sistemas ha experimentado un gran crecimiento. Esta disponibilidad de información unida a la ubicuidad y potencia de los ordenadores ha puesto de manifiesto que se dan las condiciones necesarias para acometer la fase integradora de la empresa científica. Es en este punto en el que un viejo conocido de la comunidad científica, el modelo matemático, adquiere un protagonismo sin precedentes en la Historia de la Biología. El modelo matemático es el único que permite una representación cuantitativa, precisa y absolutamente libre de interpretaciones subjetivas de la

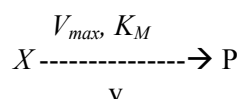
realidad. Por otra parte, la elaboración de un modelo fuerza a la organización y correcta ordenación de datos e ideas sobre los sistemas objeto de estudio. Finalmente, los modelos permiten predecir la evolución y dinámica de los sistemas frente a perturbaciones o condiciones ambientales cambiantes; es decir, podemos realizar con ellos experimentos que de otra manera no serían posibles.

¿Qué se necesita, pues, para construir modelos matemáticos útiles de los sistemas? Ya hemos indicado que los requerimientos básicos son la disponibilidad de datos sobre los mecanismos y elementos constituyentes y de herramientas de computación eficaces. A estas condiciones necesarias hay que sumarle la disponibilidad de un marco teórico que permita la representación matemática idónea y el análisis de los modelos elaborados. De hecho, la elección del tipo de representación es crítica para el éxito de modelo. Para el caso de los sistemas bioquímicos disponemos de algunas de tales representaciones, cada una con sus ventajas y limitaciones. De entre ellas, una que ha mostrado gran versatilidad y que permite realizar ejercicios de optimización que son prácticamente inabordables con otras formulaciones es la Teoría de los Sistemas Bioquímicos.

II. La Teoría de los Sistemas Bioquímicos: Un marco teórico idóneo para la modelización matemática de los biosistemas

El tipo de representación que conocemos como Teoría de los Sistemas Bioquímicos (TSB) se basa en la posibilidad de expresar las ecuaciones de velocidad de las reacciones y otros procesos bioquímicos como un producto de funciones exponenciales. Matemáticamente este tipo de representación se apoya en el teorema de Taylor, que permite la aproximación de funciones con polinomios.

La representación de potencias. Consideremos el caso sencillo de una reacción enzimática que obedece al mecanismo de Michaelis-Menten:



La expresión de la velocidad de esta reacción adopta la forma:

$$v = v(X) = \frac{V_{max} X}{K_M + X}$$

donde X representa la concentración del sustrato y K_M y V_{max} las constantes de Michaelis-Menten y velocidad máxima, respectivamente. En el formalismo de potencias esta ecuación de velocidad se representa:

$$v \approx \alpha \cdot X^g$$

Es decir, la función original se aproxima mediante una función potencial con un exponente real y un factor positivo. El exponente, g, se denomina *orden cinético* y el

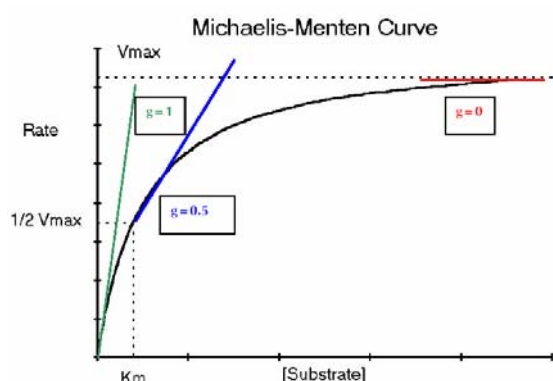
multiplicador, α , constante de velocidad. El orden cinético, g , es la derivada del logaritmo de la función v con respecto al log de la variable X :

$$g = \frac{d \ln v}{d \ln X} = \frac{d v}{d X} \cdot \frac{X}{v}$$

evaluados en el punto de operación elegido. Una vez calculado el orden cinético, la constante de velocidad se obtiene como:

$$\alpha = \frac{v(X_0)}{(X_0)^g}$$

ya que la función y su aproximación deben ser iguales en el punto de operación, X_0 . Así definido, las características numéricas de la aproximación dependen del punto de operación. Por ejemplo, el orden cinético g en el caso de la ecuación de Michaelis-Menten disminuye desde 1 a 0 si se elige un punto de operación con concentración más alta de sustrato. En particular, para el caso en que $X_0 = K_M$ el orden cinético es 0.5.



Una característica fundamental de esta aproximación es que se puede generalizar a cualquier caso sin importar el número de elementos. Por ejemplo, si los intermediarios metabólicos que contribuyen a la velocidad son n , $V(X_1, X_2, X_3, X_4, \dots, X_n)$, la expresión correspondiente en el formalismo de potencias es un producto de potencias de todos los metabolitos implicados:

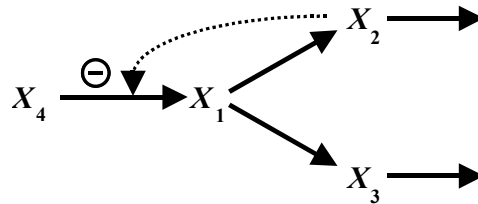
$$V = \alpha \cdot X_1^{g_1} X_2^{g_2} X_3^{g_3} X_4^{g_4} \dots X_n^{g_n} .$$

Sólo aquellas variables que influyen en la velocidad del proceso aparecen en la representación de potencias. Si una variable X_k no influye sobre V , la derivada parcial de V con respecto a X_k es cero. Por tanto, g_k es cero y la expresión $X_k^{g_k}$ igual a 1, independientemente del valor de X_k . La estructura en forma de producto de la representación hace que todos aquellos factores del tipo $X_k^{g_k} = 1$ no tengan efecto alguno y sean por tanto superfluos. Cada orden cinético g_i se puede calcular directamente por derivación *parcial* de V con respecto a X_i de la misma manera que se mostró arriba. Una vez que todos los ordenes cinéticos de un flujo o velocidad han sido calculados, la constante de velocidad se puede calcular basados en la equivalencia de la expresión de potencias y el valor de la velocidad en el punto de referencia elegido.

Ocurre que, mientras que los valores numéricos de los órdenes cinéticos y de las constantes de velocidad cambian con el punto de operación elegido, la estructura de la aproximación es siempre la misma, una función potencial del tipo αX^g . Este hecho implica que

es posible construir un modelo sustentado en esta representación simbólicamente, sin necesidad de conocer la estructura exacta del proceso.

Los modelos S-system. Basándonos en la representación de potencias podemos desarrollar una descripción general de los sistemas que constituye la base fundamental de la TSB. Para ello consideremos un proceso (ruta metabólica) ramificado con la siguiente estructura:



En este sistema X_1 se transforma en X_2 y X_3 . Además, X_2 ejerce un efecto inhibitorio sobre la síntesis de X_1 . Un modelo dinámico típico de este sistema consiste en un conjunto de ecuaciones diferenciales en las que cada una representa los cambios que experimenta una variable (positiva) dependiente X_i . El sistema incluye también variables independientes (X_4 en este caso) que no cambian en cada situación pero que pueden adoptar distintos valores de un caso a otro.

La representación simbólica S-system de este sistema es de la siguiente forma:

$$\begin{aligned} \frac{dX_1}{dt} &= V_1^+ - V_1^- = \alpha_1 X_2^{g_{12}} X_4^{g_{14}} - \beta_1 X_1^{h_{11}} & X_1(0) &= \text{valor inicial de } X_1 \\ \frac{dX_2}{dt} &= V_2^+ - V_2^- = \alpha_2 X_1^{g_{21}} - \beta_2 X_2^{h_{22}} & X_2(0) &= \text{valor inicial de } X_2 \\ \frac{dX_3}{dt} &= V_3^+ - V_3^- = \alpha_3 X_1^{g_{31}} - \beta_3 X_3^{h_{33}} & X_3(0) &= \text{valor inicial de } X_3 \\ X &= \text{constante.} \end{aligned}$$

En la función positiva V_i^+ se representan todos los elementos que influyen, aumentando o disminuyendo, la producción de X_i , mientras que la función, también positiva, V_i^- representa los elementos que influyen, aumentando o disminuyendo, la transformación de X_i . Una característica destacada de todas estas funciones es que tienen una *estructura homogénea*. Las variables, ya sean dependientes o independientes, son tratadas formalmente de la misma manera, a saber, como un factor en el producto V_i^+ o V_i^- , elevado a una potencia. Este tipo de formulación es muy diferente de las expresiones de velocidad empleadas normalmente, que suelen adoptar la forma de funciones racionales en las que los sustratos y moduladores aparecen en diferentes formas.

Los S-systems pueden usarse para representar cualquier tipo de no-linealidad. Debido a la estructura rígida de estos modelos y a la flexibilidad que muestran para capturar no-linealidades, los modelos S-systems se denominan *modelos canónicos*. La ventaja más

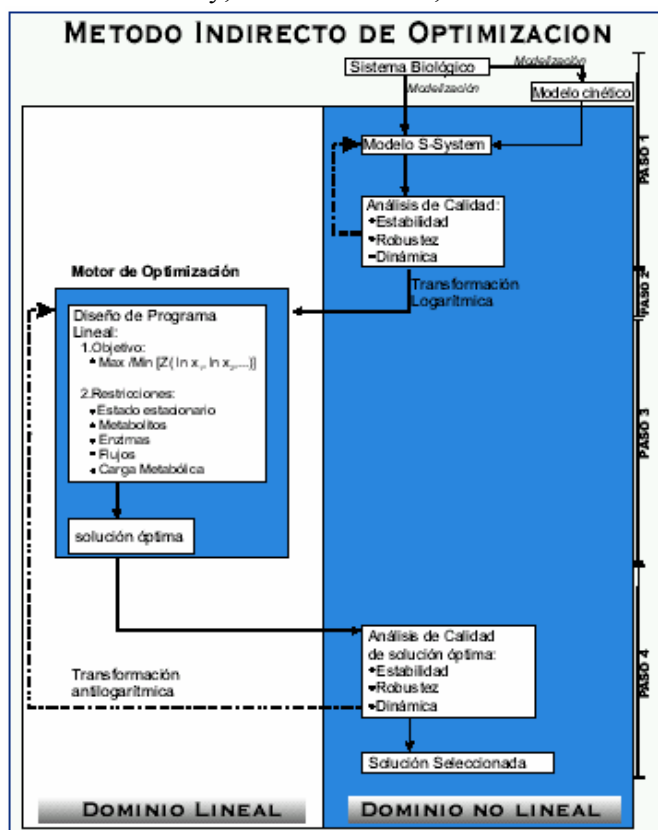
significativa de los modelos canónicos es el hecho de que su estructura homogénea permite la *estandarización de los análisis* del mismo, que incluyen el diseño del modelo, la estimación de parámetros, el análisis de los estados estacionarios, el análisis de sensibilidades, el estudio de las dinámicas frente a perturbaciones y la optimización.

Optimización basada en modelos S-system. Es en el capítulo de la optimización en el que los modelos presentados en la versión S-system presentan algunas de sus ventajas más significativas.

III. El Método Indirecto de Optimización (MIO)

En su formulación más general, el MIO consiste en 4 pasos.

- 1. Diseño del modelo, traslación a la versión S-system y evaluación de la calidad del mismo.** Tal como se indicó antes los modelos se formulan como un conjunto de ecuaciones diferenciales. Si el modelo no ha sido formulado en la versión S-system debe ser traducido a este formalismo y, basándose en él, sometido a los análisis de calidad correspondientes:



estabilidad de estado estacionario, análisis de sensibilidades y dinámica frente a perturbaciones. Este tipo de análisis puede hacerse de manera automática con el programa *PLAS*, diseñado específicamente para la elaboración y análisis de modelos en el formalismo de potencias. Si el modelo muestra una calidad suficiente estaremos en condiciones de proceder al siguiente paso.

- 2. Linealización y programación lineal.** La ventaja clave de formular un modelo biológico como un S-system radica en que los estados estacionarios en esta representación vienen descritos por un conjunto de ecuaciones algebraicas lineales cuando se expresan en coordenadas logarítmicas. De

la misma manera, las funciones susceptibles de optimización (funciones objetivo) y las restricciones a los flujos e intermediarios necesarias para garantizar la viabilidad biológica de los sistemas se pueden expresar también como ecuaciones lineales en escala logarítmica. De este modo, la optimización de un sistema no lineal se transforma en un problema de

optimización lineal. La formulación de un problema de optimización lineal adoptaría la siguiente forma:

Programa lineal

1. Maximizar $\ln(\text{flujo})$

Sujeto a las siguientes restricciones:

2. Condición de estado estacionario expresada en término del logaritmo de las variables
3. Límites a las variaciones de las variables: $\ln(\text{variable}) \leq, \geq, = \text{constante}$
4. Límites a las variaciones de los flujos: $\ln(\text{flujos}) \leq, \geq, = \text{constante}$

Esta optimización puede hacerse con alguno de los muchos programas de optimización lineal disponibles en el mercado (*LINDO PC*, de *LINDO Systems*).

3. Transferencia de los resultados al modelo original y análisis de la calidad del modelo.

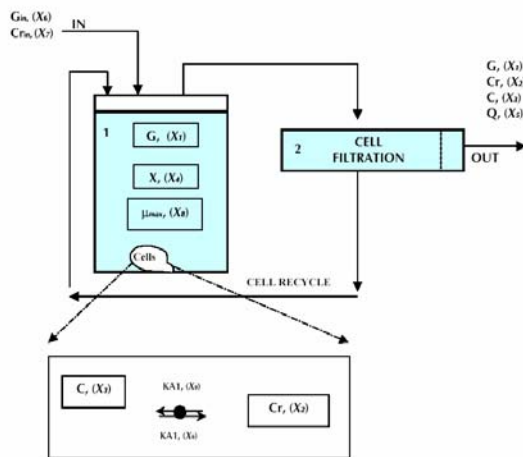
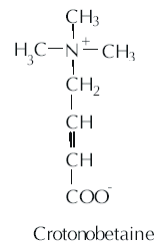
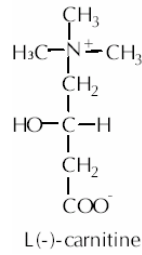
Las soluciones óptimas que se obtienen y sus correspondientes estados estacionarios deben ser evaluadas con respecto a su estabilidad y calidad. Si alguna de las soluciones mostrara ser inestable o no cumpliera con los requisitos mínimos de calidad deberá ser descartada y el proceso de optimización revisado con nuevas restricciones.

4. Implementación de la solución óptima en el sistema experimental. La comparación de los resultados obtenidos en el sistema real con las predicciones confirmaría o refutaría la solidez del modelo y del método de optimización.

En lo que se sigue se ilustrará la aplicación del MIO a la mejora de la producción de L-(-)-carnitina a partir de crotonobetaína en un biorreactor en régimen continuo con reciclaje celular.

IV. Mejora de la producción de L-(-)-carnitina por E. Coli

La L-(-)-carnitina [R-(-)-3-hidroxi-4-N-trimetilaminobutirato] es un compuesto quiral, fuertemente polar ampliamente distribuido en la naturaleza y con un amplio rango de aplicaciones médicas. Actualmente, gran parte de la producción de L-carnitina se obtiene por síntesis química, con el inconveniente de producir una mezcla racémica que es preciso y costoso separar. Por ello, y ante el incremento de la demanda de L-carnitina, se ha visto estimulada la búsqueda de métodos para la síntesis de formas ópticamente puras por medio de la biotransformación de precursores aquirales baratos, como es el caso de la crotonobetaína. En esta línea se ha obtenido una cepa de *E. coli* (O44 K74), excelente productora de L-carnitina, y se han caracterizado varias de las enzimas implicadas en la biosíntesis de L-carnitina. Esta cepa ha servido de base para la puesta a punto de un sistema de bioproducción de L-(-)-carnitina en un biorreactor en régimen continuo con reciclaje celular.



Paso 1. Diseño del modelo, traslación a la versión S-system y evaluación de la calidad del mismo. El esquema adjunto muestra esquemáticamente el diseño experimental empleado para la biotransformación de la crotonobetaina en L-carnitina mediante *E. coli* O44 K74 en un biorreactor con recirculación celular. Las flechas aparecen junto a los parámetros del modelo. A partir de un modelo previo se obtuvo la versión S-system del mismo con las siguientes equivalencias:

$$\frac{dG}{dt} = [Q \cdot G_{in}] - \left[Q \cdot G + \frac{u \max g \cdot G \cdot \left(K_{i1} \cdot 2.3^{-\frac{G}{K_{i2}}} + K_{i2} \right) \cdot X}{(K_{g01} + K_{g02} + G) \cdot \left(Y_{xg01} + Y_{xg1} \cdot e^{-\frac{G}{K_{i3}}} \right)} \right] \cdot X = \alpha_1 X_5^{g1.5} X_6^{g1.6} - \beta_1 X_1^{h1.1} X_4^{h1.4} X_5^{h1.5} X_8^{h1.8} = \frac{dX_1}{dt}$$

$$\frac{dCr}{dt} = \left[\frac{X \cdot (K_{A1} + K_{A3}) \cdot C \cdot V_2}{K_2 + C} + Q \cdot Cr_{in} \right] - \left[\frac{X \cdot (K_{A1} + K_{A3}) \cdot Cr \cdot V_1}{K_1 + Cr} + Q \cdot Cr \right] = \alpha_2 X_3^{g2.3} X_4^{g2.4} X_5^{g2.5} X_7^{g2.7} X_9^{g2.9} - \beta_2 X_2^{h2.2} X_4^{h2.4} X_5^{h2.5} X_9^{h2.9} = \frac{dX_2}{dt}$$

$$\frac{dC}{dt} = \left[\frac{X \cdot (K_{A1} + K_{A3}) \cdot Cr \cdot V_1}{K_1 + Cr} \right] - \left[\frac{X \cdot (K_{A1} + K_{A3}) \cdot C \cdot V_2}{K_2 + C} + Q \cdot C \right] = \alpha_3 X_2^{g3.2} X_4^{g3.4} X_9^{g3.9} - \beta_3 X_3^{h3.3} X_4^{h3.4} X_5^{h3.5} X_9^{h3.9} = \frac{dX_3}{dt}$$

$$\frac{dX}{dt} = \left[\frac{u \max g \cdot G \cdot \left(K_{i1} \cdot 2.3^{-\frac{G}{K_{i2}}} + K_{i2} \right) \cdot X}{K_{g01} + K_{g02} + G} \right] - [u \cdot X] = \alpha_4 X_1^{g4.1} X_4^{g4.4} X_8^{g4.8} - \beta_4 X_4^{h4.4} = \frac{dX_4}{dt}$$

Los órdenes cinéticos y constante de velocidad se calcularon a partir de datos experimentales, obteniéndose los siguientes resultados:

$$\frac{dX_1}{dt} = X_5 X_6 - 1.0213 \cdot X_1^{0.9162} X_4^{0.5675} X_5^{0.4324} X_8^{0.5675}$$

$$\frac{dX_2}{dt} = 0.2438 X_3^{0.3538} X_4^{0.9394} X_5^{0.0605} X_7^{0.0605} X_9^{0.9292} - 0.464 \cdot X_2^{0.1424} X_4^{0.9643} X_5^{0.0356} X_9^{0.9537}$$

$$\frac{dX_3}{dt} = 0.3844 \cdot X_2^{0.1106} X_4 X_9^{0.989} - 0.2058 \cdot X_3^{0.3926} X_4^{0.9742} X_5^{0.0257} X_9^{0.9636}$$

$$\frac{dX_4}{dt} = 0.0053 \cdot X_1^{0.8524} X_4 X_8 - 0.08 \cdot X_4$$

Estabilidad del estado estacionario. El estado estacionario mostró ser estable. Éste se recuperaba después de perturbaciones macroscópicas. La observación experimental de este comportamiento fue confirmada por la evaluación de los valores propios (-2.0737; $-4.31 \cdot 10^{-2}$; -18.2467; -1).

Análisis de sensibilidades. Las sensibilidades del sistema a cambios en los parámetros miden su capacidad para resistir pequeñas fluctuaciones en los mismos. Se definen como:

$$S(X_i, \alpha_j) = \left(\frac{\partial X_i}{\partial \alpha_j} \frac{\alpha_j}{X_i} \right)_0 = \frac{\partial(\log X_i)}{\partial(\log \alpha_j)}$$

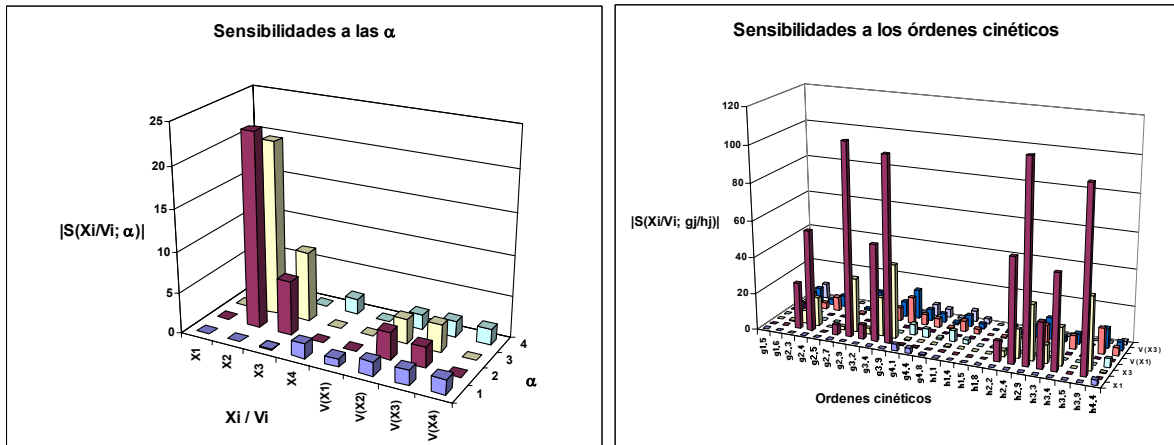
$$S(X_i, g_{jk}) = \left(\frac{\partial X_i}{\partial g_{jk}} \frac{g_{jk}}{X_i} \right)_0 = \frac{\partial(\log X_i)}{\partial(\log g_{jk})}$$

$$S(V_i, \alpha_j) = \left(\frac{\partial V_i}{\partial \alpha_j} \frac{\alpha_j}{V_i} \right)_0 = \frac{\partial(\log V_i)}{\partial(\log \alpha_j)}$$

$$S(V_i, g_{jk}) = \left(\frac{\partial V_i}{\partial g_{jk}} \frac{g_{jk}}{V_i} \right)_0 = \frac{\partial(\log V_i)}{\partial(\log g_{jk})}$$

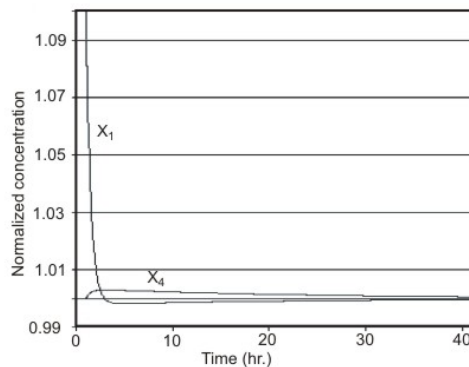
En todos los casos, si las sensibilidades son mayores que 1 implica la amplificación de la alteración original, mientras que si es menor que 1 es una atenuación. Un valor positivo indica que los cambios se producen en la misma dirección, ya sea un aumento o una disminución. Un signo negativo indica cambios en la dirección opuesta.

En un buen modelo las sensibilidades a los parámetros son pequeñas. Si éstas fueran muy grandes significaría que el modelo está mal determinado, y requeriría la revisión de las partes del modelo afectadas. Lo observado en nuestro modelo se muestra en las dos figuras siguientes. Las sensibilidades $S(V(X_j), \alpha_j)$ son pequeñas en general, siendo las únicas excepciones aquellas asociadas con los flujos a través de la crotonobetaína (X_2) y carnitina (X_3).



Por otro lado, las sensibilidades a los órdenes cinéticos tienen en su mayor parte (84 de 104, 80.8%) valores entre 0 y 10. Los valores más altos son los asociados con las concentraciones de crotonbetaína y carnitina (X_2 y X_3) y con la carnitina deshidratasa (X_9). Estos resultados sugieren que debe tenerse especial cuidado con la valoración experimental de los órdenes cinéticos afectados ($g_{2,4}$, $g_{2,9}$, $g_{3,4}$ y $g_{3,9}$), ya que un error en estas valoraciones conduciría a la amplificación de los mismos en el modelo.

Dinámica. Como parte de la evaluación de la calidad examinamos la respuesta frente a un incremento del 10% en la variable dependiente X_1 (concentración inicial de glicerol). En la figura siguiente se muestra cómo el sistema retorna rápidamente al estado estacionario original con una variación máxima en las otras variables dependientes de menos de un 1%, sin que se produzcan oscilaciones. Este comportamiento se considera aceptable en un sistema biotecnológico.



Paso 2. Linealización y programación lineal. El primer paso en la formulación de un programa de optimización lineal es la definición de la función objetivo.

Función objetivo. La carnitina disponible se genera en el biorreactor a una velocidad $V_c = Q \cdot C$, que en términos de las variables se expresa como:

$$V_c = X_3 \cdot X_5$$

Esta función expresada en coordenadas logarítmicas se transforma en:

$$y_3 + y_5$$

donde y_i es $\ln(X_i)$ para $i = 3, 5$.

Restricciones de estado estacionario. La condición de estado estacionario una vez linealizada en coordenadas logarítmicas es:

$$\begin{aligned} -0.9162 y_1 - 0.5675 y_4 + 0.5675 y_5 + y_6 - 0.5675 y_8 &= 0.0211 \\ -0.1424 y_2 + 0.3538 y_3 - 0.0248 y_4 + 0.0248 y_5 + 0.0605 y_7 - 0.0245 y_9 &= 0.6433 \\ 0.1106 y_2 - 0.3926 y_3 + 0.0257 y_4 - 0.0257 y_5 + 0.0254 y_9 &= -0.6246 \\ 0.8524 y_1 + y_8 &= 2.706 \end{aligned}$$

donde y_i es $\ln(X_i)$ para $i = 1, 2, 3, \dots, 9$.

Restricciones a las variables dependientes e independientes. En este punto definimos la magnitud en la que se permite variar a las variables y parámetros del modelo. En general, el rango de variación será entre 0.5 y 1.5 veces los valores basales (excepto para X_4 , la biomasa, a la que se le permite aumentar hasta 2 veces el valor basal). De acuerdo con esto obtenemos:

3.0746	≤	y_1	≤	4.1732
2.6909	≤	y_2	≤	3.7895
2.3277	≤	y_3	≤	3.4263
1.8068	≤	y_4	≤	3.1931
-0.6931	≤	y_5	≤	0.4054
3.9120	≤	y_6	≤	5.0106
3.2188	≤	y_7	≤	4.3174
-1.1988	≤	y_8	≤	-0.1002
4.1214	≤	y_9	≤	6.424

Paso 3. Transferencia de los resultados al modelo original y análisis de la calidad del modelo. En la Tabla siguiente se muestran los resultados de la búsqueda sistemática, paso a paso, de las mejores soluciones. Junto con la solución obtenida en el modelo S-system se muestran las obtenidas cuando éstas se trasladaron al modelo original (K-M).

Variables		$(X_i)_{opt}/(X_i)_{basal}$									
		1		2		3		4		5	
Dependientes	Basal	S-s	K-M	S-s	K-M	S-s	K-M	S-s	K-M	S-s	K-M
X_1 (G)	43.28 mM	1	1	1	1	1	1	0.68	0.69	0.62	0.69
X_2 (Cr)	29.49 mM	1	1	1.5	1.49	1.5	1.53	1.5	1.56	1.5	1.55
X_3 (C)	20.51 mM	1	1	1.12	1.11	1.24	1.18	1.26	1.19	1.26	1.19
X_4 (X)	12.18 g/L	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	2	1.85	2	1.85
Independientes											
X_5 (Q)	1 L/h ⁻¹	1.5		1.5		1.5		1.5		1.5	
X_6 (G _{in})	100 mM	1		1		1		1		0.95	
X_7 (Cr _{in})	50 mM	1		1.33		1.39		1.4		1.4	
X_8 (μ_{max})	0.603 h ⁻¹	1		1		1		1.38		1.5	
X_9 (KA1)	123.3 U h L ⁻¹	1		1		5		5		5	
Veloc. Producción	21.1 mM/h ⁻¹	1.5	1.5	1.68	1.65	1.86	1.77	1.9	1.78	1.9	1.78

Tabla 1.

Se observa que hay un buen acuerdo entre las soluciones S-system y las que rinde el modelo original, y siempre se respetan las restricciones impuestas. Por otra parte, todas las soluciones corresponden a estados estacionarios estables con sensibilidades dentro de rangos aceptables.

De acuerdo con los perfiles óptimos que se muestran en la Tabla 1, el primer parámetro que se debe modificar es X_5 (la velocidad de extracción del biorreactor, Q). El aumento de la misma en un 50% causa un aumento similar en la velocidad de la producción de carnitina. El siguiente parámetro a modificar es la concentración de crotonobetaina (Cr_{in}), X_7 . Si aumentamos simultáneamente la velocidad de reciclaje en un 50% y la concentración de crotonobetaina en un 40%, la velocidad de producción de carnitina aumenta en un 68%. Estos parámetros son directamente accesibles en el biorreactor. La siguiente mejora se obtiene amplificando la actividad de la carnitina deshidratasa (KA1), X_9 , 5 veces el valor basal. En este caso, la modificación simultánea de las tres parámetros provoca un aumento de la productividad del 86%, pero un incremento en μ_{max} (X_8) no produce efectos apreciables.

Paso 4. Implementación de la solución óptima en el sistema experimental. Los perfiles óptimos mostrados en la Tabla 1 se implementaron en el biorreactor objeto de estudio. La Tabla 2 muestra que los resultados experimentales coincidieron prácticamente con las predicciones teóricas, tanto en lo referente a los estados estacionarios observados experimentalmente como en lo referente a las velocidades de producción de carnitina.

Variables		$(X_i)_{opt}/(X_i)_{basal}$			
		1		2	
Dependientes	Basal	K-M	Experimental	K-M	Experimental
X_1 (G)	43.28 mM	1	0.96	1	0.95
X_2 (Cr)	29.49 mM	1	0.97	1.49	1.77
X_3 (C)	20.51 mM	1	1.01	1.11	1.13
X_4 (X)	12.18 g/L	1.5	1.53	1.5	1.53
Independientes					
X_5 (Q)	1 L/h ⁻¹		1.5		1.5
X_7 (Cr_{in})	50 mM		1	1.33	1.5
Veloc. Producción	21.1 mM/h ⁻¹	1.5	1.54	1.65	1.74

Tabla 2.

V. Conclusiones

A lo largo de esta exposición se ha ilustrado, con un caso de interés biotecnológico, el recorrido completo que va desde la observación de un biosistema, la integración de dichas observaciones en un modelo matemático del sistema, el análisis y evaluación de la calidad de dicho modelo, la predicción, basada en dicho modelo, de los cambios que conducen a la mejora del mismo basados en la optimización del modelo y, finalmente la verificación experimental de las predicciones del mismo.

Las Ciencias Biológicas son ya las más matemáticas e interdisciplinarias de todas las disciplinas. La llamada a las matemáticas surge como consecuencia del elevado número de elementos e interacciones no lineales que están presentes en ellos. Su naturaleza hace imposible la evaluación cuantitativa y el seguimiento de la evolución de las variables por otras vías distintas del cálculo. Por otra parte, esa misma complejidad resiste cualquier abordaje unidimensional. Se requieren las aportaciones de distintas disciplinas, cada una de ellas centrada en el estudio del mismo sistema, pero desde ópticas metodológicas diferentes. Así, la Genética Molecular nos informa sobre los mecanismos básicos implicados en la replicación de los genes, su transducción en proteínas y sobre los sistemas de control y regulación de estos procesos; la Ingeniería Genética desarrolla técnicas que permiten la introducción de genes en los organismos; la Genómica, por su parte, suministra información sobre los genes que se expresan en un organismo en un momento dado; y la Bioinformática organiza y explica los datos genómicos. La aproximación matemática al estudio de los biosistemas es la que permite integrar toda esta información y dar coherencia y racionalidad a la aplicación de las técnicas de manipulación desarrolladas por todas estas disciplinas. Con ellas podemos calcular y predecir la configuración metabólica óptima para la biosíntesis de un producto de interés que posteriormente podremos implementar en los sistemas u organismos con las herramientas que la Ingeniería Genética nos suministra.

El potencial de esta aproximación interdisciplinaria es enorme. Por otra parte, la necesaria colaboración entre distintas subespecialidades científicas sugiere fuertemente un inminente cambio de paradigma científico. Este nuevo paradigma, sin duda, dirigirá la evolución de las biociencias en este siglo.

Bibliografía

- F. Alvarez-Vasquez, M. Cánovas, J.L. Iborra, N.V. Torres: Modelling And Optimization Of Continuous L-(-)-Carnitine Production By High-Density *Escherichia Coli* Cultures. *Biotechnology and Bioengineering* **80**, no. 7 (2002), 794-805.
- N.V. Torres, E.O. Voit: *Pathway Analysis and Optimization in Metabolic Engineering*. Cambridge University Press, 2003.

En Internet

<http://webpages.ull.es/users/sympbst>

Grupo de Tecnología Bioquímica de la Universidad de La Laguna

<http://www.udl.es/usuarios/q3695988/WebPL/main.htm>

The Power-Law Formalism

<http://correio.cc.fc.ul.pt/~aenf/plas.html>

PLAS (Power-Law Analysis and Simulation)

MODELIZACIÓN MATEMÁTICA Y OPTIMIZACIÓN DE BIOPROCESOS: MÉTODOS Y APLICACIONES



Grupo de Tecnología Bioquímica y Control Metabólico
Departamento de Bioquímica y Biología Molecular

Néstor V. Torres Darias
Universidad de La Laguna



1

LA MODELIZACIÓN DE BIOPROCESOS



Bioquímica/Biotecnología/Biomedicina → comprensión y control de los procesos biológicos a nivel molecular

Reduccionismo: comprensión del comportamiento macroscópico a partir del conocimiento de las estructuras y propiedades de sus constituyentes microscópicos



Útil, pero insuficiente: "el conocimiento de las propiedades individuales de las enzimas, proteínas y ácidos nucleicos *no basta* para comprender el comportamiento del conjunto"

2

LA MODELIZACIÓN DE BIOPROCESOS



Modelización matemática: herramienta imprescindible en la fase reconstructiva de un proyecto científico

Beneficios de los modelos:

- La representación más precisa de la realidad: interpretación única, objetiva y cuantitativa
- Permiten organizar y almacenar la información e ideas sobre los sistemas objeto de estudio (muchos elementos y complejas interacciones)
- Permite la predicción de la dinámica de los sistemas
- Permiten la realización de experimentos "in número" y la exploración de escenarios posibles.

3

LA MODELIZACIÓN DE BIOPROCESOS



Los datos son información si conocemos los procesos implicados.

La información es conocimiento cuando podemos ver cómo opera el sistema.

Pero el conocimiento sólo llega a ser verdadera comprensión cuando podemos predecir la evolución de cualquier sistema y cómo estos se comportan en la realidad.

Peter Allen (1994)

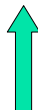
4

LA MODELIZACIÓN DE BIOPROCESOS



¿Qué se necesita para construir modelos *útiles* de biosistemas?

- Datos sobre los mecanismos y elementos constituyentes
- Un marco que permita la representación matemática idónea y el análisis de los modelos
- Herramientas de computación eficaces



La elección del tipo de representación es crítica

5

LA MODELIZACIÓN DE BIOPROCESOS



1. La Teoría de los Sistemas Bioquímicos: un marco teórico idóneo para la modelización matemática de los biosistemas.

1.1 El formalismo de leyes de potencias

1.2 La representación S-system

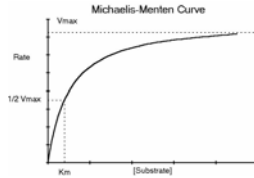
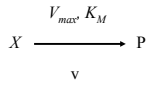
2. Mejora de la producción de L-(-)-carnitina por *E. coli*.

3. Optimización de la producción de L-(-)-carnitina basada en la representación S-systems. El Método Indirecto de Optimización.

3. Conclusiones.

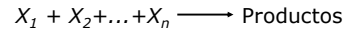
6

1.1 El formalismo de las leyes de potencias



$$v = v(X) = \frac{V_{max} X}{K_M + X} \quad \rightarrow \quad v \approx \alpha \cdot X^g$$

7



$V(X_1, X_2, X_3, X_4, \dots, X_n)$



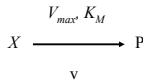
$$V = \alpha \cdot X_1^{g_1} X_2^{g_2} X_3^{g_3} X_4^{g_4} \dots X_n^{g_n}$$

$$\alpha_i = V \cdot X_1^{-g_1} X_2^{-g_2} \dots X_n^{-g_n}$$

La estructura de la aproximación es siempre la misma, αX^g
Permite la formulación simbólica del modelo sin necesidad de conocer la el mecanismo exacto de los procesos cinéticos implicados

8

$$v \approx \alpha \cdot X^g$$



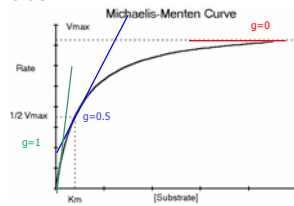
Calculados en el estado estacionario de referencia

$$\alpha = \frac{v(X_0)}{(X_0)^g}$$

Constante de velocidad

$$g = \frac{d \ln v}{d \ln X} = \frac{d v}{d X} \cdot \frac{X}{v}$$

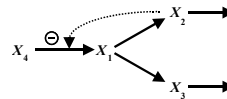
Orden cinético



$0 < g < 1$; si $X_0 = K_m$, $g = 0.5$

9

1.2 La representación S-system



Estructura homogénea pero flexible



Modelos canónicos

$$\frac{dX_1}{dt} = V_1^+ - V_1^- = \alpha_1 X_2^{g_{21}} X_4^{g_{41}} - \beta_1 X_1^{h_1}$$

$$\frac{dX_2}{dt} = V_2^+ - V_2^- = \alpha_2 X_1^{g_{12}} - \beta_2 X_2^{h_2}$$

$$\frac{dX_3}{dt} = V_3^+ - V_3^- = \alpha_3 X_1^{g_{13}} - \beta_3 X_3^{h_3}$$

10

Modelos Canónicos

Estandarización del proceso de modelización

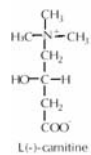
- Diseño del modelo
- Estimación de parámetros y representación numérica
- Evaluación de la calidad del modelo
 - ✓ Estabilidad del estado estacionario
 - ✓ Análisis de sensibilidades: Robustez y Control
 - ✓ Dinámicas



Optimización del modelo

11

2. Producción de L(-)-carnitina por *E. coli*



Factor esencial para el transporte de ácidos grasos de cadena larga a través de la membrana mitocondrial interna

Aplicaciones médicas:

- Disfunciones del músculo esquelético
- Hipoglucemia Hemodialisis crónica
- Isquemia cardiaca y otras cardiopatías

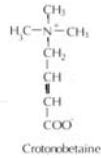
Estimulación del crecimiento de cultivos bacterianos y de levadura



Aumento de la demanda

12

2. Producción de L(-)-carnitina por *E. coli*



Creciente demanda de L-carnitina

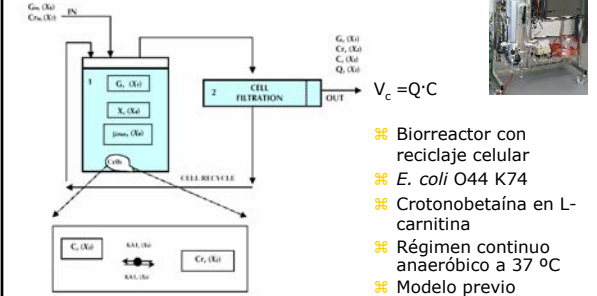
Obtención por biotransformación a partir de precursores baratos,
accesibles
aquirales → crotonobetaina

Elementos biotecnológicos

- *E. coli* O44 K74: la mejor cepa productora de L-carnitina
- Se conoce el metabolismo de la L(-)-carnitina en *E. coli*
- L(-)-carnitina deshidratasa y crotonobetaina reductasa: inducidas anaerobicamente en presencia de crotonobetaina

13

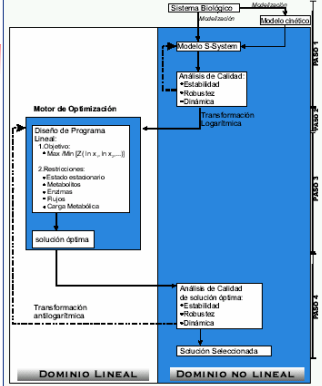
2. Producción de L(-)-carnitina por *E. coli*



- ⌘ Biorreactor con reciclaje celular
- ⌘ *E. coli* O44 K74
- ⌘ Crotonobetaina en L-carnitina
- ⌘ Régimen continuo anaeróbico a 37 °C
- ⌘ Modelo previo

14

METODO INDIRECTO DE OPTIMIZACION



3. Optimización de la producción de L(-)-carnitina. El Método Indirecto de Optimización.

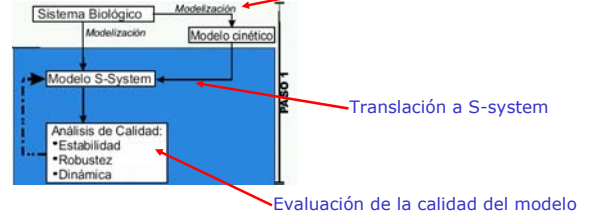
1. Modelización, traslación a la forma S-system y evaluación del modelo
2. Transformación logarítmica y programación lineal
3. Transferencia de la solución óptima al modelo original
4. Implementación en el sistema experimental

15

Método Indirecto de Optimización

Paso 1

Ámbito no-lineal



Modelización

Traslación a S-system

Evaluación de la calidad del modelo

16

Método Indirecto de Optimización

Paso 1

Modelización y translación a S-system

$$dG/dt = [Q - G_{in}] - \left[Q - G + \frac{u \max \cdot G \cdot G \cdot (K_{i1} \cdot 2.3^{-\frac{G}{K_{i1}}} + K_{i2}) \cdot X}{(K_{g0} \cdot 1 + K_{g0} \cdot 2 + G) \cdot (Y_{gg0} \cdot 1 + Y_{gg0} \cdot 1 \cdot e^{-\frac{G}{K_{g0}}})} \right] = \alpha_1 \cdot X^{2.5} \cdot Y^{2.5} \cdot X^{2.5} \cdot Y^{2.5} - \beta_1 \cdot X^{2.5} \cdot X^{2.5} \cdot X^{2.5} \cdot X^{2.5} = \frac{dX_1}{dt}$$

$$dC/dt = \left[\frac{X \cdot (K_{d1} + K_{d3}) \cdot C \cdot F_1}{K_2 + C} + Q \cdot C_{in} \right] - \left[\frac{X \cdot (K_{d1} + K_{d3}) \cdot C \cdot F_1}{K_1 + C} + Q \cdot C \right] = \alpha_2 \cdot X^{2.5} \cdot Y^{2.5} \cdot X^{2.5} \cdot Y^{2.5} - \beta_2 \cdot X^{2.5} \cdot X^{2.5} \cdot X^{2.5} \cdot X^{2.5} = \frac{dX_2}{dt}$$

$$dC/dt = \left[\frac{X \cdot (K_{d1} + K_{d3}) \cdot C \cdot F_1}{K_1 + C} \right] - \left[\frac{X \cdot (K_{d1} + K_{d3}) \cdot C \cdot F_1}{K_2 + C} + Q \cdot C \right] = \alpha_3 \cdot X^{2.5} \cdot X^{2.5} \cdot X^{2.5} - \beta_3 \cdot X^{2.5} \cdot X^{2.5} \cdot X^{2.5} = \frac{dX_3}{dt}$$

$$dX/dt = \left[\frac{u \max \cdot G \cdot (K_{i1} \cdot 2.3^{-\frac{G}{K_{i1}}} + K_{i2}) \cdot X}{K_{g0} \cdot 1 + K_{g0} \cdot 2 + G} \right] - [u \cdot X] = \alpha_4 \cdot X^{2.5} \cdot X^{2.5} \cdot X^{2.5} - \beta_4 \cdot X^{2.5} = \frac{dX_4}{dt}$$

17

Método Indirecto de Optimización

Paso 1

Evaluación de la calidad del modelo

- Estabilidad local del estado estacionario
- Robustez
- Análisis de la dinámica

Estabilidad local del estado estacionario

Autovalores con partes reales negativas:

-2.0737; -4.31 · 10⁻²; -18.2467; -1

Sin oscilaciones

18

Evaluación de la calidad del modelo

Robustez

Medida de la resistencia a cambios estructurales

Sensibilidades a las α y órdenes cinéticos

$$S(X_i, \alpha_j) = \left(\frac{\partial X_i}{\partial \alpha_j} \right)_0 = \frac{\partial(\log X_i)}{\partial(\log \alpha_j)} \quad S(X_i, g_{jk}) = \left(\frac{\partial X_i}{\partial g_{jk}} \right)_0 = \frac{\partial(\log X_i)}{\partial(\log g_{jk})}$$

$$S(V_i, \alpha_j) = \left(\frac{\partial V_i}{\partial \alpha_j} \right)_0 = \frac{\partial(\log V_i)}{\partial(\log \alpha_j)} \quad S(V_i, g_{jk}) = \left(\frac{\partial V_i}{\partial g_{jk}} \right)_0 = \frac{\partial(\log V_i)}{\partial(\log g_{jk})}$$

Atenuación $\leftarrow 1 > \text{Sensibilidad} > 1 \rightarrow$ Amplificación

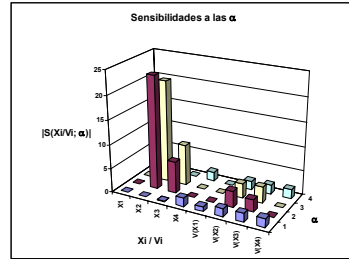
Dirección opuesta $\leftarrow (-) \text{Sensibilidad} (+) \rightarrow$ Misma dirección

En un buen modelo las sensibilidades son pequeñas

19

Evaluación de la calidad del modelo

Robustez



Variables y flujos más sensibles:

Crotonobetaína (X_2)

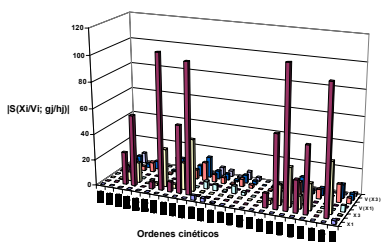
Carnitina (X_3)

20

Evaluación de la calidad del modelo

Robustez

Sensibilidades a los órdenes cinéticos



80% entre 0-10

Crotonobetaína (X_2)

Carnitina (X_3)

y carnit. desh. (X_4)

Precaución con:

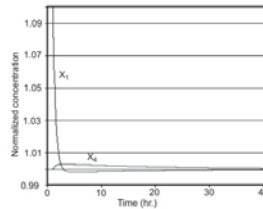
$g_{2,4}, g_{2,9}, g_{3,4}, g_{3,9}$

\rightarrow amplificación error experimental

21

Evaluación de la calidad del modelo

Análisis de la dinámica



Necesario para identificar problemas de consistencia y exactitud del modelo

Aumento del 10% en X_1 (concentración inicial de glicerol)



El sistema retorna rápidamente al estado estacionario con variaciones inferiores al 1% en el valor de las variables, sin oscilaciones

22

Evaluación de la calidad del modelo

Valoración global

El comportamiento observado en términos de estabilidad del estado estacionario, robustez y dinámica frente a perturbaciones



Descripción realista y aceptable del sistema experimental



Base fiable para estudios de optimización

23

Método Indirecto de Optimización

Paso 2: Linearización y Programación Lineal

Optimización en el dominio no-lineal: enormes dificultades

Optimización en el dominio lineal: accesible (programación lineal)

La ventaja clave de los modelos S-system es que los estados estacionarios vienen descritos por un conjunto de **ecuaciones lineales** cuando se expresan en coordenadas logarítmicas

Igualmente las respuestas susceptibles de optimización (funciones objetivo) y las restricciones a los flujos y variables (necesarias para garantizar la viabilidad de los sistemas) se pueden expresar como **ecuaciones lineales** en escala logarítmica.

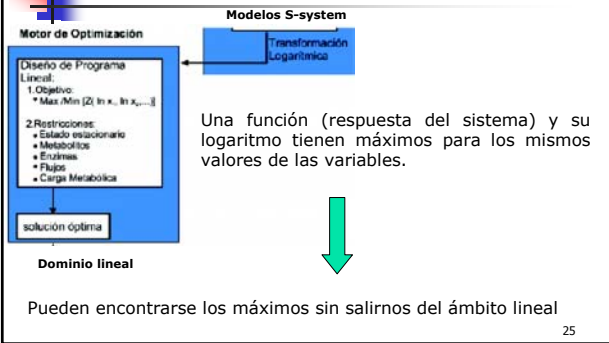


La optimización de un sistema no lineal se transforma en un problema de optimización lineal

24

Método Indirecto de Optimización

Paso 2: Linearización y Programación Lineal



25

Método Indirecto de Optimización

Paso 2: Linearización y Programación Lineal

Programación lineal

Maximizar $\ln(\text{flujo})$

Sometido a las siguientes restricciones

1. Condición de estado estacionario expresada en el logaritmo de las variables
2. $\ln(\text{variables}) \leq, \geq, =, \text{constante}$
3. $\ln(\text{flujo}) \leq, \geq, =, \text{constante}$
4. Otras

26

Paso 2: Linearización y Programación Lineal

Objetivo: Mejora de la producción de L(-)-carnitina

Función objetivo:

Maximizar la producción de L-carnitina: $V_c = Q \cdot C$

$Q(X_3)$ = Caudal extracción

$C(X_5)$ = Concentración carnitina en el caudal de extracción

Max $V_c = X_3 \cdot X_5$

En coordenadas logarítmicas: Max $y_3 + y_5$

$y_i = \ln(X_i)$ $i=3,5$

27

Paso 2: Linearización y Programación Lineal

Objetivo: Mejora de la producción de L(-)-carnitina

Restricciones de estado estacionario

La solución óptima corresponderá a un estado estacionario

$$-0.9162 y_1 - 0.5675 y_4 + 0.5675 y_5 + y_6 - 0.5675 y_8 = 0.0211$$

$$-0.142 y_2 + 0.353 y_3 - 0.024 y_4 + 0.024 y_5 + 0.06 y_7 - 0.024 y_9 = 0.6433$$

$$0.1106 y_2 - 0.3926 y_3 + 0.0257 y_4 - 0.0257 y_5 + 0.0254 y_9 = -0.6246$$

$$0.8524 y_1 + y_8 = 2.706$$

$$y_i = \ln(X_i), \quad i=1,2,3,\dots,9$$

28

Paso 2: Linearización y Programación Lineal

Objetivo: Mejora de la producción de L(-)-carnitina

Restricciones a las variables

Se imponen límites superiores a las concentraciones de los intermediarios \rightarrow garantizar la viabilidad celular (concentraciones intracelulares muy altas o muy bajas \rightarrow soluciones fisiológicamente inviables).

El conocimiento del sistema nos informa sobre el valor de estas restricciones.

29

Paso 2: Linearización y Programación Lineal

Objetivo: Mejora de la producción de L(-)-carnitina

Crotonobetaina (X_2) y carnitina (X_3): 0.5-1.5 val. base

X_5 , (Q): 1-1.5

X_7 , (Crotonobetaina) y X_9 (KA1): 1-5

$$2.6909 \leq y_2 \leq 3.7895$$

$$2.3277 \leq y_3 \leq 3.4263$$

$$-0.6931 \leq y_5 \leq 0.4054$$

$$3.2188 \leq y_7 \leq 4.3174$$

$$y_i = \ln(X_i); \quad i=2,3,5,7$$

30

Método Indirecto de Optimización

Paso 3. Transferencia de la solución óptima al modelo original

Variables		Ratio $(X_i)_{opt}/(X_i)_{basal}$		
Dependientes	Basales	1	2	3
		Modelo	Modelo	Modelo
X_1 (G)	43.28 mM	1	1	1
X_2 (Cr)	29.49 mM	1	1.49	1.53
X_3 (C)	20.51 mM	1	1.11	1.18
X_4 (X)	12.18 g/L	1.5	1.5	1.5
Independientes				
X_5 (Q)	1 L/h ⁻¹	1.5	1.5	1.5
X_6 (Gln)	100 mM	1	1	1
X_7 (Cria)	50 mM	1	1.33	1.39
X_8 (I _{max})	0.603 h ⁻¹	1	1	1
X_9 (KA1)	123.3 U/h L ⁻¹	1	1	5
Veloc.	21.1 mM/h ⁻¹	1.5	1.65	1.77
Producción				

31

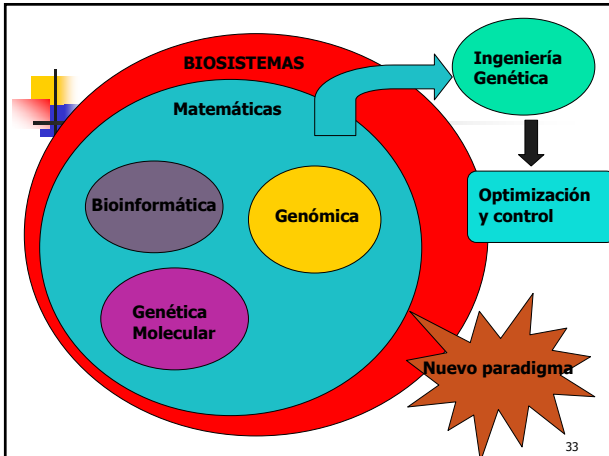
Método Indirecto de Optimización

Paso 4. Implementación en el sistema experimental

Comprobación experimental de las predicciones

Variables		Ratio $(X_i)_{opt}/(X_i)_{basal}$			
Dependientes	Basal	1		2	
		Modelo	Experimental	Modelo	Experimental
X_1 (G)	43.28 mM	1	0.96	1	0.95
X_2 (Cr)	29.49 mM	1	0.97	1.49	1.77
X_3 (C)	20.51 mM	1	1.01	1.11	1.13
X_4 (X)	12.18 g/L	1.5	1.53	1.5	1.53
Independientes					
X_5 (Q)	1 L/h ⁻¹		1.5		1.5
X_7 (Cria)	50 mM		1		1.33
Veloc.	21.1 mM/h ⁻¹	1.5	1.54	1.65	1.74
Producción					

32



33

GRUPO DE TECNOLOGÍA BIOQUÍMICA
 Facultad de Biología
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA
 P.O. BOX 31006 LAS CAJAS, 38206 SAN CRISTÓBAL DE LA LAGUNA, CANARIAS
 Tel: +34 922 312216 e-mail: tbi@ull.es

<http://webpages.ull.es/users/sympbst/>

34

Las Matemáticas en el I+D galénico



Matías Llabrés Martínez

Catedrático de Farmacia y Tecnología Farmacéutica
Departamento de Ingeniería Química y Tecnología Farmacéutica
Universidad de La Laguna

Resumen

Tal como hoy lo conocemos, el medicamento es fruto del desarrollo científico del siglo XX. Es durante este período cuando el empirismo que sustentaba la búsqueda de nuevos fármacos y su empleo en el tratamiento de las enfermedades empieza a dar paso al conocimiento científico, y cuando la preparación artesanal da paso a la manufactura industrial.

Si tuviéramos que sintetizar las características del I+D en el sector farmacéutico actual, no dudaríamos en resaltar la rápida incorporación de los avances científicos al desarrollo de nuevos fármacos. Dos datos para avalar esta hipótesis: en el informe de la OCDE *Knowledge Based Economy*, la industria farmacéutica se incluye dentro del grupo de alta tecnología, junto con la industria aerospacial, computadoras y ofimática, y electrónica y comunicaciones; el desarrollo de un nuevo fármaco supone una inversión de unos 500 millones de euros y 11 años de investigación.

Sin embargo, detrás del coste de desarrollo de un nuevo fármaco se esconde la historia de un fracaso: tan sólo 1 de cada 2000 nuevas moléculas ensayadas llegan finalmente al mercado, y es precisamente la constatación de este fracaso la que está promoviendo nuevos métodos para el desarrollo de fármacos. No es de extrañar por tanto que las nuevas estrategias primen los requisitos relacionados con la absorción y la biodistribución, y en segundo lugar con la toxicidad, así como el uso de modelos teóricos que permitan diferenciar las moléculas aceptables como fármacos de aquellas que no lo son.

Mi experiencia personal se ha centrado en la evaluación de la biodisponibilidad y bioequivalencia, centro de la disciplina conocida con el nombre de Biofarmacia. Esta parcela del desarrollo galénico nos permite diseñar formas de dosificación de medicamentos para modular la velocidad de absorción, comparar la biodisponibilidad de dos o más formulaciones o estudiar el efecto de los alimentos sobre la biodisponibilidad, por citar algunos ejemplos representativos. Este tipo de ensayo está estrechamente relacionado con la evaluación de la calidad de los medicamentos, y sujeto a normas legales tanto en Europa, a través de la Agencia Europea para la Evaluación de los Medicamentos, como en los EEUU, a través de la Food and Drug Administration.

En Europa todavía es de aplicación el método clásico para la evaluación de la bioequivalencia, basado en un diseño experimental cruzado y en la interpretación de los resultados mediante el análisis de la varianza. En el año 2001 entró en vigor en EEUU una nueva directiva en la que se especifica el uso de estadísticos no lineales basados en los componentes de la varianza. La evaluación de la absorción de formulaciones de cesión modificada se basa en el empleo de modelos lineales y en la aplicación de las técnicas de convolución y de deconvolución. Ambos grupos de técnicas serán analizados sobre los datos

obtenidos en el Laboratorio de Farmacia Galénica de la Universidad de La Laguna a lo largo de los últimos años.

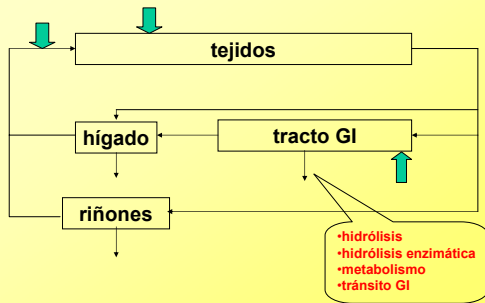
LA MATEMÁTICA EN EL I+D GALÉNICO

Matías Lladrés
 Dpto. de Ingeniería Química y Tecnología Farmacéutica
 Facultad de Farmacia

Desarrollo de un nuevo medicamento

AREA	PRE - CLÍNICA	CLÍNICA	POST-COMERCIALIZACION	
	FASE I	FASE II	FASE III FASE IV	
TOXICOLÓGICA	<ul style="list-style-type: none"> toxicidad aguda mutagenicidad 	<ul style="list-style-type: none"> toxicidad sub-aguda toxicidad aguda 		
ANALÍTICA	<ul style="list-style-type: none"> desarrollo métodos analíticos 	<ul style="list-style-type: none"> validación métodos analíticos 		
CLÍNICA		<ul style="list-style-type: none"> toxicidad subcrónica eficacia y seguridad 	<ul style="list-style-type: none"> toxicidad máxima tolerada eficacia y seguridad clínica 	<ul style="list-style-type: none"> reacciones adversas
METABOLISMO Y FARMACOCINETICA		<ul style="list-style-type: none"> disposición (Vd, Cl, t_{1/2}) variabilidad farmacocinética bioequivalencia linealidad farmacocinética de poblaciones: edad, insuficiencia renal, insuficiencia hepática 	<ul style="list-style-type: none"> ADME (t^oC, H) ADME en régimen de dosis múltiple farmacocinética de poblaciones: edad, insuficiencia renal, insuficiencia hepática 	
FARMACOTÉCNICA	<ul style="list-style-type: none"> preformulación desarrollo galénico 	<ul style="list-style-type: none"> selección formas de dosificación 	<ul style="list-style-type: none"> elaboración a escala piloto especificaciones técnicas y capacidad del proceso incremento de control de calidad control de proceso 	<ul style="list-style-type: none"> interacciones SI-PAC (Scale-up and Post Approval Changes) revalidación (cada 2 años)

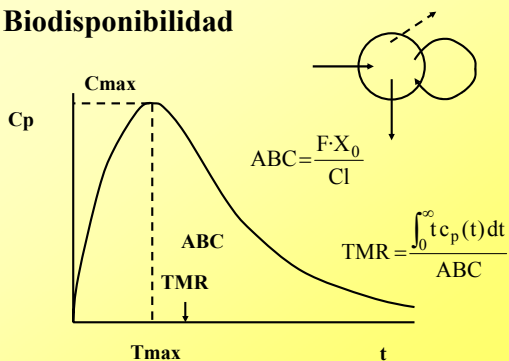
Biodistribución de fármacos



Biodisponibilidad y Bioequivalencia. I

- Biodisponibilidad.** Velocidad y extensión en que la sustancia activa o principio terapéutico se absorbe a partir de una forma farmacéutica y alcanza el lugar de acción. (CPMP, 1998)

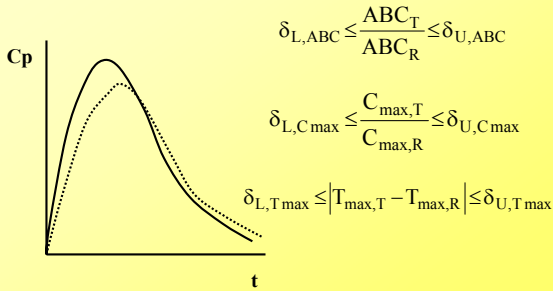
Biodisponibilidad



Biodisponibilidad y Bioequivalencia. II

- Bioequivalencia.** Dos medicamentos son bioequivalentes si son equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas, y si sus biodisponibilidades (velocidad y extensión) después de la administración en igual dosis molar son similares de tal forma que sus efectos – eficacia y seguridad – son esencialmente los mismos.

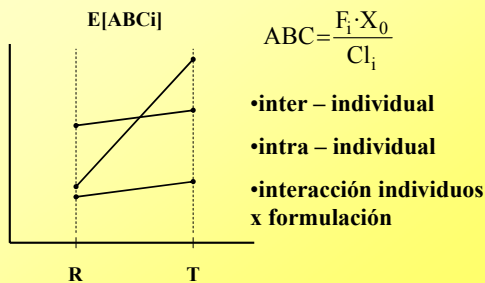
Bioequivalencia



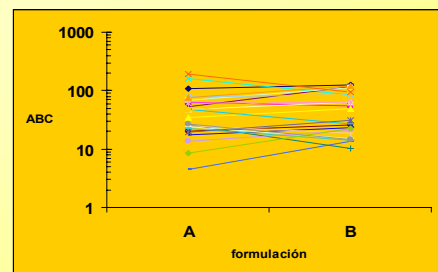
Evaluación de la Bioequivalencia

- La biodisponibilidad no es un parámetro unidimensional ni es directamente mensurable.
- Debe considerarse la tendencia central y la dispersión de los parámetros utilizados.
- La hipótesis estadística debe formular la equivalencia entre ambos medicamentos.
- Debe declararse el riesgo del paciente (probabilidad de aceptar la bioequivalencia cuando es falsa).

Origen de la variabilidad y criterios de bioequivalencia



Bioequivalencia individual: ganisetrón (Cupissol y cols., 1993)



Evaluación de la bioequivalencia. Comparación de promedios. I

		per.	
		1	2
sec	1	R	T
	2	T	R

$$x_{ijk} = \tilde{\mu} \tilde{S}_{ik} \tilde{P}_j \tilde{F}_{(j,k)} \tilde{e}_{ijk}$$

$$y_{ijk} = \ln(x_{ijk}) = \mu + S_{ik} + P_j + F_{(j,k)} + e_{ijk}$$

$$S_{ik} \sim N(0, \sigma_S^2); e_{ijk} \sim N(0, \sigma_R^2) \text{ ó } N(0, \sigma_T^2)$$

Evaluación de la bioequivalencia. Comparación de promedios. I

$$w_{ik} = \left(\frac{x_{i2k}}{x_{i1k}} \right)^{1/2}; d_{ik} = \frac{1}{2}(y_{i2k} - y_{i1k})$$

$$E(d_{ik}) = \begin{cases} \frac{1}{2}[(P_2 - P_1) + (F_T - F_R)], & k=1 \\ \frac{1}{2}[(P_2 - P_1) + (F_R - F_T)], & k=2 \end{cases}$$

$$\sigma_d^2 = \frac{1}{4}(\sigma_R^2 + \sigma_T^2)$$

Evaluación de la bioequivalencia: tipos de ensayos (CPMP, 1995)

- ensayos para probar la superioridad

$$H_0: \mu_T - \mu_P = 0$$

$$H_1: \mu_T - \mu_P > \Delta$$

- ensayos para probar la equivalencia

$$H_{10}: \mu_T - \mu_R \leq \Delta_{INF} \text{ vs } H_{11}: \mu_T - \mu_R > \Delta_{INF}$$

$$H_{11}: \mu_T - \mu_R \geq \Delta_{SUP} \text{ vs } H_{11}: \mu_T - \mu_R < \Delta_{SUP}$$

Doble prueba test – t (CPMP, 2001; FDA, 2001)

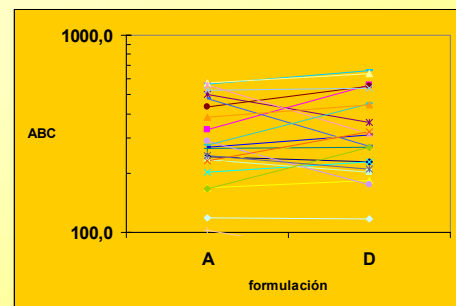
$$t_{INF} = \frac{(\bar{y}_T - \bar{y}_R) - \Delta_{INF}}{s_d}$$

$$t_{SUP} = \frac{(\bar{y}_T - \bar{y}_R) - \Delta_{SUP}}{s_d}$$

Bioequivalencia individual: diseño experimental

sec.	período			
	1	2	3	4
1	R	T	R	T
2	T	R	T	R
3	R	T	T	R
4	T	R	R	R

Bioequivalencia individual: verapamilo (Esinhart y Chinchilli, 1994)



Origen de la variabilidad y criterios de bioequivalencia

- Bioequivalence and interchangeability (Hwang et al. 1978)
- 75/75 Rule (Fed. Register, 1978)
- Comparación de dos formulaciones de amoxicilina según un falso cuadrado latino (Llabrés y cols. 1979)
- The subject-by-formulation interaction as a criterion of interchangeability of drugs (Ekbohom and Melander, 1989)

Criterios de bioequivalencia (Anderson and Hauck, 1990)

- Bioequivalencia poblacional.** El producto ensayado es bioequivalente con el de referencia para una gran proporción de la población (*prescripción*).
- Bioequivalencia individual.** La probabilidad de bioequivalencia para un individuo particular es elevada (*intercambio*).

**Bioequivalencia individual:
variabilidad intra - individual**

⇒ valores esperados:

$$\text{var}[\mu_{T,j} - \mu_{R,j}] = \sigma_D^2$$

⇒ valores actuales:

$$\text{var}[y_{T,j} - y_{R,j}] = \sigma_D^2 + \sigma_{w,T}^2 + \sigma_{w,R}^2$$

**Bioequivalencia individual:
procedimientos**

categoria	referencias
interac. ind. x form.	Ekbohm y Melander (1989)
intervalos de tolerancia	Anderon y Hauck (1990), Esinhart y Chinchille (1994)
momentos de segundo orden	Scheiner (1992), Schall y Luus (1993), Holder y Hsuan (1993), Endrenyi (1994), Llabrés (1997)
probabilísticos	Schall (1995)

**Evaluación de la bioequivalencia individual
(Williams, 1997; FDA, 2001)**

$$\Theta_S = \frac{(\mu_T - \mu_R)^2 + C_1 \cdot \sigma_D^2 + C_2 \cdot (\sigma_{w,T}^2 - \sigma_{w,R}^2)}{\sigma_{w,R}^2} \leq M_{ms}$$

$$M_{ms} = \begin{cases} M_{\mu} & \sigma_{w,R}^2 \leq \sigma_{w,0}^2 \\ M_{\mu} \frac{\sigma_{w,R}^2}{\sigma_{w,0}^2} & \sigma_{w,R}^2 > \sigma_{w,0}^2 \end{cases}$$

Furosemida

Ekbohm y Melander (1989)

	$C_1 = 1$	$C_1 = 1$
	$C_2 = 1$	$C_2 = 0$
LC sup 95%	0,112	0,0952
$\sigma_{w,R}^2$	0,0404	0,0417
	valores críticos	
$\sigma_{w,0}^2 = 0,15^2$	0,0894	0,0922
$\sigma_{w,R}^2 = 0,20^2$	0,0503	0,0519

Expectativas y logros en el diseño de formas farmacéuticas de cesión modificada para administración oral

Matías Lladrés
Facultad de Farmacia
Universidad de La Laguna
VI Congreso de la
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA INDUSTRIAL Y
GALÉNICA
3ª Jornadas de Tecnología Farmacéutica
ASOCIACIÓN DE FARMACÉUTICOS DE LA INDUSTRIA
Granada, 9-11 de Febrero de 2003

Terminología

- Cesión modificada (*modified release*):
 - cesión diferida (*delayed release*, EMEA, FDA),
 - cesión prolongada (*prolongued release*, EMEA; *extended release*, FDA).

Diseño racional de formulaciones de cesión sostenida

- Criterios para la selección del principio activo.
- Criterios para la selección de la forma de dosificación.
- Evaluación, control de calidad, cambio de escala y modificaciones posteriores a la autorización (SUPAC).

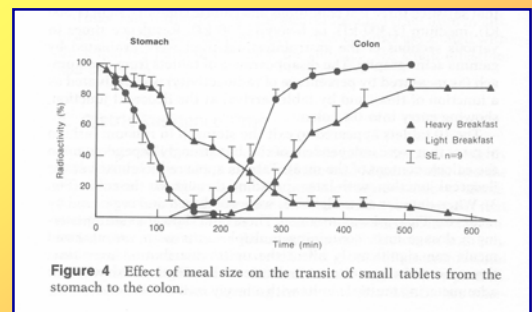
Criterios de selección del fármaco

- CPMP/EWP/280/96, Jul 1999
- ADME / toxicidad
- Absorción:
 - Absorción por difusión pasiva.
 - Velocidad de absorción alta para mantener la condición de sumidero a lo largo de todo el tránsito intestinal.
 - No metabolismo pre-sistémico.

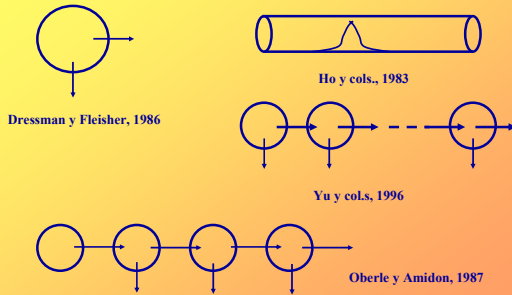
Criterios de selección del fármaco (continuación)

- Biodisponibilidad formas orales de cesión modificada:
 - solubilidad y velocidad de cesión,
 - permeabilidad,
 - tránsito gastro – intestinal de la forma de dosificación y tiempo de residencia en el área de absorción

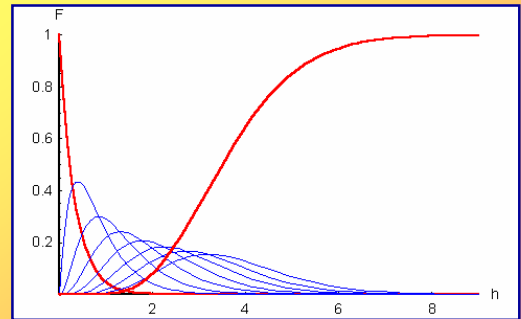
Tránsito gastro – intestinal y tiempo de residencia en el área de absorción



Predicción de la biodisponibilidad



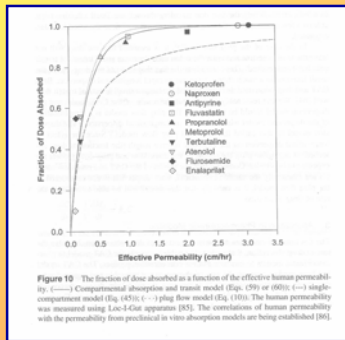
Modelo de tanques en serie



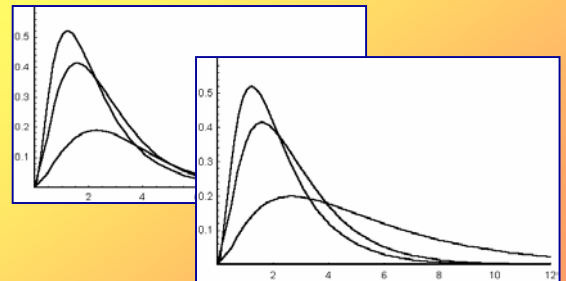
Predicción de la biodisponibilidad

$$F = 1 - \left(1 + \frac{2P_{\text{eff}} \bar{T}_{\text{si}}}{7R} \right)^{-7}$$

Yu y cols., 2000



Tránsito GI y biodisponibilidad



Biodisponibilidad intra - colon

Fármaco	ref.	F %
Furosemida	po	3
ciprofloxacina	po	7
nitrendipina	po	72
Teofilina	ig	86
	po	91
Metoprolol	ig	109

Antonin, 1993

Europa. EMEA

- Note for guidance on quality of modified release products: A: Oral dosage forms. B: Transdermal dosage forms. Section I (Quality) (CPMP/QWP/604/96). Jul 1999
- Note for guidance on modified release oral and transdermal dosage forms: Section II (Pharmacokinetic and clinical evaluation) (CPMP/EWP/280/96). Jul 1999

USA. FDA: Guidances for Industry

- Extended release oral dosage forms: Development, evaluation, and application of in vitro / in vivo correlations. (BP2, Sep 1977)
- SUPAC – MR: Modified release solid oral dosage forms. (CMC8, Sep 1997)
- SUPAC IR/MR: Immediate release and modified release solid oral dosage forms. Manufacturing equipment addendum. (CMC9 Rev. 1, 1999)

USA. FDA: Guidances for Industry Continuación

- Guidance for Industry. Bioavailability and bioequivalence studies for orally administered drug product – General considerations. CDER, BP, Oct 2000. Sección 5D
- Statistical approaches to establishing bioequivalence. CDER, Jan 2001

Objetivos documento BP2 (CDER, 1997):

- Métodos para desarrollar una IVIVC y evaluar su predictabilidad.
- Utilizar una IVIVC para fijar las especificaciones del test de velocidad de disolución.
- Aplicar una IVIVC para sustituir un ensayo de bioequivalencia durante el proceso de aprobación y en SUPAC



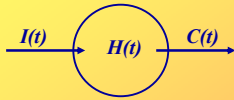
Categorías IVIVC

Nivel	Descripción / Comentarios
A	Punto – punto entre la curva de disolución in vitro y la de cesión in vivo.
B	Momentos estadísticos de la curva de disolución y la curva de niveles plasmáticos
C	Punto- parámetro
D	Más de un punto – más de un parámetro

IVIVC – Nivel A. Procedimientos FDA – CDER BP 2, 1007, sección III A

- Deconvolución y verificación de la correlación entre la cantidad cedida *in vivo* y la cantidad cedida *in vitro*.
- Convolución y verificación de la correlación entre la respuesta observada y la respuesta predicha.

Integral de convolución

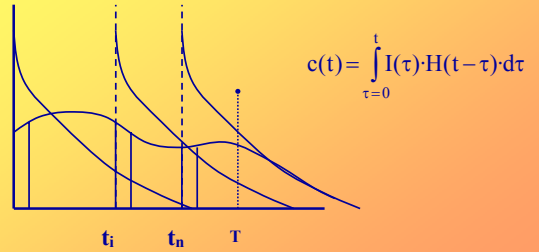


$$H(t) = \sum_{i=1}^m a_i e^{-\lambda_i t}$$

$$c(t) = \int_{\tau=0}^t I(\tau) \cdot H(t-\tau) \cdot d\tau$$

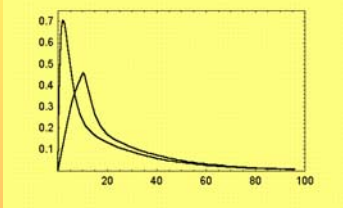
Integral de Convolución

$$c(T) = I_0 \cdot \Delta t \cdot H(T) + \dots + I_i \cdot \Delta t \cdot H(T-t_i) + \dots + I_n \cdot \Delta t \cdot H(T-t_n)$$



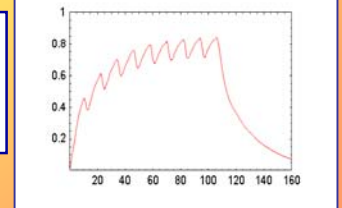
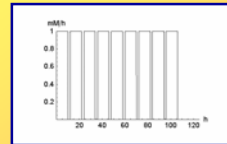
Convolución. Integración simbólica

```
M = - 0.540 Exp[- 0.6082 t] + 0.510 Exp[- 0.4615 t] +
0.030 Exp[- 0.0407 t];
R = 1 - UnitStep[t - 10];
H = FullSimplify[Chop[Integrate[R * (M /. t -> T - t), {t, 0, T}]]];
```

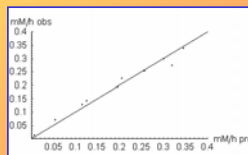
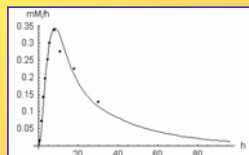
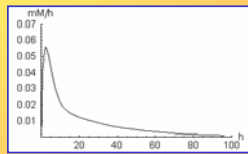
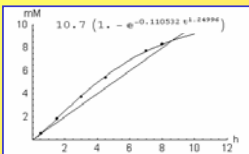


Convolución. Dosis múltiples

```
funR[tr_., tdos_List] := (1 - UnitStep[t - tr]) *
Sum[UnitStep[t - tdos[[i]]] *
(1 - UnitStep[t - (tdos[[i]] + tr)]),
{i, 2, Length[tdos]}]
R = funR[10, {0, 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84, 96}]
```



IVIVC Nivel A - Método de convolución



Métodos de deconvolución.

Antecedentes

- Nelson – Schaldemose (1959)
- Wagner – Nelson (1963)
- Loo – Riegelman (1968)
- Resigno – Segre (1966)
- Vaughan – Denis (1978)
- Veng Pedersen (1980)
- Sparacino y cols. (2001)

Métodos de deconvolución.

Limitaciones

- Número de puntos experimentales reducido y distribuidos irregularmente en el tiempo
- Error experimental
- Variabilidad inter e intra individual de la función de ponderación

Métodos de deconvolución. I

$$c(s) = i(s) \cdot h(s)$$

$$\frac{1}{s} i(s) = c(s) \frac{1}{s \cdot h(s)}$$

$$\int_{0^+}^t I(\tau) d\tau = \int_{\tau=0}^t C(\tau) \cdot G(t-\tau) d\tau$$

$$G(t) = L^{-1} \left[\frac{1}{s \cdot h(s)} \right]$$

Métodos de deconvolución. II

$$c_p(t_j) = \sum_{i=1}^j \left(\int_0^{t_j - t_{i-1}} H(\tau) d\tau - \int_0^{t_j - t_i} H(\tau) d\tau \right) I(t_j)$$

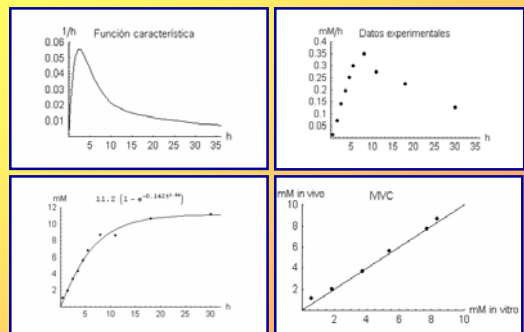
$$\mathbf{c} = \mathbf{G} \cdot \mathbf{I}$$

solución directa: $\mathbf{I} = \mathbf{G}^{-1} \cdot \mathbf{c}$

mínimos cuadrados: $\mathbf{I} = (\mathbf{G}^T \cdot \mathbf{G})^{-1} \cdot \mathbf{c}$

filtrado: $\mathbf{I} = (\mathbf{G}^T \cdot \mathbf{G} + \gamma \mathbf{P}^{-1})^{-1} \cdot \mathbf{G}^T \cdot \mathbf{c}$

IVIVC – Método de deconvolución



Conclusiones (I):

- Solubilidad y permeabilidad

Lipinski, 2000

Conclusiones (II):

- Permeabilidad colónica:
 - Alta: centrar el diseño en el control de la cesión
 - Baja: centrar el diseño en el control de la velocidad de tránsito gastro – intestinal y de la cesión.

Las Matemáticas y la Química: Quimiometría y Cualimetría



Miguel Á. Rodríguez Delgado

Profesor Titular de Química Analítica
Departamento de Química Analítica, Nutrición y Bromatología
Universidad de La Laguna

1. Definición y evolución histórica de la Quimiometría y Cualimetría

En 1975, *The Chemometrics Society* definió la **Quimiometría** como “la disciplina química que utiliza métodos matemáticos y estadísticos para diseñar o seleccionar procedimientos de medida y experimentos óptimos, y para proporcionar la máxima información química mediante el análisis de datos químicos”. D.L. Massart (1997) define la Quimiometría como “la disciplina química que utiliza la Matemática, la Estadística y la lógica formal para diseñar o seleccionar procedimientos experimentales óptimos, proporcionar la máxima información química relevante a partir del análisis de datos químicos y obtener conocimiento a partir de sistemas químicos”. Respecto a la primera, esta definición añade el uso de la lógica formal, base de la inteligencia artificial, y matiza dos hechos: que la información buscada debe ser “relevante”, y que la información sobre el sistema químico debe transformarse en conocimiento global sobre el problema en estudio.

La Quimiometría mejora el rendimiento del proceso analítico en todas sus etapas. Siguiendo el esquema de la Figura 1, en las etapas de toma de muestra y diseño de los experimentos se pretende conseguir datos de una determinada calidad con un mínimo esfuerzo experimental. Una vez obtenidos los datos, el tratamiento de los mismos permite aumentar la calidad de los resultados, facilitar su interpretación, y fundamentar las conclusiones con rigor.

La Quimiometría se puede considerar como una rama aplicada y especializada de ambas, la Química Analítica y la Estadística Aplicada, con una función análoga a la que desempeñan disciplinas como la Biometría, Sociometría, Econometría o Psicometría en relación a la Biología, Sociología, Economía o Psicología, entre otras. Las diferencias entre estas disciplinas metrológicas y la Quimiometría son debidas a las particulares características de los datos de origen químico:

- a) El limitado número de factores (concentraciones, pH, fuerza iónica, presencia de luz, etc.) que influyen sobre los resultados.
- b) La posibilidad de control de la mayoría de dichos factores por parte del experimentador. Puesto que los factores son escasos, y en su mayoría controlables, es fácil repetir los experimentos en las condiciones de trabajo deseadas.
- c) La incertidumbre relativamente pequeña (entre un 0.3% y un 3%) que afecta a la mayoría de las medidas analíticas.

En Biometría, Sociometría, etc., en general, se tienen muchos más factores, y muchos de ellos no son controlables, por lo que es difícil o imposible repetir los experimentos en las mismas condiciones. Además, con frecuencia, la incertidumbre con la que se conocen los datos es elevada. En general, el número total de factores puestos en juego crece en la forma:

Física y Química [$<10^2$] < Bioquímica [$>10^2$] < Biología [$>10^3$] < Ciencias Humanas [$>10^4$]

La mayoría de las diversas ramas de la Estadística se desarrollaron en el primer tercio del siglo XX. De esta época datan los primeros números de revistas de investigación tales como *Biometrika* (1901), *Econometrica* (1933) y *Psicometrika* (1936). En cambio, el desarrollo de la Quimiometría como disciplina científica independiente no se inició hasta 1969, con los trabajos de Jurs, Kowalski e Isenhour. Años después aparecieron las primeras revistas de investigación en Quimiometría: *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems* (1986) y *Journal of Chemometrics* (1987).

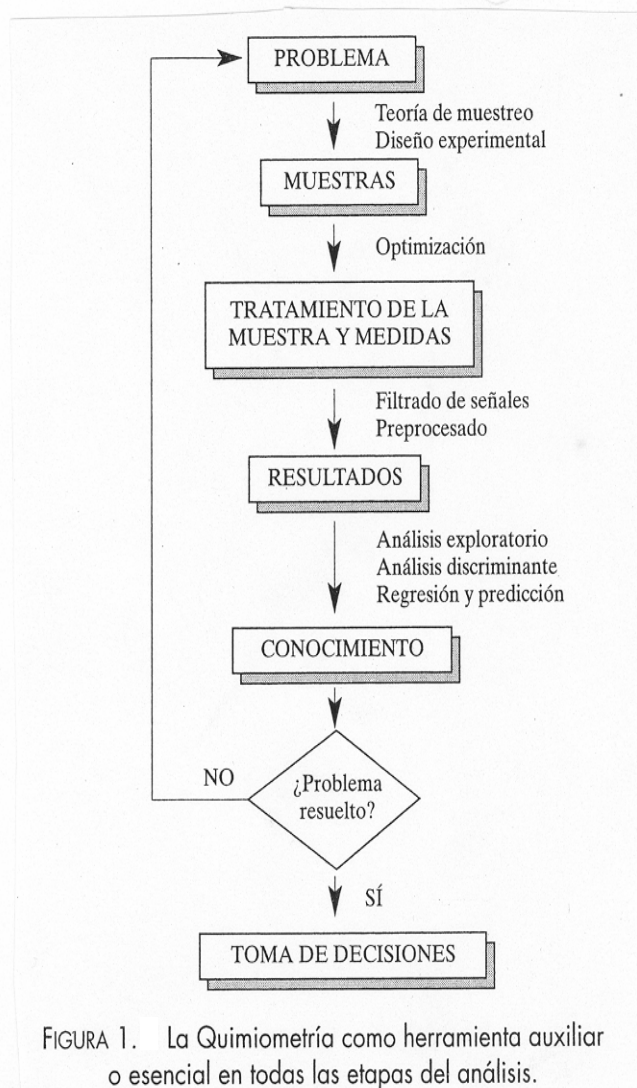


FIGURA 1. La Quimiometría como herramienta auxiliar o esencial en todas las etapas del análisis.

El desarrollo de la Quimiometría fue tardío como consecuencia de la lenta evolución de la instrumentación científica. En la primera mitad del siglo XX era difícil y costoso obtener, tratar y almacenar datos químico-analíticos. Se disponía de pocos datos, y su examen permitía al

analista extraer toda la información significativa. Esta situación comenzó a cambiar hacia 1960, debido al fuerte impulso que experimentó el desarrollo de nueva instrumentación. Sin embargo, en la década 1960-1970 la recopilación de los datos y su tratamiento manual con algoritmos matemáticos eran procesos lentos y tediosos. Por ello, los algoritmos con cierta complejidad de cálculo (incluida la regresión lineal simple) no tuvieron interés práctico hasta la popularización de las calculadoras electrónicas hacia 1975. Por otra parte, la idea de que los datos químicos generados por los nuevos instrumentos podían transformarse en información significativa mediante la aplicación de técnicas estadísticas estaba poco extendida. Como observó C.F. Bender (1973), “durante años, los científicos experimentalistas han llenado [de datos] los cuadernos de laboratorio, y a menudo los han descartado por falta de técnicas de interpretación adecuadas”.

El impulso definitivo de la Quimiometría como disciplina científica independiente fue debido a la popularización del microordenador, y su incorporación a los instrumentos científicos, a mediados de la década 1980-1990. Actualmente, un laboratorio analítico automatizado es capaz de generar, tratar y almacenar en corto tiempo muchos miles de datos, referentes a muestras que han sido analizadas secuencialmente mediante técnicas de enorme poder resolutivo: cromatografía, electroforesis, entre otras, acopladas a diversos detectores simples, multi-canales y de barrido. Además, muchas técnicas quimiométricas se encuentran incorporadas al *software* de la instrumentación analítica, y se aplican de un modo habitual por los profesionales del laboratorio químico analítico.

La liberalización del comercio en áreas geográficas cada vez más grandes ha provocado que la comparabilidad de los resultados analíticos sea una de las metas más importantes a lograr. Para alcanzarla, los organismos internacionales competentes han desarrollado un sistema de garantía de calidad que se basa fundamentalmente en el ámbito voluntario, la normalización, la certificación, la acreditación y la calibración. Los conocimientos y herramientas que sirven para desarrollar y evaluar la calidad del análisis químico, fundamentalmente, pero que se extienden también a otros campos, han sido agrupadas bajo el nombre de **Cualimetría**.

La calidad considerada genéricamente es un concepto abstracto que tiene muchas implicaciones, por lo que no es de extrañar que se encuentren un sinfín de definiciones. La Real Academia Española define la calidad como “Propiedad o conjunto de propiedades inherentes a una cosa, que permiten apreciarla como igual, mejor o peor que las restantes de su especie”. Así un producto alimenticio A es de más calidad que otro B porque tiene menos aditivos o contaminantes. Un resultado analítico A será mejor que otro B si el primero se acerca más al verdadero valor y presenta menos dispersión (mayor precisión). La ISO define la calidad como “la totalidad de los rasgos y características de un producto, proceso o servicio que inciden en su capacidad de satisfacer necesidades reguladas o implícitas”. Teniendo en cuenta los matices que la palabra calidad tiene en relación con el laboratorio y sus relaciones entre sí, se puede definir la calidad del laboratorio analítico como “conjunto de características de la información que satisfacen las demandas/exigencias del organismo público/privado del que depende y/o del cliente o usuario”. Las propiedades analíticas pueden considerarse divididas en dos grupos según su importancia relativa: las denominadas básicas como exactitud, precisión, sensibilidad, selectividad y rapidez; y las complementarias tales como coste, grado de participación humana (automatización), robustez, seguridad para el personal, etc. En la evaluación de esta calidad no cabe duda que las herramientas básicas son las matemáticas pues hay que generar información al usuario con un cierto grado de credibilidad, por lo que todas las etapas de calibración, validación, etc., son fundamentales para asegurar una calidad integral.

2. Máquinas y programas utilizados en Quimiometría

En Quimiometría, los ordenadores de gran capacidad de cálculo no son habitualmente necesarios. Los ordenadores personales (tipo estándar, de sobremesa o portátiles) tienen memoria y velocidad más que suficientes para manejar los datos (normalmente por debajo de unos cientos de miles) y realizar los cálculos necesarios para aplicar las técnicas estadísticas más complejas. Por su parte, las calculadoras de bolsillo programables (o con funciones preprogramadas) son también útiles para aplicar herramientas simples sobre unos pocos datos distribuidos a lo largo de una o dos variables. Las colecciones de programas o paquetes estadísticos más populares del mercado se encuentran disponibles en versiones MacIntosh y Windows. Pueden distinguirse varios tipos:

- a) Los paquetes estadísticos de aplicación general, como SAS (*Statistical Analysis Systems*), Statistica, S-Plus y Statgraphics. Son entornos de trabajo con opciones que abarcan un gran número de herramientas estadísticas preprogramadas de todo tipo. Dentro de esta categoría pueden incluirse también algunos paquetes de programas originalmente desarrollados para aplicaciones médicas, sociológicas, etc., si bien actualmente tienen un enfoque amplio y general, como el BMDP (*Bio-Medical Data Processing*), o el SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*).
- b) Los paquetes de Quimiometría especialmente diseñados para el tratamiento de datos químico-analíticos, como *The Unscrambler*, *Trajans*, *Pirouette* y *PARVUS*, entre otros. Estos programas no contemplan todo tipo de herramientas estadísticas, sino que centran su atención en las opciones más utilizadas por los quimiometristas. Si bien se pierde el enfoque general, las herramientas de mayor aplicación en Quimiometría se utilizan con mayor rapidez y comodidad, y los resultados se presentan directamente en la forma esperada por el profesional del laboratorio. En algún caso, incorporan también herramientas estadísticas específicas, fruto de la investigación en Quimiometría y poco extendidas entre las otras especialidades de la Estadística Aplicada.
- c) Los entornos asistidos para el desarrollo de herramientas estadísticas, como MATLAB. En un entorno de este tipo se tienen opciones y herramientas básicas (como vectores y matrices) para que el usuario programe su propio *software* estadístico sin partir de cero. Se necesita cierto entrenamiento para utilizar MATLAB, pero dominar un entorno de este tipo posibilita la investigación en Quimiometría, esto es, el desarrollo de nuevas herramientas o la modificación de las ya existentes.
- d) Las hojas de cálculo como *Lotus*, *Excel* y *Quattro Pro*, entre otras. Estos programas, habituales en los paquetes de ofimática (como *Microsoft Office* o *Corel Office*), contienen una extensa relación de herramientas estadísticas. Por esta razón, y por la comodidad con la que permiten realizar cálculos, son valiosas herramientas auxiliares en Quimiometría, especialmente para obtener descriptores estadísticos básicos y hacer representaciones gráficas. También son útiles como programa “puente”, para transformar datos generados por los instrumentos, o procedentes de otras fuentes, a un formato interpretable por el editor de datos del paquete estadístico.

3. Algunas áreas de interés

Reconociendo tendencias en los datos. Supongamos que una empresa (farmacéutica, de pinturas, agroalimentaria, de química básica, ...) produce diversos lotes de producto comercializable a la semana. Sus clientes desean recibir un producto de calidad constante y, por tanto, la empresa debe controlar la homogeneidad entre lotes. Si suponemos que por cada uno de los 10 lotes fabricados semanalmente elegimos 12 muestras (que sean representativas de las fases inferior, media y superior del reactor donde se han producido, por ejemplo), tendremos un conjunto de 120 muestras. Si cada muestra individual se caracteriza por 7 parámetros distintos (que sean un reflejo de su composición, forma, tamaño u otras propiedades que la caractericen), ya tenemos un conjunto de datos considerable formado por 120×7 datos. La representación numérica, en forma de tabla o matriz de datos, de los valores obtenidos se ilustra en la Figura 2:

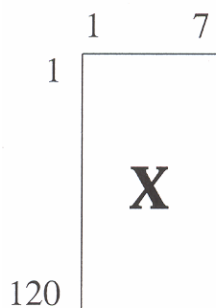


Figura 2. Representación de la matriz de datos X formada por 120 muestras u objetos. Cada uno de ellos está caracterizado por 7 parámetros o variables.

Nos puede interesar conocer:

- Si todo el conjunto de muestras (llamadas objetos en el lenguaje utilizado en la Quimiometría) es homogéneo o no.
- En caso de que no lo sea, si existe alguna muestra particular discrepante (*outlier*), o conjunto de muestras que se diferencien del resto.
- Si encontramos muestras características, es conveniente conocer cuáles de los parámetros analizados (llamados variables) son distintos del resto de las muestras.
- Siendo un poco ambiciosos, también nos gustaría saber si la información contenida en alguna de las variables es suplementaria del resto de variables y, por tanto, si realizamos demasiado trabajo analítico con el consiguiente gasto innecesario en tiempo y reactivos.

Este tipo de información se obtiene aplicando una serie de técnicas quimiométricas que se han denominado genéricamente como *pattern recognition*. En español se ha traducido por técnicas de reconocimiento de modelos, de formas, de pautas, etc. Concretamente, se aplican técnicas de agrupación o análisis *cluster* y técnicas de representación. Estas últimas tienen por finalidad representar cada uno de los 120 objetos – en el ejemplo escogido –, no en el espacio heptadimensional de las variables medidas (espacio que el ser humano es incapaz de visualizar), sino en un espacio reducido que sea, como máximo, tridimensional. El secreto, claro está, consiste en trasladar la máxima información contenida en el espacio multidimensional original al espacio de dimensionalidad reducida. De la misma forma que una buena foto – que es

bidimensional – conserva la información tridimensional de los aspectos retratados, las técnicas de representación han de hacer lo mismo con espacios de dimensionalidad elevada.

De hecho, la capacidad de combinar adecuadamente las variables medidas para formar otras nuevas – denominadas variables latentes o factores – que contengan la información original forma el núcleo de numerosas técnicas quimiométricas. Con ello se consigue extraer y representar información útil de un conjunto de datos multidimensional (multivariante en lenguaje quimiométrico, dado que usualmente las múltiples variables medidas varían simultáneamente) que, sin duda, contiene la información original pero de forma muy poco transparente y accesible.

Finalmente, también en este campo, nos podría interesar conocer si alguno de los nuevos lotes producidos (por nosotros mismos en otro periodo de tiempo o un producto similar de la competencia) es parecido o no a los producidos caracterizados anteriormente. Las técnicas a aplicar ahora son las técnicas de clasificación, y algunos métodos de este campo, como el análisis discriminante lineal o el método SIMCA, han adquirido cierta popularidad.

Relaciones entre conjuntos de datos. Supongamos ahora que nuestro interés se centra en relacionar la composición de las muestras con su calidad. El término “calidad” debe estar claramente identificado. A menudo consiste en la medición de parámetros físico-químico como el índice de octano para gasolinas, la suavidad al tacto en aprestos para tejidos o resultados de cata para vinos. Pueden existir una o más variables que quieran relacionarse con las variables que describen la composición, por lo que, ahora, el objetivo que se persigue es la relación entre las matrices X e Y representadas en la Figura 3.

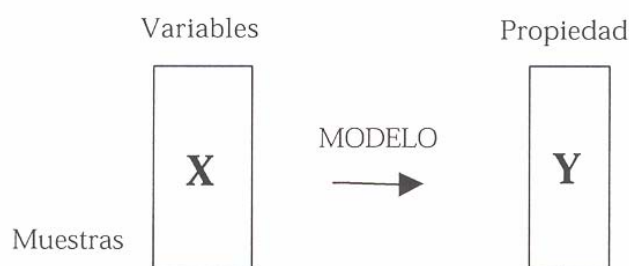


Figura 3. Representación de la relación entre una matriz de datos X formada por variables descriptoras de cada uno de los objetos y una matriz Y que contiene otro tipo de variables (en el ejemplo, son variables que describen propiedades como la calidad).

La relación entre matrices se establece mediante una ecuación o modelo matemático. Frecuentemente no existen modelos que relacionen X e Y y que obedezcan a leyes bien establecidas (como la ley de Lambert-Beer, la ley de Ohm o la de Fick). Por ello, los modelos que se construyen son, a menudo, modelos *ad hoc* que se adaptan a la estructura de los datos. Siendo así, es extremadamente importante que estos modelos sean válidos en el campo de trabajo establecido. La validación de los modelos es, pues, una etapa fundamental, y nunca debe obviarse en Quimiometría.

La ecuación (1) representa un modelo en el que las variables Y se relacionan con las variables X mediante la matriz de coeficientes B. Dado que cada valor medido de las variables

de la matriz Y no resulta exactamente de la combinación lineal de las variables de la matriz X , existe una matriz que contiene los errores, E . En caso de relacionar las variables predictoras de la matriz X con una sola variable, ésta toma la forma de vector, y , representándose mediante letras minúsculas, como en la ecuación (2).

$$Y = XB + E \quad (1)$$

$$y = Xb + e \quad (2)$$

Podemos estar interesados en dos tipos de informaciones que proporciona la parte determinista de los modelos. Por un lado, en el valor de los coeficientes, B . Estos coeficientes expresan la importancia de la relación entre las variables y , en muchos casos, explican el comportamiento de la variación existente en los datos.

Frecuentemente, sin embargo, estamos interesados en el carácter predictivo de los modelos. Una vez éstos han sido validados, nos interesa conocer el valor de la variable y , que ahora recibe el nombre de variable respuesta, toda vez que se han medido los valores de las variables x para el objeto analizado. A nadie se le escapa que si las variables respuesta de la matriz Y son difíciles, caras o tediosas de medir mientras que las variables de la matriz X se miden fácilmente (como por ejemplo un espectro en el infrarrojo medio), obtendremos una gran ventaja al poder predecir las primeras a partir de las segundas. El conjunto de técnicas que se utilizan para esta finalidad recibe el nombre de regresión multivariante. El lector interesado en estos temas reconocerá la Regresión mediante Componentes Principales (PCR, *Principal Component Regression*) o el análisis mediante Mínimos Cuadrados Parciales (PLS, *Partial Least Squares*) como alguno de los métodos más conocidos.

En las áreas de química orgánica, farmacología y otras, existe un gran interés en establecer relaciones entre la estructura de los compuestos sintetizados, sus características espectrales y su reactividad química o actividad farmacológica. Este es un campo muy activo que frecuentemente se generaliza con el nombre de QSAR, *Quantitative Structure Activity Relationships*.

¿Dónde y cómo realizar las experiencias? Los científicos con cierta experiencia en el análisis de datos reales saben que, frecuentemente, éstos no contienen la información suficiente. A menudo, los datos registrados no son representativos del fenómeno que quiere estudiarse, no contienen suficiente variabilidad, la parte aleatoria es más relevante que la parte correspondiente a la variación sistemática o existen otras razones por las que las técnicas quimiométricas no puedan extraer información útil sobre el conjunto de datos.

Si no existe información es evidente que es imposible extraerla, aunque sea con las técnicas quimiométricas más potentes. Quizás motivado por el hecho de que la información raramente se manifiesta de forma explícita a través de los datos registrados, este principio, que parece tan obvio, se ignora a menudo. Las consecuencias son desastrosas para la Quimiometría, dado que puede achacarse el fracaso del análisis a las técnicas utilizadas cuando en realidad es debido a la deficiencia de los datos registrados. Debemos asegurarnos, por tanto, que la información se encuentra efectivamente en los datos a analizar. La única forma de hacerlo es programando con detalle las experiencias que conducen a ellos. El diseño de experiencias o experimentos es la parte de la Quimiometría que estudia dónde, cómo y cuando deben realizarse las experiencias para que contengan la información necesaria. El empleo de los distintos tipos de diseños experimentales (factoriales completos o fraccionales, de Hadamard, etc.), de técnicas de optimización de resultados o de superficies de respuesta constituyen algunos de los aspectos estudiados por esta extensa área de la Quimiometría.

Análisis de sistemas en evolución. Supongamos que la empresa quiere monitorizar y controlar la reacción química mediante la cual se genera el producto en un reactor discontinuo. Conocer el nivel en que se encuentran presentes los productos intermedios o el tiempo en el que se obtiene el máximo rendimiento del producto final son aspectos que tienen implicaciones económicas importantes. Hasta ahora, normalmente la monitorización de estas reacciones se lleva a cabo mediante sondas que miden la temperatura, el flujo u otras variables físicas. Si se quiere obtener información sobre la composición, se debe extraer una porción de la mezcla de la reacción. Esta alícuota se analiza mediante cromatografía u otras técnicas instrumentales que proporcionen la suficiente selectividad. Este proceso analítico conlleva tiempo, con lo que no es posible seguir de forma suficientemente rápida el progreso de la reacción en el reactor industrial. Estamos ante un caso típico de un sistema en evolución que puede seguirse perfectamente *in situ* si se utilizan las llamadas técnicas multivariantes de resolución de curvas. Registrando, por ejemplo, sucesivos espectros NIR de la mezcla de la reacción (con un tiempo de registro aproximado por espectro de sólo unos segundos), puede conseguirse la información que se describía al principio del párrafo casi a tiempo real.

Otras áreas de interés. Existen muchas otras áreas en donde se aplican distintas técnicas quimiométricas. Por ejemplo, los algoritmos genéticos se han mostrado muy útiles cuando es necesario optimizar procesos en los que existen múltiples respuestas situadas en máximos locales.

En aquellos otros casos en donde las variables registradas (a menudo son datos instrumentales) tienen una relación no lineal con la respuesta de interés (una concentración, un índice de calidad, etc.), las redes neuronales se han mostrado muy eficaces.

Bibliografía

- [1] M. Valcárcel, A. Ríos: *La calidad en los laboratorios analíticos*. Ed. Reverté, 1992.
- [2] G. Ramis Ramos, M.C. García Alvarez-Coque: *Quimiometría*. Ed. Síntesis, 2001.
- [3] M. Blanco, R. Boque, R. Cela, J. Coello, S. Paspoche, M.C. Ortiz, J. Riba, F.X. Rius, A. Ruiz, L.A. Sarabia y X. Tomás: *Avances en Quimiometría Práctica*. Universidad de Santiago de Compostela, 1991.
- [4] J.C. Miller, J.N. Miller: *Estadística y Quimiometría para Química Analítica* (4ª edición). Ed. Prentice Hall, 2002.

En Internet

<http://www.ub.es/gesq/spchso>

Sociedad Española de Quimiometría y Cualimetría

<http://iris4.chem.ohiou.edu>

North American Chapter of the International Chemometrics Society

<http://argo.urv.es/quimio/cat/maincat.html>

Grupo de Quimiometría y Cualimetría de la Universidad Pública de Tarragona

Sociedad,Ciencia,Tecnología y Matemáticas

"Las Matemáticas y la Química: Quimiometría y Cualimetría"

Miguel A. Rodríguez Delgado

Profesor Titular de Química Analítica de la Universidad de La Laguna

Quimiometría

"la disciplina química que utiliza métodos matemáticos y estadísticos para diseñar o seleccionar procedimientos de medida y experimentos óptimos, y para proporcionar la máxima información química mediante el análisis de datos químicos".

Quimiometría

"la disciplina química que utiliza la Matemática, la Estadística y la lógica formal para diseñar o seleccionar procedimientos experimentales óptimos, proporcionar la máxima información química relevante a partir del análisis de datos químicos y obtener conocimiento a partir de sistemas químicos" (1997).



1) permite diseñar y realizar experimentos más eficaces, y extraer más información a partir de los datos

2) potencia la incorporación del químico, y en general, del profesional del laboratorio, a la cadena de control del proceso productivo

QUIMIOMETRÍA QUÍMICA

BIOMETRÍA
BIOLOGÍA

SOCIOMETRÍA
SOCIOLOGÍA

ECONOMETRÍA
ECONOMÍA

PSICOMETRÍA
PSICOLOGÍA

DATOS DE ORIGEN QUÍMICO

A) El limitado número de factores (concentraciones, pH, fuerza iónica, presencia de luz, etc.) que influyen sobre los resultados

B) La posibilidad de control de la mayoría de dichos factores por parte del experimentador. Puesto que los factores son escasos, y en su mayoría controlables, es fácil repetir los experimentos en las condiciones de trabajo deseadas

C) La incertidumbre relativamente pequeña (entre un 0.3% y un 3%) que afecta a la mayoría de las medidas analíticas.

Física y Química [$<10^2$]

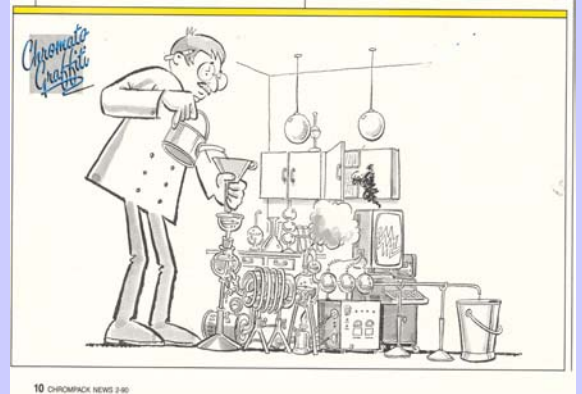
Bioquímica [$>10^2$]

Biología [$>10^3$]

Ciencias Humanas [$>10^4$]

.- Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems (1986)

.- Journal of Chemometrics (1987)



C. F. Bender

"durante años, los científicos experimentalistas han llenado [de datos] los cuadernos de laboratorio, y a menudo los han descartado por falta de técnicas de interpretación adecuadas" (1973)

PROGRAMAS UTILIZADOS EN QUIMIOMETRÍA PAQUETES ESTADÍSTICOS DE APLICACIÓN GENERAL

SAS (Statistical Analysis Systems)

Statistica

Statgraphics.

S-Plus

SPSS (Statistical Package for Social Sciences)

BMDP (Bio-Medical Data Processing)

PROGRAMAS UTILIZADOS EN QUIMIOMETRÍA

PAQUETES ESTADÍSTICOS PARA TRATAMIENTO DE DATOS QUÍMICO-ANALÍTICOS

The Unscrambler

Trajans

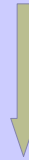
Pirouette

PARVUS

PROGRAMAS UTILIZADOS EN QUIMIOMETRÍA

ENTORNOS ASISTIDOS PARA EL DESARROLLO DE HERRAMIENTAS ESTADÍSTICAS

MATLAB



INVESTIGACIÓN EN QUIMIOMETRÍA

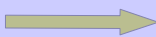
PROGRAMAS UTILIZADOS EN QUIMIOMETRÍA

OTROS PROGRAMAS

LOTUS

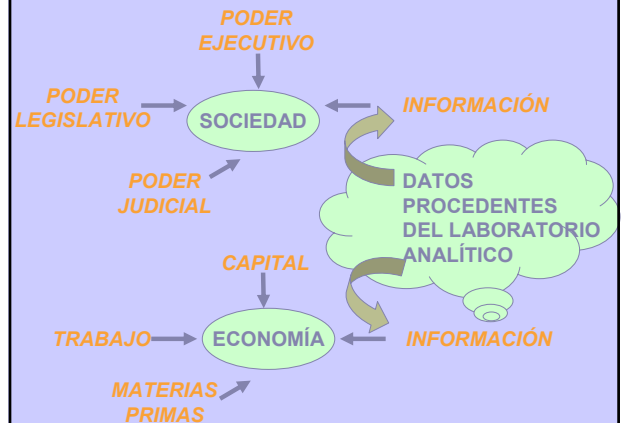
HERRAMIENTAS AUXILIARES

EXCEL



QUATTRO PRO

TRANSFORMACIÓN DE DATOS



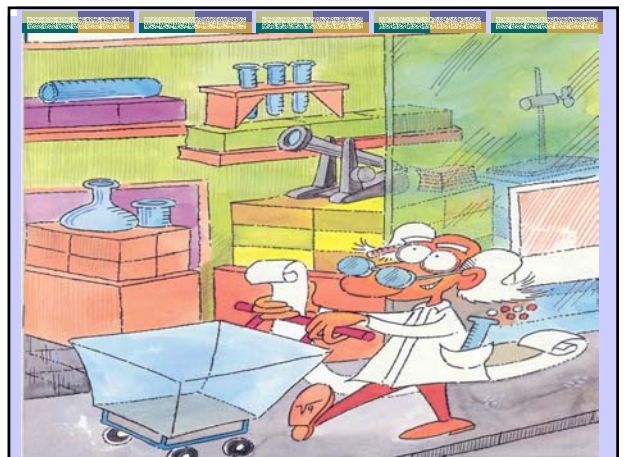
CALIDAD

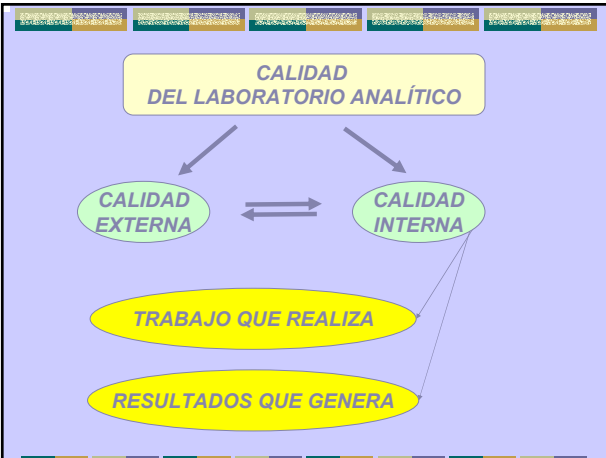
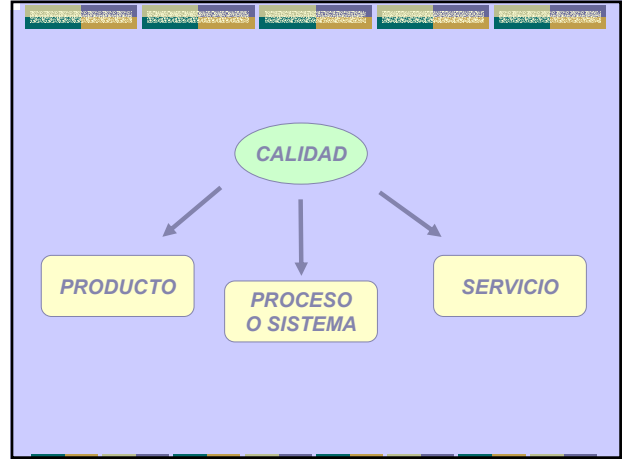
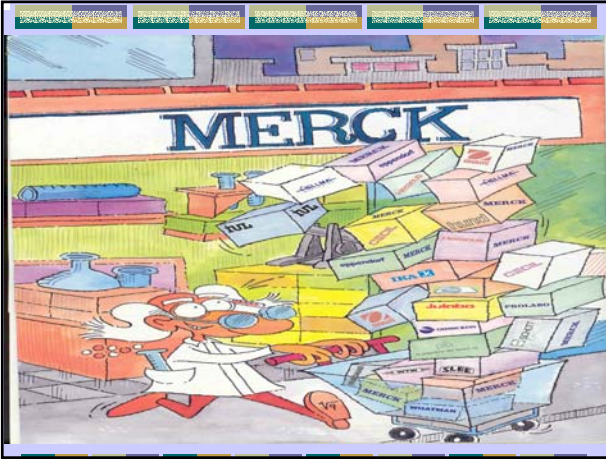
La Real Academia Española

“ Propiedad o conjunto de propiedades inherentes a una cosa, que permiten apreciarla como igual, mejor o peor que las restantes de su especie”

ISO (International Organization for Standardization)

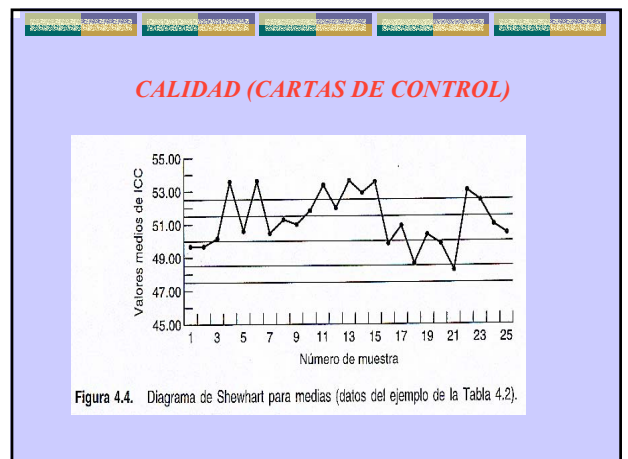
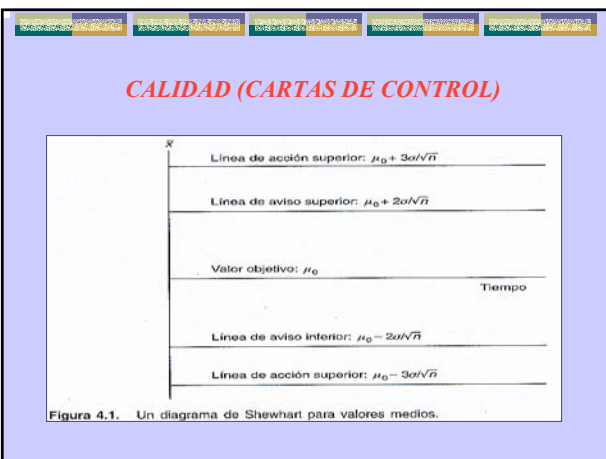
“ La totalidad de los rasgos y características de un producto, proceso o servicio que inciden en su capacidad de satisfacer necesidades reguladas o implícitas”





CUALIMETRÍA

“Los conocimientos y herramientas que sirven para desarrollar y evaluar la calidad del análisis químico pero que se extiende también a otros campos”



OPTIMIZACIÓN Y DISEÑO EXPERIMENTAL

Sir Ronald A. Fisher

métodos estadísticos conjuntamente
con el diseño de experimentos



DISEÑO EXPERIMENTAL Y OPTIMIZACIÓN

F. Yates (1934, 1937)

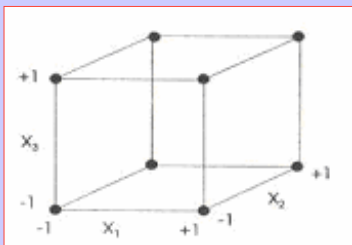
G.E.P. Box

Otros investigadores

O. Kempthorne (1952)

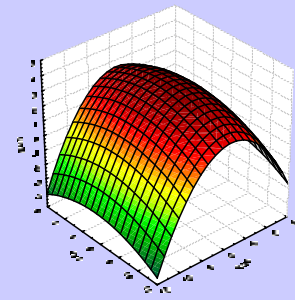
W.G. Cochran (1947, 1957).

Diseños de screening



Diseño factorial completo a dos niveles. x_1, x_2 y x_3 representan los factores

Diseños de superficie de respuesta



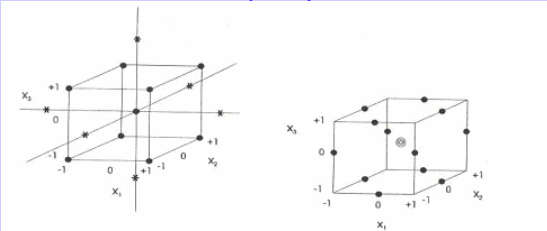
Ejemplo de superficie de respuesta

Diseños de superficie de respuesta

DISEÑOS ÓPTIMOS

Diseño compuesto central o
Central Composite Design (CCD)

Diseño de Box-Behnken (DBB)



ETAPAS DE UN PROCESO DE OPTIMIZACIÓN

.- Selección de una función objeto

.- Selección de los factores más importantes

.- Optimización

REDES NEURONALES ARTIFICIALES

LAS REDES NEURONALES ARTIFICIALES

“Estructuras compuestas por elementos procesados de forma adaptada y simple, interconectados entre sí de una manera muy densa y compleja, capaces de llevar a cabo cálculos computacionales de gran envergadura para el procesamiento y representación de dichos datos”

(Hecht-Nielsen, 1990; Schalkoff, 1997).

LAS REDES NEURONALES ARTIFICIALES

Capacidad para procesar información como lo hacen los sistemas biológicos

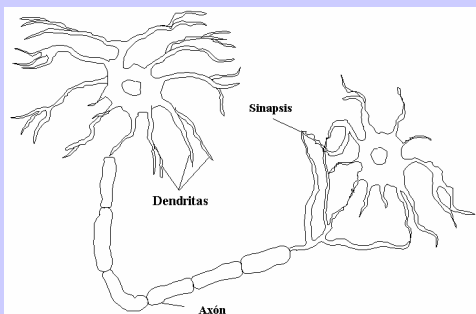
- con un procesamiento no lineal
lo que permite un mejor ajuste de los datos*
- con una gran robustez
lo que hace que presenten una insensibilidad al ruido*
- un gran paralelismo
que se traduce en un rápido procesamiento de los datos*
- con una capacidad de aprendizaje y adaptación
que permite al sistema modificar su estructura interna*

LAS REDES NEURONALES ARTIFICIALES

Capacidad para procesar información como lo hacen los sistemas biológicos

- una gran habilidad
para manejar información imprecisa y no clara.*
- con una capacidad para generalizar,
que hacen que estos modelos puedan aplicarse al modelado de datos no conocidos*

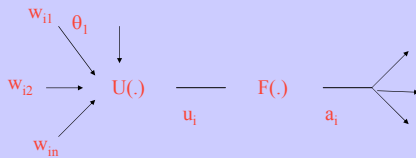
Representación de una neurona biológica



Datos de tejido cortical humano (las cifras son aproximadas)

Número de neuronas	100 billones
Número de sinapsis por neurona	1.000
Número total de sinapsis	100.000 billones
Operaciones por neurona	100
Número total de operaciones	10.000 trillones/sec
Volumen de la mente humana	300 cm ³
Peso de la mente humana	1,5 kg
Longitud dendrítica	1 cm

Unidad de proceso típica



Función de propagación

Función de base radial (RBF)

$$U_i(w, x) = \sum_{j=1}^n w_{ij} x_j$$

Función lineal de base (LBF)

$$U_i(w, x) = \sqrt{\sum_{j=1}^n (x_j - w_{ij})^2}$$

Función de activación o transferencia

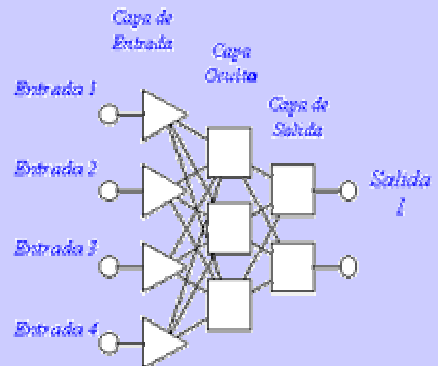
Función sigmoial

$$F(U_i) = \frac{1}{1 + e^{-U_i/\sigma}}$$

Función gaussiana

$$F(U_i) = ce^{-U_i/\sigma^2}$$

Ejemplo de Red Neuronal Artificial.



LAS ANNS SE PUEDEN CLASIFICAR

.-DE APRENDIZAJE SUPERVISADO

Implica un entrenamiento de la red con los outputs perfectamente conocidos y el uso del error del output predicho por la red con respecto al verdadero para determinar la cantidad en la que debe ajustarse cada peso

.-DE APRENDIZAJE NO SUPERVISADO

No requiere un output correcto para los inputs, sin embargo, explorando la estructura de los datos y las relaciones existentes entre los inputs, la red agrupa los inputs en clusters (categorías) basándose en su similaridad (redes de Kohonen)

REGLAS DE APRENDIZAJE

Regla de aprendizaje por corrección de error

Se utiliza en aprendizaje supervisado en el que la diferencia aritmética (error) entre la solución de las ANNs en cualquier momento (ciclo) del transcurso del entrenamiento de esa red y su correspondiente respuesta deseada, es utilizado para modificar los pesos hasta reducir gradualmente el error

Regla de aprendizaje de Boltzmann

Cada neurona genera una salida o output basado en una distribución estadística de Boltzmann (Jain et al., 1996) lo que lleva a un aprendizaje extremadamente lento

REGLAS DE APRENDIZAJE

Regla de aprendizaje de Hebb (Hebb, 1949)

Si las neuronas a ambos lados de la sinapsis son activadas de forma sincronizada y repetidamente, la fuerza de la sinapsis se ve incrementada de manera selectiva”

El aprendizaje competitivo

En el que todas las neuronas están forzadas a competir entre ellas de manera que sólo una será activada como resultado del ajuste de los pesos (Jain, 1996)

OTRAS CLASIFICACIONES DE LAS ANNs

- 1) *La función que va a desempeñar la ANN (clasificación, optimización...)*
- 2) *El grado (parcial o completo) de conexión de las neuronas de la red.*
- 3) *La dirección del flujo de información en la red (recurrente o no recurrente), siendo las redes recurrentes sistemas dinámicos en los que el estado en cualquier momento es dependiente de un estado previo.*

OTRAS CLASIFICACIONES DE LAS ANNs

- 4) *El tipo de algoritmo de aprendizaje utilizado y que representa una serie de ecuaciones sistemáticas que utiliza las salidas o outputs obtenidas por la red, junto con una medida la actuación de la red para ajustar la estructura interna de la ANN.*
- 5) *La regla de aprendizaje (el motor del algoritmo de aprendizaje).*
- 6) *El grado de aprendizaje supervisado necesario para el entrenamiento de la red.*

ALGORITMOS DE APRENDIZAJE

RETROPROPAGACIÓN (BACK-PROPAGATION)

CONJUGATE GRADIENT DESCEND

QUASI-NEWTON

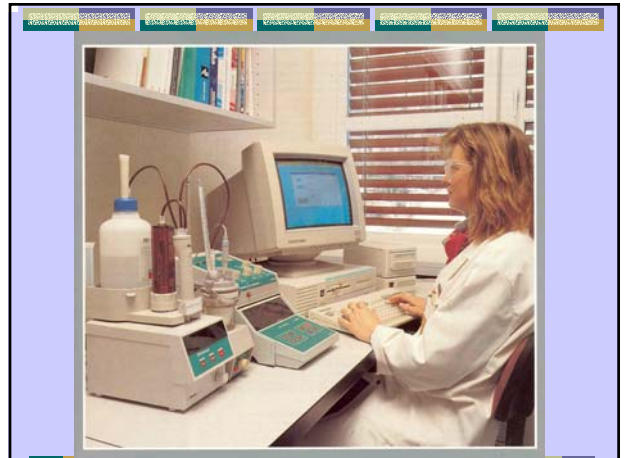
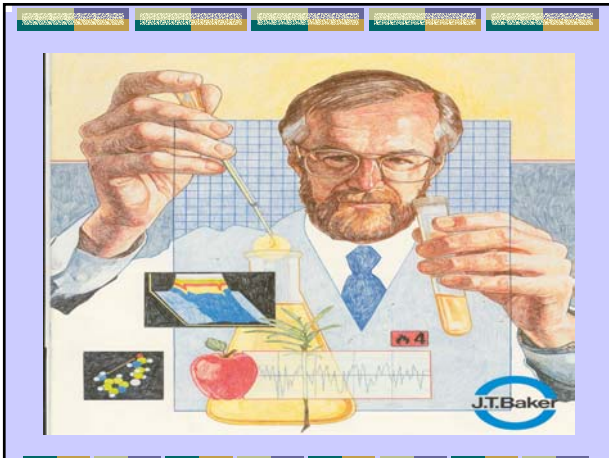
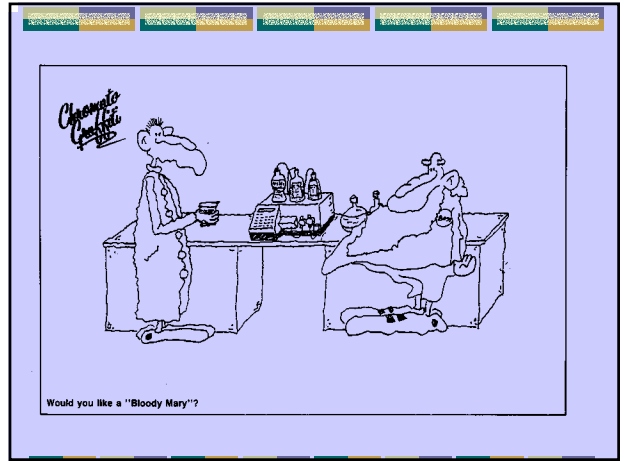
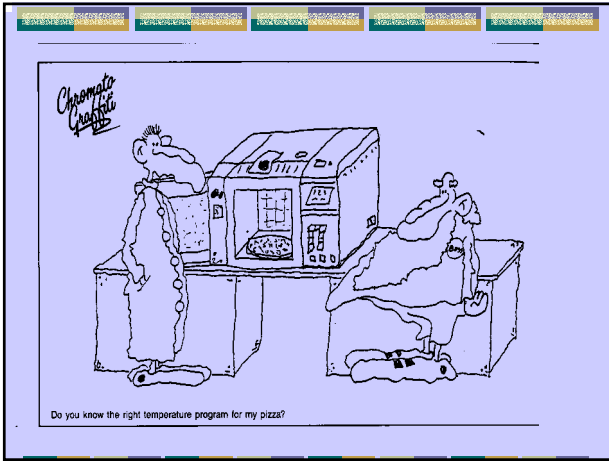
LEVENBERG-MAROUARDT

PROCESO DE SELECCIÓN DE UNA ANN

- 1) Búsqueda de la red neuronal que describa y se adapte mejor al problema en cuestión
- 2) Visualización de si la red es capaz de predecir datos que no ha visto o que no han sido utilizados en el entrenamiento
- 3) Utilización de esa red para predecir el resultado de aquellos datos deseados y de los cuales no se conoce su output

APLICACIONES DE LAS ANNs

- 1) ASOCIACIÓN
- 2) CLASIFICACIÓN
- 3) MODELADO O MODELING
- 4) OPTIMIZACIÓN





TIPIFICACIÓN DE LOS VINOS DULCES Y SECOS DE LANZAROTE, LA PALMA Y EL HIERRO

Memoria de Licenciatura
Sergio Frías García

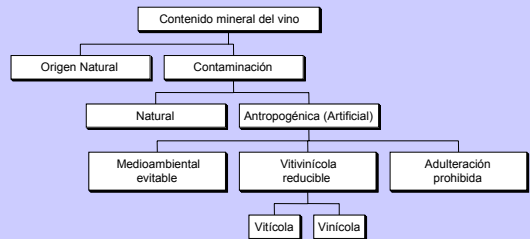
AGRADECIMIENTOS

- Consejo Regulador de la Denominación de Origen de La Palma
- Consejo Regulador de la Denominación de Origen de El Hierro
- Consejo Regulador de la Denominación de Origen de Lanzarote
- ICIA

IMPORTANCIA DE LOS ELEMENTOS MINERALES EN EL VINO

- Interés nutricional
- Interés toxicológico
- Quebras férricas y cúpricas
- Caracterización (fraude)

ORIGEN DE LOS ELEMENTOS MINERALES EN EL VINO

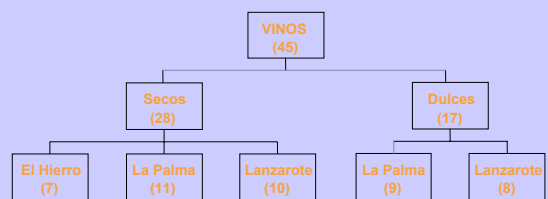


OBJETIVOS

◆ TIPIFICACIÓN DE VINOS DE CANARIAS

- Estudiar el efecto matriz.
- Contenido (Fe, Cu, Mn, Zn, Sr, Li, Rb, Hg y Se) en los vinos dulces y secos de las denominaciones de origen de Lanzarote, La Palma y El Hierro.
- Análisis estadístico:
 - univariado
 - multivariado

MUESTRAS



EFFECTO MATRIX

	t _{calculado (dulces)}	t _{calculado (secos)}
<i>Fe</i>	28,9	15,7
<i>Cu</i>	10,4	21,1
<i>Mn</i>	65,8	13,6
<i>Zn</i>	38,8	19,2
<i>Sr</i>	4,9	14,5
<i>Li</i>	23,5	30,9
<i>Rb</i>	72,7	8,4
<i>Hg</i>	1,83	1,23

t_{critico}=2,45

EFFECTO MATRIX

DIGESTIÓN				
	Vino (ml)	HNO ₃ (ml)	Tiempo (min)	Potencia (%)
Dulces	10	6	15	50
Secos	20	4	15	40
CONCENTRACIÓN				
	Tiempo (min)		Potencia (%)	
Dulces	30		100	
Secos	30		80	

ELIMINACIÓN DEL EFFECTO MATRIX

	t _{calculado (dulces)}	t _{calculado (secos)}
<i>Fe</i>	1,85	2,23
<i>Cu</i>	1,17	1,75
<i>Mn</i>	0,56	1,16
<i>Zn</i>	1,68	2,30
<i>Sr</i>	2,09	1,12
<i>Li</i>	1,81	1,69
<i>Rb</i>	1,01	2,01
<i>Hg</i>	0,65	0,35
<i>Se</i>	2,24	1,91

t_{critico}=2,45

REPETITIVIDAD

Elemento	CV %	
	SECOS (n=6)	DULCES (n=6)
<i>Fe</i> (mg/l)	0,44	1,13
<i>Cu</i> (mg/l)	0,94	1,31
<i>Mn</i> (mg/l)	0,47	1,13
<i>Zn</i> (mg/l)	1,23	1,55
<i>Sr</i> (mg/l)	0,86	0,50
<i>Rb</i> (mg/l)	1,70	0,10
<i>Li</i> (µg/l)	1,61	0,92
<i>Hg</i> (µg/l)	0,20	0,10
<i>Se</i> (µg/l)	0,39	0,12

REPRODUCIBILIDAD

Elemento	CV %	
	SECOS (n=6)	DULCES (n=6)
<i>Fe</i> (mg/l)	2,21	2,71
<i>Cu</i> (mg/l)	3,54	3,12
<i>Mn</i> (mg/l)	1,53	1,96
<i>Zn</i> (mg/l)	2,45	2,54
<i>Sr</i> (mg/l)	1,74	1,23
<i>Rb</i> (mg/l)	1,65	1,78
<i>Li</i> (µg/l)	2,21	2,02
<i>Hg</i> (µg/l)	3,13	3,32
<i>Se</i> (µg/l)	2,69	2,97

VINO DULCE CERTIFICADO

Elemento	Valores certificados		Valores obtenidos	
	Media	Intervalo de confianza de la media	Media	Intervalo de confianza de la media
<i>Fe</i> (mg/l)	6,7	0,78	6,3	0,1
<i>Cu</i> (mg/l)	1,15	0,15	1,20	0,01
<i>Zn</i> (mg/l)	0,32	0,09	0,30	0,00
<i>Mn</i> (mg/l)	1,1	0,2	1,3	0,1
<i>Li</i> (µg/l)	7	-	7,4	0,3
<i>Rb</i> (µg/l)	480	-	487	8
<i>Hg</i> (µg/l)	2,8	-	2,9	0,02

VINOS DULCES

CONTENIDO MEDIO Y DESVIACIÓN ESTÁNDAR

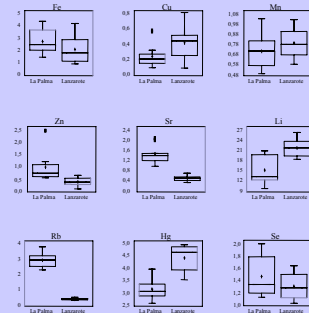
La Palma: Rb > Fe > Sr > Zn > Mn > Cu > Li > Hg > Se
Lanzarote: Fe > Mn > Cu > Sr > Rb > Zn > Li > Hg > Se

	Dulces (mg/l)	
	La Palma	Lanzarote
Rb	2,88 (0,45)	0,35 (0,06)
	2,23 – 3,73	0,25 – 0,46
Fe	2,6 (1,0)	2,0 (1,1)
	1,4 – 4,3	0,8 – 4,1
Sr	1,40 (0,35)	0,46 (0,11)
	0,93 – 2,02	0,29 – 0,65
Zn	0,9 (0,6)	0,3 (0,2)
	0,5 – 2,4	0,05 – 0,6
Mn	0,70 (0,17)	0,78 (0,15)
	0,48 – 1,02	0,57 – 1,01
Cu	0,23 (0,14)	0,40 (0,22)
	0,08 – 0,5	0,08 – 0,80
Li*	14,9 (4,0)	21,3 (2,5)
	9,4 – 20,5	17,9 – 25,8
Hg*	3,11 (0,47)	4,39 (0,53)
	2,55 – 3,93	3,49 – 4,92
Se*	1,45 (0,32)	1,29 (0,22)
	1,11 – 1,99	1,01 – 1,62

ANOVA POR D.O.

	F	p	Dif. sig.
Fe	3,25	0,0809	No
Cu	5,80	0,0220	Sí
Mn	1,92	0,1750	No
Zn	15,14	0,0005	Sí
Sr	105,24	0,0000	Sí
Li	31,07	0,0000	Sí
Rb	495,82	0,0000	Sí
Hg	55,44	0,0000	Sí
Se	2,89	0,0990	No

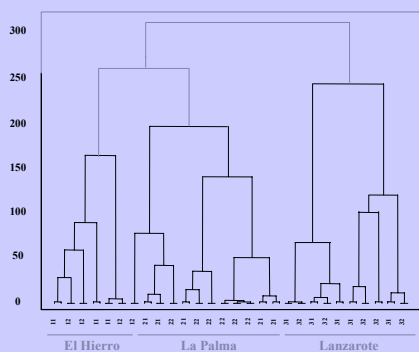
CRÁFICOS DE CAJA Y BIGOTE POR D.O.



VINOS SECOS

ANÁLISIS ESTADÍSTICO MULTIVARIANTE

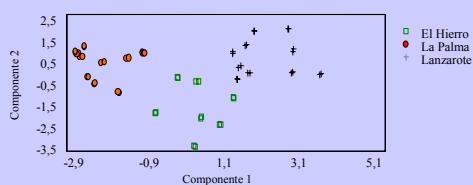
ANÁLISIS DE AGLOMERADOS



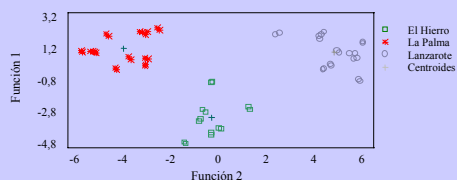
ANÁLISIS DE COMPONENTES PRINCIPALES

	Componente 1	Componente 2	Componente 3
<i>Fe</i>	0,27	0,17	0,66
<i>Cu</i>	0,07	-0,65	0,15
<i>Zn</i>	0,30	-0,41	0,41
<i>Mn</i>	0,43	0,43	0,01
<i>Sr</i>	-0,37	0,25	0,35
<i>Li</i>	0,30	0,50	0,02
<i>Rb</i>	-0,44	-0,08	0,29
<i>Hg</i>	0,34	0,22	0,17
<i>Se</i>	-0,33	0,12	0,37
% var. exp.	44,98	18,66	13,63
% var. ac.	44,98	63,63	77,26

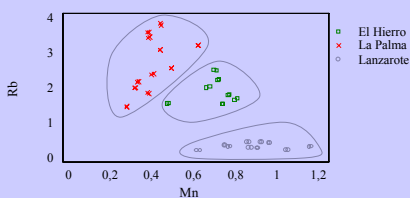
ANÁLISIS DE COMPONENTES PRINCIPALES



ANÁLISIS DISCRIMINANTE LINEAL POR D.O.



ANÁLISIS DISCRIMINANTE LINEAL PASO-A-PASO



Content of aliphatic hydrocarbons in limpets as a new way for classification of species using Artificial Neural Networks

J. Hernández-Borges¹, R. Corbella-Tena¹, M. A. Rodríguez-Delgado¹,

F. J. García-Montelongo¹ and J. Havel²

¹Department of Analytical Chemistry, Nutrition and Food Science, Faculty of Chemistry, University of La Laguna, 38701-La Laguna, Spain

²Department of Analytical Chemistry, Faculty of Science, Masaryk University,

Kotlářská 2, 611 37 Brno, Czech Republic

Contact: J. Hernández-Borges. E-mail: jhborges@ull.es

Abstract

It is demonstrated that biological species like limpets can be classified according to their level of n-alkanes when artificial neural networks are applied. Marine intertidal and subtidal limpets of the Canary Islands (Spain) *Patella piperata*, *Patella candei crenata* and *Patella ulyssiponensis aspera*, were selected as bioindicator organisms. Concentration of n-alkanes in the soft tissues of the limpets has been determined by gas chromatography. Data were treated with artificial neural networks (ANNs) and it was found that using suitable architecture of a supervised artificial neural network, the limpets can be successfully distinguished (classified) up to 98%.

Introduction

Methods used to quantify pollutants in marine environments involve the study of the levels of pollutants in seawater, sediments or a member of the biota [1-3]. Due to their geographical situation and to the very dense tanker traffic around the Canary Islands ecosystem is threatened by accidental and chronic releases of hydrocarbons.

The most useful bioindicator organisms (mussels and oysters) do not occur along the Canary Islands coasts, so it has been necessary to look at other species present in the coastal areas as possible sentinel organisms [4,5]. That is the reason why intertidal and subtidal gastropods (limpets) were chosen.



Canary Islands

The determination of aliphatic hydrocarbons in bioindicator organisms is of great importance to precise the origin and destiny of these widely spread organic compounds throughout the environment. The content of aliphatics from n-C₁₄ up to n-C₃₀ is of special interest. Using them to obtain several indexes [6] the biogenic or antropogenic origin of these hydrocarbons can be established.

The aim of this work was to study whether these limpets could be classified according to the aliphatic hydrocarbons they accumulate, using ANNs [7,8]. If such a classification of the species of limpets or any other pollution bio-indicators could be done, that would reveal a different behaviour in the way they assimilate and/or metabolise pollutants. Moreover, the species could even be identified by its pollutants content.

Experimental

Data

Experimental data for n-alkanes were taken from [9], where three species of limpets were considered: *Patella piperata*, *Patella candei crenata* and *Patella ulyssiponensis aspera*. These species differ in their location to the coast, as *Patella ulyssiponensis aspera* is an intertidal limpet, while *Patella piperata* and *Patella candei crenata* are subtidal limpets.

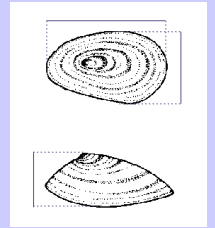
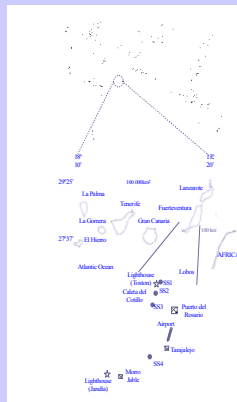


Fig. 2. General aspect of the shell of a limpet

The species were collected at four locations on the coasts of Fuerteventura every two months depending on the sea conditions, by hand at mid-tide, and their aliphatic content (from n-C₁₄ till n-C₃₀ including pristine and phytane) was determined by gas chromatography [4,9]. Totally 140 samples were analysed.

Fig. 3. Location of the Canary Islands and sampling stations (SS).



Gas chromatograms

At the second hand-part of the chromatograms the UCM (unresolved complex mixture) can clearly be seen which is an indicator of a petrogenic origin of the aliphatic hydrocarbons of these limpets.

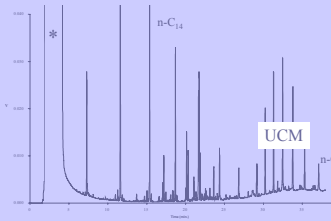
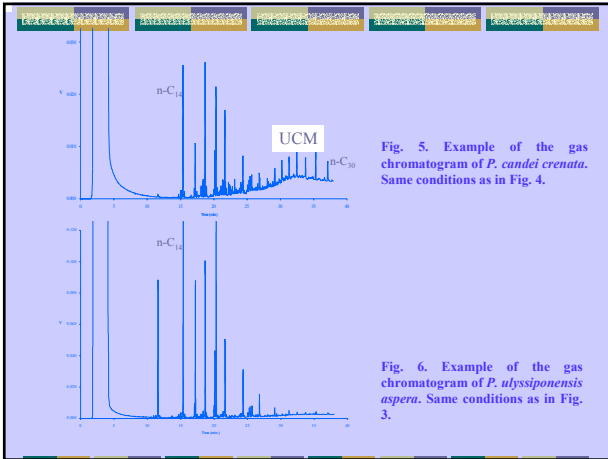


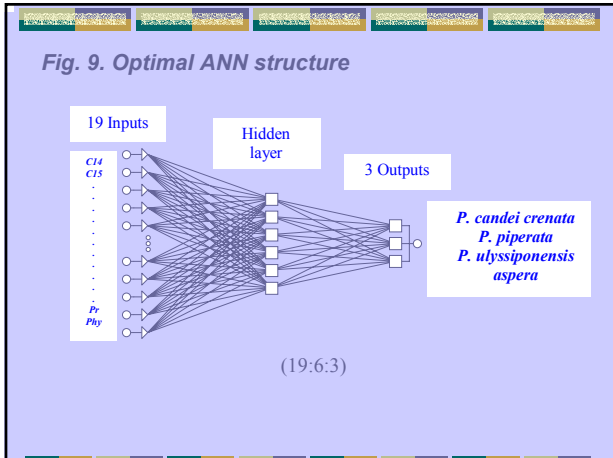
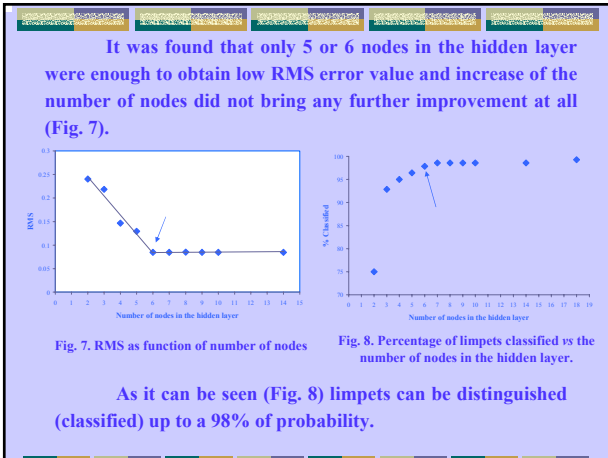
Fig. 4. Example of the gas chromatogram of *P. piperata*. Flame ionisation detector (Varian 3400, Walnut Creek, CA, USA) provided with a Varian 8200 Autosampler, on a SPB-5 32mm x 30m column (He carrier 1.2 ml min⁻¹, N₂ make-up 30 ml min⁻¹, splitless/split injection, 60°C for 3 min, 8°C min⁻¹ until 280°C, held for 9.5min; Injector 250°C; Detector 320°C). * Peak of the solvent



Results and discussion

Modelling by ANN

Data were auto-scaled and processed on a Pentium III personal computer using Back Propagation (BP), Quick Propagation (QP) and/or Conjugate Gradient Descent (CGD) minimization methods. The data set was divided into the training set (140 patterns) and the verification set (12 patterns, four for each species of a limpet). Several architectures of the network were investigated and optimal one was searched for. Due to the complexity of the data, BP neural networks method did not usually reach an acceptable root mean square (RMS) value. For this reason combination of the three methods mentioned above was used. Usually, we started first with BP, then QP and CGD methods were applied.



Prediction of species recognition

Sample	Classified as	RMS × 100	Sample	Classified as	RMS × 100	Sample	Classified as	RMS × 100
Cre 2	Cre	1.68	Pip 1	Pip	0.008	Uly 10	Uly	0.431
Cre 7	Cre	0.032	Pip 4	Uly	53.51	Uly 15	Uly	0.000
Cre 14	Cre	0.649	Pip 10	Pip	0.093	Uly 18	Uly	0.011
Cre 24	Cre	0.055	Pip 18	Pip	0.006	Uly 18	Uly	0.067
Cre 32	Cre	1.208	Pip 24	Pip	0.952	Uly 27	Uly	0.000
Cre 34	Cre	0.119	Pip 48	Pip	0.000			

Table 1. Part of the results of classification concerning *Patella piperata* (pip), *Patella candei crenata* (cre) and *Patella ulysiponensis aspera* (uly) with ANNs.

In this case one from 140 samples was taken out and 139 samples were used for modeling the optimal network (19:6:3) till a suitable RMS value was reached. The sample eliminated was introduced as a test one and it was classified. This process was repeated for other samples in the same way. Table 4 shows the results of the prediction for selected data. It can be concluded from Table 1 that the prediction ability of the network is excellent. Almost all of the cases were classified with prediction error less than 1.7 %.

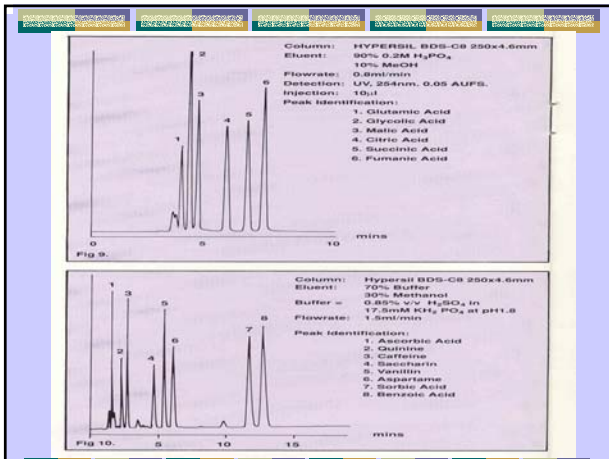
Conclusions

A new way of biological species classification according to the level of pollutants in the tissues applying ANNs was proposed.

ANN was found suitable for classification of limpet species using analysis of aliphatic hydrocarbons as input data. Optimal ANN structure (19:6:3) permits correct classification of the species up to 98 % with a low prediction error (< 1.7 %).

The classification proposed could be applied when it is difficult to distinguish species only from morphological changes.

Moreover, classification using other pollutants content is under examination.



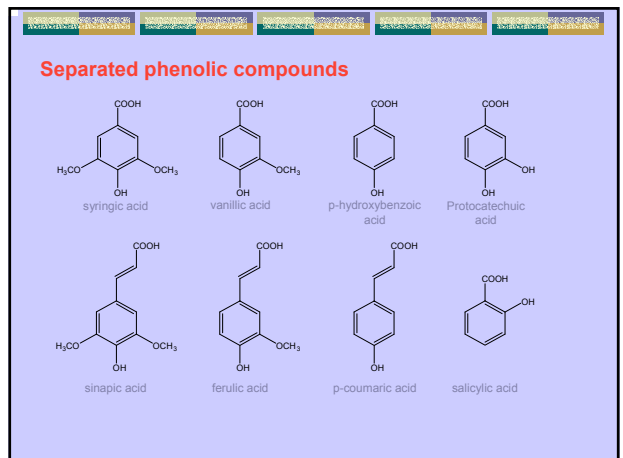
EXPERIMENTAL DESIGN AND ARTIFICIAL NEURAL NETWORKS IN THE OPTIMISATION OF THE SEPARATION OF ANTIOXIDANTS IN FOOD SAMPLES BY CAPILLARY ELECTROPHORESIS

Vlastimil Dohnal¹, Guillermo González², Juan Pedro Pérez², Francisco J. Garcia Montelongo², Miguel Angel Rodriguez Delgado²

¹Department of Analytical chemistry, Faculty of Science, Masaryk University, Kotlářská 2, 611 37 Brno, Czech Republic
²Department of Analytical Chemistry, Nutrición and Food Science, University of La Laguna, 38071 La Laguna, Tenerife, Sp

Introduction

Plant phenolic compounds such as hydroxycinnamic acids are very important constituents of the human diet due to these group of compounds show biological properties directly related with beneficial effects on our health. Besides these group of compounds contributing to the sensory characteristics of foods, especially astringency and bitterness. A new capillary electrophoretic method for their determination in natural samples such as cereals, wine and beer was developed using combination of experimental design (ED) and artificial neural networks (ANNs) for their optimisation. With this approach the resolution of peaks, the efficiency of protocatechuic acid peak and time of analysis were improved in comparison with "classical" step-by-step approach. A central composite design with four variables (pH, concentration of phosphate, borate and α -cyclodextrin) and the number of theoretical plates of protocatechuic acid peak (NTP) as a response was used along all optimisation process. Data from these experiments were used for adaptation of feed-forward back-propagation ANN being selected as the best architecture the following: 4 input neurons, 5 hidden neurons and 1 output neuron. Using this ANN architecture the predicted values of NTP and the corresponding conditions to the highest NTP were selected. The experiments performed under these conditions showed highly increased NTP for the most of compounds with short analysis times (less than 5 min.). Finally the developed method was applied for analysis of synthetic mixtures and real food samples – beer, wine and gofio (roasted cereals) with results according literature data



Sample preparation

Beer & Wine

1. Degassed on ultrasonic bath (10 min)
2. pH adjusted to 2.0
3. Solid phase microextraction

Cereals (gofio)

1. Extraction of 4g by 18 mL MeOH on ultrasonic bath (10 min)
2. Centrifugation 5 min (3 000 rpm)
3. Filtration (0.45 µm filter)
4. Evaporation
5. Dissolution in 1mL of MeOH

CE Condition Analysis

Beckman CE System 5500
 capillary i.d. 75 µm, 40 (33) cm
 separation voltage -15 kV
 temperature 25°C
 detection 214 nm

For analysis of samples the procedure was as follow. Prior to use, the capillary was washed with 1 M NaOH for 30 min, water 15 min. Each measuring day it was washed with 1M NaOH 10 min and for 5 min with water.

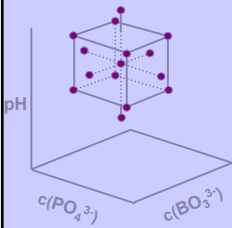
Method for analysis was as follow: 1 min wash with buffer, 2 min buffer fill (from different vial), 5 min analysis, 2 min wash with methanol and 1 min with 1 M NaOH. With this procedure the perfect reproducibility was obtained.

Planning of experiments

Screening experiments

The reduced factorial design was used for the factor importance investigation.

Central composite design



27 experiments

Factors:	pH	6-8
	c(α -cyclodextrin)	1-5 mg/mL
	c(PO_4^{3-})	0-50 mM
	c(BO_3^{3-})	50-200 mM

Response: NTP of peak of protocatechuic acid's peak

The Use of Artificial Neural Network (ANN)

Experimental data

- learning set (20 points)
- test set (5 points)

Adaptation of ANN

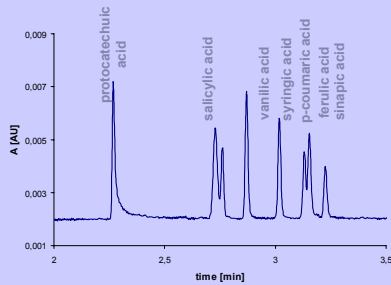
- searching for the „best“ architecture

Prediction of the optimal conditions

- using the „best“ ANN

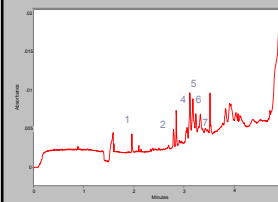


Measurement under predicted the „best“ conditions

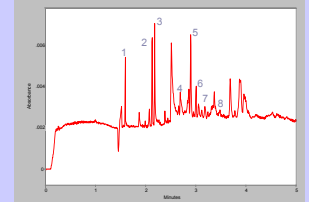


Predicted optimal conditions: pH 7.9, 3.0 mg/mL α -cyclodextrin, 49 mM PO_4^{3-} , 125 mM BO_3^{3-} , -15 kV, 20°C, 0.1 mg/mL, 2 s injection

Real samples analysis



cereals (gofio)

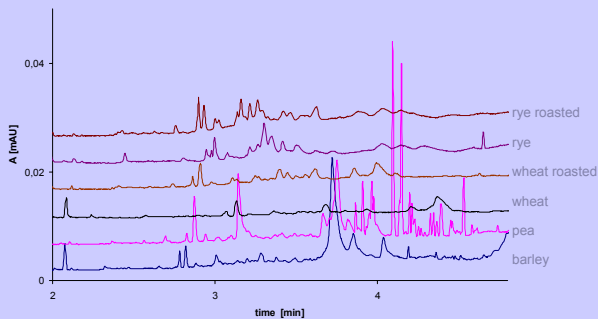


wine

Separation conditions: pH 7.9, 3.0 mg/mL α -cyclodextrin, 49 mM PO_4^{3-} , 125 mM BO_3^{3-} , -15 kV, 20°C, 0.1 mg/mL, 2 s injection



Gofio = flour made from different kinds of cereals

Electropherograms of different types of gofio



Conclusion

- new rapid method
- analysis of real samples (beer, wine and gofio)
- fingerprints of gofio for identification of origin

Optimisation of electrophoretic separation of Humic Acids using Artificial Neural Networks and Experimental Design

J. Hernández-Borges¹, M. L. Pacheco² and J. Havel²

¹Department of Analytical Chemistry, Nutrition and Food Science, Faculty of Chemistry, University of La Laguna, 38701-La Laguna, Spain
²Department of Analytical Chemistry, Faculty of Science, Masaryk University, Kotlářská 2, 611 37 Brno, Czech Republic

Contact: Josef Havel. E-mail: havel@chemi.muni.cz

Abstract

Capillary zone electrophoresis has been demonstrated to be a useful technique for the characterization and separation of Humic Acids (HAs). In this work a multicomponent background electrolyte (BGE) consisting of boric acid, Tris and EDTA was optimized using a combination of Experimental Design (ED) and Artificial Neural Networks (ANNs). The optimal composition of BGE was found to be 115 mM boric acid, 95 mM Tris and 0.6 mM EDTA (pH 8.4). A separation voltage of 20 kV, 20°C, 5 sec injection and detection at 214 nm were used. The optimized conditions were applied to characterize several HAs originated from various countries.

Introduction

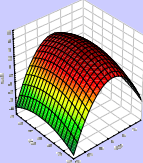
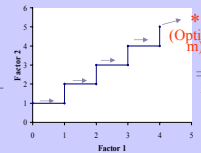
HAs constitute an important part of the organic carbon present in soils and surface waters [1]. The characterization of HAs provides important information to evaluate the interaction of humic substances with metal ions and different classes of organic compounds.

Despite the enormous number of publications in the last few years concerning the structure, chemistry and behavior of humic acids, there is still a problem of efficient separation.

Capillary zone electrophoresis (CZE) technique has proven to be very useful for the separation and characterization of HAs because of their polyelectrolytic properties [2]. In fact, it was CZE the technique by which it was found that humic acids are mixture of many compounds [3].

Single factor optimisation is still widely used in Chemistry. However, this step by step approach called Relaxation Method (Fig. 1a) is time consuming and is not always able to reach a minimum. On the contrary, using a combination of ED and ANNs one can predict the minimum easily with higher accuracy (Fig. 1b).

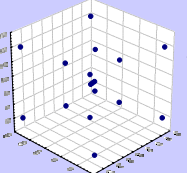
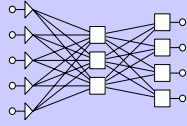
Fig. 1a.

Tedious & Time consuming

Response Surface *Relaxation Method*

Fig. 1b.

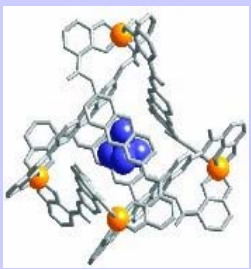



= Optimum Fast

An Experimental Design *ANNs*

Recently three component buffer consisting of Borate, Tris and EDTA was found efficient for the separation of peptides and proteins [4,5]. In a previous work Pacheco *et al.* [6] developed a multicomponent buffer to separate HAs. Because of the complex interactions between buffer components and also between buffer and HAs fractions, the optimisation of the separation is extremely difficult. In this case, a step by step optimisation is very tedious and time consuming. Therefore, the efficiency of a combination of ED and ANNs should be studied to reduce the number of experiments.

The aim of this work was therefore to examine chemometrical tools like ED and soft modeling of ANNs for optimisation, in order to find a good separation of HAs fractions.



Results and discussion

A buffer consisting of boric acid, Tris and EDTA was used here as it was found an optimal one to obtain well reproducible electropherograms [6]. The presence of sodium is strongly interfering the separation patterns of HAs [6] and, therefore, this buffer has been also selected because it is sodium free.

When analyzing humic acids with other buffers, including borate alone, the typical humic acid hump appears (Fig. 3).

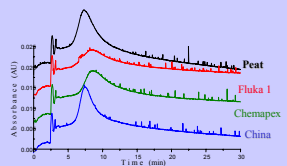


Fig.3. Analysis with 50mM Na₂B₄O₇ as BGE.

However, when using a three component buffer consisting of Borate, Tris and EDTA the result is different (Fig. 4). That is why the concentrations of the three components should be optimized.

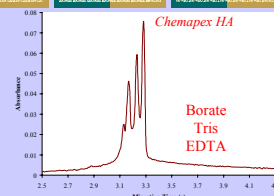


Fig.4. Electropherogram obtained using as buffer a mixture of borate, Tris and EDTA

After the concentrations of Tris, EDTA and boric acid were changed in single-factor experiments, multi-factorial experiments were performed by applying the shown ED (Fig. 5).

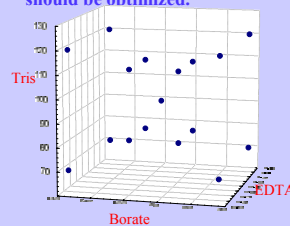


Fig.5. Experimental Design.

Optimal ANN structure

Concentrations of Borate, Tris and EDTA were used as input values, while the number of peaks and the height of the highest peak were used as outputs. Fig. 6 shows optimal ANN structure.

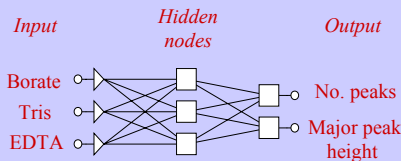


Fig. 6. The optimal structure of the ANN (3:3:2)

Table 1. Summarizes the experimental input values and the number of peaks and heights obtained with the trained network. It can be seen that a good agreement with experiments was reached.

INPUT			Exp. No. of peaks	Predicted No. of peaks	Exp. peak height	Predicted peak height
0.1	135	120	4	6.00	0.02352	0.0406
0.1	135	70	5	4.63	0.06239	0.0686
0.1	45	120	4	4.29	0.07365	0.0693
0.1	45	70	2	1.96	0.08278	0.0706
1.5	135	120	3	3.67	0.04379	0.0505
1.5	135	70	2	2.28	0.01993	0.0219
1.5	45	120	3	2.36	0.02027	0.0192
1.5	45	70	1	1.36	0.01154	0.0206
0.8	90	95	5	4.97	0.05736	0.0577
0.5	105	110	6	6.00	0.04367	0.0439
0.5	105	80	4	3.49	0.05906	0.0692
0.5	75	110	6	5.92	0.04954	0.0565
0.5	75	80	2	2.31	0.06483	0.0680
1.1	105	110	5	2.76	0.07021	0.0571
1.1	105	80	1	1.01	0.04465	0.0568
1.1	75	110	2	1.66	0.05764	0.0481
1.1	75	80	3	2.53	0.03529	0.0266

When giving to the network an extensive set of inputs in order to predict the corresponding output, it was found that the optimal concentration that yields in higher number of peaks and higher peak height is 115 mM Boric Acid, 95 mM Tris and 0.6 mM EDTA (Fig. 7).

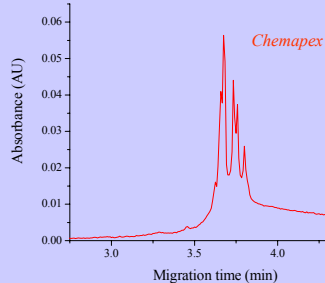


Fig. 7. Electropherogram of Chemapex HA, obtained with 115 mM Boric Acid, 95 mM Tris and 0.6 mM EDTA as a BGE, 20 kV, 20°C, 20 sec injection and 214 nm.

Once the composition of the buffer was optimized, the rest of the parameters (voltage, temperature...) were optimized separately. When reducing the injection time from 20 seconds to 5 an excellent separation of the fractions of humic acids takes place (Fig. 8).

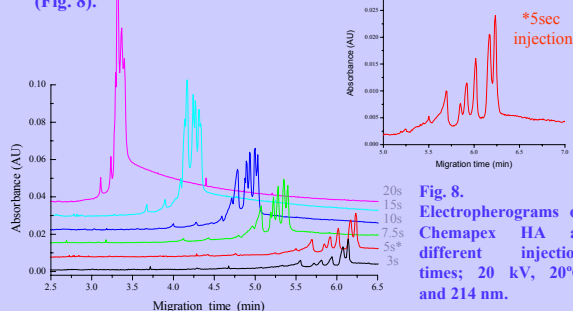


Fig. 8. Electropherograms of Chemapex HA at different injection times; 20 kV, 20°C and 214 nm.

Optimal analysis conditions were found to be 20 kV, 20°C and 5 sec injection. The next step was to compare the behaviour of different HAs in the optimal buffer and conditions (Fig. 9).

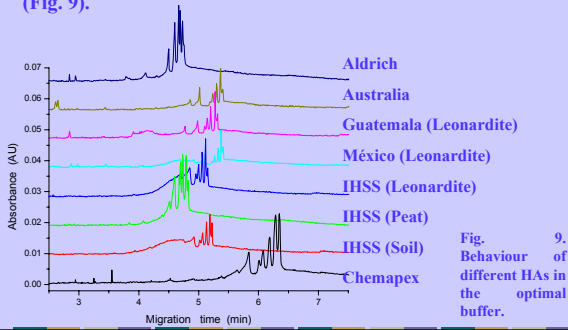


Fig. 9. Behaviour of different HAs in the optimal buffer.

Conclusions

The use of ED with a combination of ANNs was found to be efficient optimisation approach.

A buffer consisting of Borate, Tris and EDTA was optimised by applying Experimental Design and Artificial Neural Networks. Optimal ANN structure was found to be (3:3:2).

The use of this complex buffer yields well-resolved and reproducible electropherograms that confirm the presence of several fractions in HAs which are similar or perhaps identical in most of the humic acids under study.

