

**UNIVERSIDAD TÉCNICA FEDERICO SANTA
MARÍA**

DEPARTAMENTO DE INGENIERÍA MECÁNICA

VALPARAÍSO – CHILE



**“ANÁLISIS COMPUTACIONAL DE LA
ADSORCIÓN DE ESCOPOLAMINA SOBRE
SUPERFICIES DE CARBONO BASADO EN
EL MODELO DE POISSON-BOLTZMANN”**

FRANCISCA ANDREA SILVA CALDERÓN

**MEMORIA DE TITULACIÓN PARA OPTAR AL TÍTULO DE INGENIERA
CIVIL MECÁNICA**

PROFESOR GUÍA: PH.D. CHRISTOPHER D. COOPER V.

PROFESOR CORREFERENTE: PH.D. ALEJANDRO A. PACHECO S.

AGOSTO – 2026

MONOGRAFÍA A REPOSITORIO ACADÉMICO

1.- IDENTIFICACIÓN DEL TRABAJO ACADÉMICO

Tipo de monografía (marcar una opción): ☒ Memoria o trabajo de título ☐ Tesis de Postgrado

Título del trabajo: Análisis computacional de la adsorción de escopolamina sobre superficies de carbono basado en el modelo de Poisson-Boltzmann.

Nombre del candidato(a): Francisca Andrea Silva Calderón

Carrera / Grado: Ingeniería Civil Mecánica

Campus: Casa Central

Departamento: Ingeniería Mecánica

2.- VALIDACIÓN DEL PROFESOR GUÍA/DIRECTOR DE TESIS

Yo, Christopher Cooper Villagrán, en mi calidad de profesor(a) guía/director(a) del trabajo académico mencionado anteriormente **DEJO CONSTANCIA** que:

- He revisado esta versión del documento y corresponde a la versión final aprobada del trabajo.
- El trabajo cumple con los requisitos académicos y de formato establecidos por la institución.

3.- EVALUACIÓN DE CONFIDENCIALIDAD POR PROPIEDAD INDUSTRIAL (marcar una opción)

☒ El trabajo **NO contiene** información que amerite confidencialidad y puede ser publicado de inmediato en repositorio con acceso abierto.

☐ El trabajo **CONTIENE** información con potenciales implicancias de propiedad industrial o intelectual y requiere un periodo de confidencialidad (**embargo**) por (**marcar una opción**):

☐ 6 meses ☐ 12 meses ☐ 2 años ☐ 3 años ☐ 5 años ☐ 10 años

Fundamentación de la necesidad de confidencialidad (obligatorio si se solicita embargo):

4.- FIRMAS

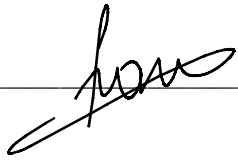
Profesor(a) guía o director(a) de memoria o tesis:

Fecha: 17/08/2026

Firma: 

Estudiante o Candidato(a):

Fecha: 18/08/2026

Firma: 

Este formulario debe ser insertado como página 2 de la memoria o tesis, completado y firmado por estudiante y profesor(a) antes de la entrega en portal PRISMA de Biblioteca USM.

Agradecimientos

A mi madre y padre, que confiaron en mí y me apoyaron durante todo este proceso, y que a pesar de la distancia siempre estuvieron cuando lo necesité.

A Mireya, porque a las dos nos habría gustado compartir este momento.

A Emma y Facu que son mi razón de ser.

A mi familia, que en cada vacación me dio de su amor y cariño para volver cada año con motivación.

A mi pareja que fue mi pilar en todo momento y me animó a avanzar cuando quería rendirme. A su familia, que terminó convirtiéndose en la mía.

A las amigas y amigos que hice en el camino, por los buenos ratos y risas que me regalaron

A mi profesor por su comprensión, paciencia y ayuda en todo momento.

Y finalmente, a todas las mujeres que lucharon y alzaron su voz para que el día de hoy yo tenga el derecho de estar escribiendo esto.

Resumen

La escopolamina es un alcaloide tropánico con relevancia forense debido a su uso en delitos de sumisión química, lo que hace necesario el desarrollo de métodos de detección rápidos y eficientes. El presente trabajo evalúa la viabilidad termodinámica de la adsorción de esta molécula sobre electrodos modificados con Carbon Black mediante simulaciones computacionales basadas en el modelo de solvente implícito de Poisson-Boltzmann. La metodología empleó el Método de Elementos de Borde (BEM) para resolver la electrostática del sistema, validando la precisión del modelo mediante un estudio de convergencia de malla y Extrapolación de Richardson. Los resultados demuestran que el estado de protonación de analito es el factor determinante en la afinidad de adsorción: mientras que la especie deprotonada presenta interacciones dipolares de menor magnitud, la forma protonada exhibe un acoplamiento electrostático favorable, modulado por el potencial superficial del electrodo y el pH del medio. Se identificó una orientación espacial preferencial de la molécula ($\alpha_{tilt} \approx 120^\circ$) en condiciones alcalinas, favorecido por un fenómeno de regulación de carga que estabiliza el estado catiónico más allá de su límite teórico de pK_a . Estas conclusiones establecen una base teórica para el diseño de dispositivos de detección, indicando que el acondicionamiento del pH de las muestras es una variable operativa clave para maximizar la adsorción del analito en estos sensores electroquímicos frente a muestras reales.

Abstract

Scopolamine is a tropane alkaloid of forensic relevance due to its use in chemical submission crimes, necessitating the development of rapid and efficient detection methods. The present work evaluates the thermodynamic viability of the adsorption of this molecule onto Carbon Black-modified electrodes through computational simulations based on the Poisson-Boltzmann implicit solvent model. The methodology employed the Boundary Element Method (BEM) to solve the electrostatics of the system, validating the accuracy of the numerical model through a mesh convergence study and Richardson Extrapolation. The results demonstrate that the protonation state of the analyte is the determining factor in the adsorption thermodynamics: while the deprotonated species presents dipolar interactions of lower magnitude, the protonated form exhibits favorable electrostatic coupling, modulated by the surface potential of the electrode and the pH of the medium. A preferential spatial orientation of the molecule ($\alpha_{tilt} \approx 120^\circ$) was identified under alkaline conditions, promoted by a charge regulation phenomenon that stabilizes the cationic state beyond its theoretical pK_a limit. These conclusions establish a theoretical foundation for the design of detection devices, indicating that sample pH conditioning is a key operational variable to maximize analyte adsorption in these electrochemical sensors when dealing with real samples.

Índice

Agradecimientos	3
Resumen	4
Abstract	5
1. Introducción	8
1.1. Objetivo general	10
1.2. Objetivos específicos	10
2. Marco teórico	11
2.1. Escopolamina	11
2.2. Sensores electroquímicos y nanomateriales de carbono.....	12
2.3. Fundamentos de electrostática en moléculas.....	14
2.4. Modelo de solvatación.....	16
2.5. Interfaz soluto-solvente.....	17
2.5.1. Superficie de Van der Waals.....	18
2.5.2. Superficie Accesible al Solvente (SAS)	18
2.5.3. Superficie Excluida del Solvente (SES).....	18
2.6. La ecuación de Poisson-Boltzmann (PBE)	19
2.6.1. El interior de la molécula (región 1)	20
2.6.2. El exterior de la molécula (región 2).....	20
2.7. Termodinámica de la interacción	21
2.7.1. Energía de Coulomb.....	21
2.7.2. Energía libre de solvatación	22
2.8. Método de elemento de contorno (BEM)	22
2.9. Herramientas computacionales	23
2.9.1. AmberTools/Antechamber.....	24
2.9.2. NanoShaper	24
2.9.3. PyGBe.....	25
3. Metodología.....	27
3.1. Sistema de estudio	27
3.1.1. La molécula.....	27
3.1.2. El sensor	27

3.2.	Preparación del sistema	28
3.3.	Generación de mallas.....	29
3.4.	Convergencia molécula-sensor	30
3.5.	Configuración de simulaciones.....	31
3.5.1.	Parámetros numéricos y aceleración algorítmica.....	32
3.6.	Rotación e inclinación de la molécula	33
3.6.1.	Sistema de referencia y alineación inicial	33
3.6.2.	Definición del barrido espacial.....	34
4.	Resultados y análisis	35
4.1.	Análisis de convergencia	35
4.1.1.	Componentes aislados.....	35
4.1.2.	Molécula-Sensor	36
4.2.	Molécula deprotonada	37
4.3.	Molécula protonada.....	40
4.4.	Termodinámica global de interacción.....	43
4.5.	Correlación entre el modelo computacional y los datos experimentales	45
5.	Conclusiones.....	48
6.	Bibliografía	50

Capítulo 1

1. Introducción

La escopolamina, farmacológicamente clasificada como un alcaloide tropánico, es una sustancia psicoactiva de notable relevancia social y sanitaria durante las últimas décadas. Aunque posee aplicaciones clínicas legítimas como agente anticolinérgico, su uso ilícito se ha extendido en contextos de sumisión química. Comúnmente administrada de forma encubierta en bebidas, esta molécula (conocida popularmente como burundanga) induce estados de amnesia anterógrada, pasividad y depresión del sistema nervioso central [2]. Esta problemática impulsa la necesidad de desarrollar métodos de detección rápidos, portátiles y sensibles que permitan identificar la presencia del alcaloide, superando las limitaciones operativas de las técnicas analíticas tradicionales de laboratorio.

En respuesta a este desafío analítico, los sensores electroquímicos basados en electrodos impresos han surgido como una de las plataformas más prometedoras [5]. Con el objetivo de optimizar el desempeño analítico, estos dispositivos son comúnmente modificados con nanomateriales de carbono. En el caso de este trabajo se empleó Carbon Black (CB) debido a sus propiedades electrocatalíticas y su capacidad para generar dispersiones estables, lo que favorece la transferencia electrónica y la sensibilidad del sensor [7], [8]. Sin embargo, a pesar de los resultados empíricos documentados en la detección de diversos compuestos orgánicos, el mecanismo fisico-químico que gobierna la interacción entre la escopolamina y estas superficies carbonosas no está completamente caracterizado [9].

Para abordar esta interrogante, este estudio emplea modelos de solvatación implícitos basados en la ecuación de Poisson-Boltzmann [12]. La resolución numérica de esta ecuación, realizada mediante el Método de Elementos de Borde (BEM) [13], [16] permite cuantificar la componente electrostática de la energía libre de interacción

entre el analito y el electrodo, evitado el costo computacional asociado a la modelación explícita del solvente.

En este contexto, el presente trabajo tiene como propósito caracterizar termodinámicamente el proceso de adsorción de la escopolamina sobre electrodos modificados con Carbon Black. A través del análisis del espacio conformacional, se busca determinar cómo la orientación espacial, el estado de protonación y los fenómenos de regulación de carga inducidos por el pH [10] afectan la probabilidad de captura de la superficie del sensor.

1.1. Objetivo general

La Escopolamina es una sustancia psicoactiva de gran relevancia social y sanitaria, frecuentemente asociada a prácticas de sumisión química. Esta problemática impulsa la necesidad de entender sus interacciones fundamentales para el desarrollo de métodos de detección. Este trabajo propone un estudio computacional para caracterizar la adsorción de la Escopolamina sobre una superficie en base de carbono. El objetivo final es estudiar cómo el pH, a través del estado de protonación de la molécula, afecta la afinidad de adsorción sobre la superficie.

1.2. Objetivos específicos

- Parametrizar y modelar electrostáticamente la Escopolamina (protonada y deprotonada).
- Realizar un estudio de convergencia de malla para la energía libre de solvatación de la Escopolamina.
- Modelar la interacción electrostática entre la Escopolamina y la superficie de un electrodo empleando el modelo de solvente implícito de Poisson-Boltzmann.
- Calcular y comparar la energía libre de interacción de la Escopolamina con la superficie, para evaluar la influencia del pH sobre la afinidad de adsorción.
- Determinar las orientaciones de adsorción energéticamente más favorables y la probabilidad de adsorción de la Escopolamina sobre la superficie.

Capítulo 2

2. Marco teórico

2.1. Escopolamina

La escopolamina ($C_{17}H_{21}NO_4$), farmacológicamente clasificada como un alcaloide tropánico, es un compuesto anticolinérgico de origen natural extraído principalmente de plantas de la familia Solanaceae [1]. A nivel estructural, la molécula se caracteriza por poseer un anillo bicíclico de tropano esterificado con ácido trópico. Si bien tiene usos clínicos legítimos, como la prevención de la cinetosis y el manejo de espasmos gastrointestinales, su estudio analítico ha cobrado una relevancia crítica en el ámbito forense y toxicológico. Esto se debe a al uso ilícito como agente de sumisión química (comúnmente denominado como "burundanga"), dado que induce amnesia anterógrada, pasividad y depresión del sistema nervioso central al ser administrada en bebidas [2].

Desde el punto de vista fisicoquímico y de su comportamiento en interfaces sólido-líquido, la reactividad de la escopolamina está dictada por el equilibrio ácido-base de su grupo funcional amina terciaria. La molécula presenta una constante de disociación ácida (pK_a) aproximada de 7.75 [1]. Esta propiedad termodinámica determina que, a un pH inferior al pK_a , el nitrógeno de la amina terciaria se protona, otorgándole a la molécula una carga neta positiva ($C_{17}H_{22}NO_4^+$). Por el contrario, en regímenes alcalinos que superan el umbral del pK_a , la especie pierde el protón, transitando hacia su estado neutro. Comprender esta transición es fundamental para el diseño de sensores, ya que el estado de protonación modula directamente el momento dipolar, la superficie accesible al solvente, la geometría de la Superficie Excluida del Solvente (SES) como frontera dieléctrica, y la afinidad electrostática neta del analito frente a una superficie del electrodo [3], [4].

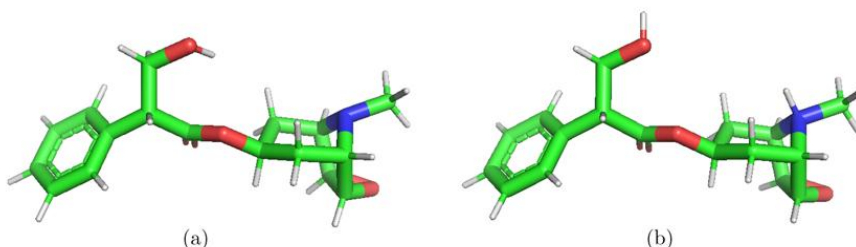


Figura 1: Estructura química de la escopolamina (a) deprotonada y (b) protonada.

2.2. Sensores electroquímicos y nanomateriales de carbono

Un sensor electroquímico es un dispositivo analítico integrado diseñado para detectar la presencia o concentración de un analito específico de una muestra. Este sensor consta de dos componentes que actúan en conjunto: un elemento de reconocimiento molecular (encargado de interactuar de manera afín y selectiva con la molécula objetivo) y un transductor físico-químico como se muestra en la Figura 2. El rol del transductor es traducir el evento de reconocimiento (la unión o adsorción de la molécula) en una señal macroscópicamente medible, cuya magnitud es proporcional a la concentración de analito [5].

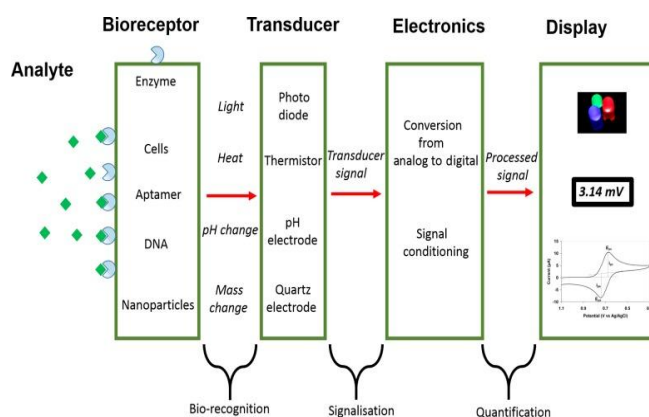


Figura 2: Esquema representativo del funcionamiento de un sensor [6].

Dentro de esta clasificación destacan los sensores electroquímicos donde el transductor es un electrodo. Estos dispositivos operan midiendo las variaciones en las

propiedades eléctricas de la interfaz sólido-líquido que ocurren cuando el analito se aproxima o se adsorbe sobre la superficie del electrodo.

La detección rápida de las moléculas complejas como la escopolamina requiere de plataformas analíticas de alta sensibilidad. En este contexto, los sensores electroquímicos basados en electrodos impresos (SPE, por sus siglas en inglés) representan alternativa eficiente, ya que ofrecen plataformas de bajo costo y fácilmente miniaturizables [7].

Para facilitar la transferencia de carga y la afinidad superficial, estos electrodos suelen ser modificados con nanomateriales de carbono. Dentro de esta familia, el Carbon Black (CB) destaca por sus propiedades electrocatalíticas. A diferencia de otros alótropos de carbono más costosos, como los nanotubos de carbono (CNTs) o el grafeno, el CB está compuesto por nanopartículas esféricas fusionadas en agregados tridimensionales que ofrecen una relación área-volumen excepcionalmente alta [7], [8].

Además, la morfología del CB presenta una estructura rica en defectos cristalinos y grupos funcionales oxigenados en su superficie [9]. Estos defectos actúan como sitios activos de adsorción que facilitan interacciones no covalentes. La presencia de estos grupos superficiales dota al sensor de un comportamiento dependiente del pH. La densidad de carga superficial (σ_0) del electrodo se determinó a partir de las mediciones del potencial Z del Carbon Black [10], utilizando la Teoría de Debye-Huckel, donde se calculó la carga efectiva asumiendo un plano de carga a una longitud de Debye de la superficie. Este parámetro transita desde valores positivos a negativos al cruzar el punto isoeléctrico del material, lo que resulta crítico para la captura electrostática de cationes voluminosos como la escopolamina protonada.

En situaciones donde el campo eléctrico interfacial es intenso, estudios sugieren que las superficies carbonosas con carga negativa pueden inducir fenómenos de regulación de carga [10]. Este efecto termodinámico es capaz de estabilizar y retener estados de protonación de la molécula más allá de sus límites nominales de pK_a , un

fenómeno que debe ser rigurosamente evaluado mediante la Ecuación de Poisson-Boltzmann.

2.3. Fundamentos de electrostática en moléculas

En términos generales, la electrostática se define como el estudio del comportamiento de las cargas eléctricas cuando están en reposo. Las partículas poseen cargas que generan interacciones a través del espacio, conocidas como “fuerzas de campo”, las cuales producen un efecto incluso sin que exista contacto directo [11]. La energía potencial electrostática (U) asociada a esta interacción es directamente proporcional a las cargas de los objetos involucrados (Q_1 y Q_2) e inversamente proporcional a la distancia d que los separa. La fórmula se ve de la siguiente forma:

$$U = \frac{1}{4\pi\epsilon_0\epsilon} \left(\frac{Q_1 Q_2}{d} \right) \quad (1)$$

Donde ϵ_0 es la permitividad del vacío, y ϵ es la constante dieléctrica. A partir de esto, se puede notar que a medida que la distancia d tiende al infinito, la energía de interacción tiende a cero. Por esta razón, la selección de la distancia entre moléculas resulta ser un factor metodológico crucial en las simulaciones, ya que determina si el sistema se encuentra en un régimen donde las fuerzas electrostáticas gobiernan la interacción, o si estas son físicamente despreciables. Para mapear estas interacciones en el espacio, se utiliza un concepto de potencial eléctrico (V). Mientras que la energía potencial describe la interacción entre dos cargas específicas, el potencial eléctrico define la “influencia” que una carga (o grupo de ellas) ejerce en su entorno. En términos prácticos, representa la energía que experimenta una carga de prueba unitaria ubicada en un punto particular del espacio. Esto lo convierte en una herramienta esencial para visualizar el campo de fuerza que rodea una molécula y comprender cómo “percibe” a su entorno antes de entrar en contacto.

El signo de las cargas dicta la naturaleza de esta interacción. Cuando dos moléculas tienen cargas del mismo signo, su energía potencial es positiva; esto representa una configuración energéticamente desfavorable, lo que se traduce en un efecto repulsivo

que tiende a separar las cargas para minimizar su energía. Por otro lado, en el caso de signos opuestos, la energía es negativa, lo que indica un estado favorable y genera un efecto atractivo entre las moléculas.

Asimismo, las moléculas no se comportan como una carga puntual aislada, sino que representan una "nube" de cargas distribuidas de manera heterogénea. Los distintos átomos y grupos funcionales de la escopolamina generan densidades de carga parciales que definen su perfil electrostático. El proceso de captura depende directamente de la afinidad entre este perfil molecular y la superficie del electrodo. Para que la adsorción sea favorable y estable, las zonas de carga de la molécula deben alinearse con el campo eléctrico generado por el Carbon Black, lo que guía la orientación espacial del analito.

Este perfil electrostático no estático, sino que es sensible al entorno. Variaciones de pH del medio, por ejemplo, pueden inducir la protonación o deprotonación de los grupos funcionales de la molécula y de la superficie del sensor, reconfigurando la distribución de potencial y, en consecuencia, alterando la magnitud de repulsión o atracción frente a otra superficie.

Finalmente, es importante considerar que estas interacciones no ocurren en el vacío, sino que las moléculas se encuentran inmersas en un solvente, casi universalmente agua. El uso de agua como solvente obedece a su alta constante dieléctrica ($\epsilon \approx 80$), lo que lo convierte en un medio eficaz. Las moléculas de agua se orientan alrededor de las regiones cargadas de las moléculas, generando un efecto de "apantallamiento" que debilita y modula la fuerza electrostática a distancia. Este fenómeno, ligado a la energía de solvatación, es fundamental en los procesos electroquímicos, ya que, al atenuar las interacciones de Coulomb, el agua permite que los procesos de reconocimiento molecular sean dinámicos, evitando que las moléculas queden irreversiblemente adheridas al primer contacto.

2.4. Modelo de solvatación

Para incorporar el efecto de solvente en las simulaciones computacionales de reconocimiento molecular, existen principalmente dos enfoques: los modelos de solvatación explícita y los modelos de solvatación implícita.

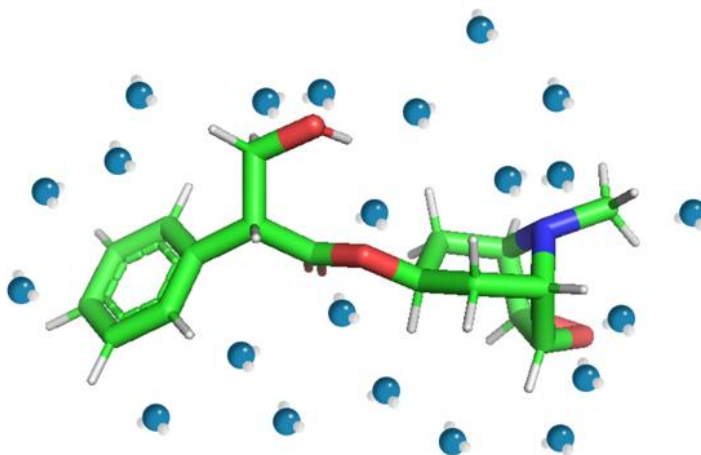


Figura 3: Modelo de solvatación explícito.

En un modelo explícito (Figura 3), cada molécula de agua y cada ion del solvente se representan individualmente con sus respectivas coordenadas y cargas parciales. Aunque este enfoque modela con gran precisión interacciones locales específicas (como los puentes de hidrógeno), conlleva un costo computacional alto. Evaluar la termodinámica de un sistema requiere muestrear millones de configuraciones posibles del solvente para cada orientación entre las moléculas, lo que hace que este método sea inviable para explorar sistemáticamente superficies de interacción extensas.

Como alternativa, se utilizan los modelos de solvatación implícita (Figura 4). En este enfoque, se eliminan los grados de libertad de las moléculas de agua individuales y se reemplaza el solvente discreto por un medio continuo y homogéneo, caracterizado matemáticamente por su constante dieléctrica (ϵ) [12]. En lugar de calcular las colisiones y movimiento de miles de partículas de agua, el modelo implícito calcula el promedio termodinámico del efecto del solvente.

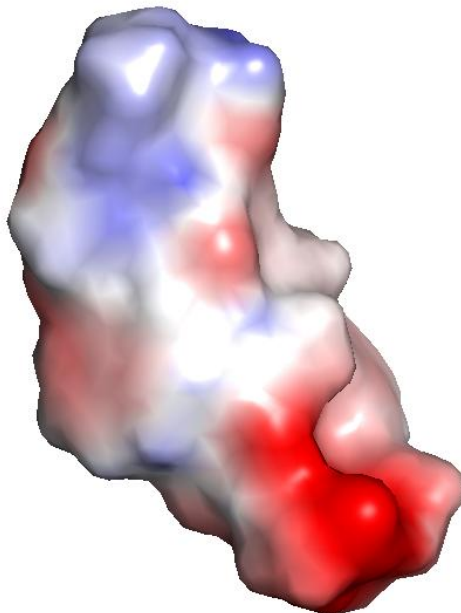


Figura 4: Modelo de solvatación implícito.

Para este estudio, se optó por un modelo de solvatación implícita por dos razones fundamentales. Primero, permite calcular directamente la energía libre de solvatación (ΔG_{solv}) [12], evaluando el costo energético de desolvatar las superficies a medida que interactúan, sin el ruido estadístico de las moléculas de agua moviéndose. Segundo, hace computacionalmente posible evaluar cientos de orientaciones relativas entre la molécula y la superficie en tiempos razonables. El rigor físico de este modelo continuo se sustenta matemáticamente a través de la Ecuación de Poisson-Boltzmann, la cual rige el comportamiento de los potenciales electrostáticos en estos medios.

2.5. Interfaz soluto-solvente

En los modelos de solvente implícito, la transición entre el entorno molecular (caracterizado por una baja constante dieléctrica y la presencia de cargas puntuales) y el solvente (un medio continuo de alta constante dieléctrica y iones móviles) no es gradual, sino que se define mediante una frontera abrupta. Determinar la geometría exacta de esta interfaz es crítico, ya que de ella depende la solución de las ecuaciones electrostáticas y, por consiguiente, el cálculo de la energía libre de solvatación. Se

han desarrollado tres definiciones topológicas principales para modelar la superficie de una molécula [12].

2.5.1. Superficie de Van der Waals

Es la representación más fundamental, construida a partir de la unión geométrica de esferas superpuestas centradas en las coordenadas de cada átomo de la molécula. El radio de cada esfera corresponde al radio de Van der Waals tabulado para ese elemento químico en específico (Figura 5a). Si bien es fiel a la ocupación atómica espacial, utilizar esta superficie como frontera dieléctrica presenta problemas físicos, como la sobreestimación sistemática de la accesibilidad del solvente. Dado que la molécula de agua posee un volumen finito, existen múltiples hendiduras entre los átomos de la proteína que resultan inaccesibles para el medio acuoso. De esta forma, el modelo matemático asigna erróneamente el alta constante dieléctrica del solvente a estas cavidades microscópicas, acercando el apantallamiento iónico a las cargas internas de la molécula y distorsionando el cálculo del potencial electrostático.

2.5.2. Superficie Accesible al Solvente (SAS)

Se utiliza una esfera de prueba que representa la molécula de agua, típicamente con un radio de $r_w = 1,4\text{\AA}$ (Figura 5b). La SAS se define como el trazado que describe el centro de esta esfera a medida que rueda continuamente sobre la superficie de Van der Waals de la molécula. Matemáticamente, equivale a expandir el radio de cada átomo sumándole el radio del agua. Aunque es útil para calcular qué regiones están expuestas hacia el exterior, al seguir el centro de la esfera de agua, la SAS termina “inflando” artificialmente el volumen de la molécula, provocando finalmente que el solvente y sus iones queden posicionados lejos de las cargas reales de esta.

2.5.3. Superficie Excluida del Solvente (SES)

Al igual que la SAS, esta superficie también emplea la esfera de prueba rodante, pero en lugar de seguir su centro, traza el contorno generado por el borde de contacto más interno de la esfera (Figura 5c). Matemáticamente, la SES se compone de superficies convexas de contacto (donde el solvente toca directamente el radio de Van der Waals)

y superficies cóncavas reentrantes (las áreas generadas por la superficie de la esfera de prueba cuando esta no puede penetrar). Esta formulación genera una frontera continua que excluye el volumen interno inaccesible para el agua, respetando al mismo tiempo las dimensiones atómicas reales en las zonas expuestas.

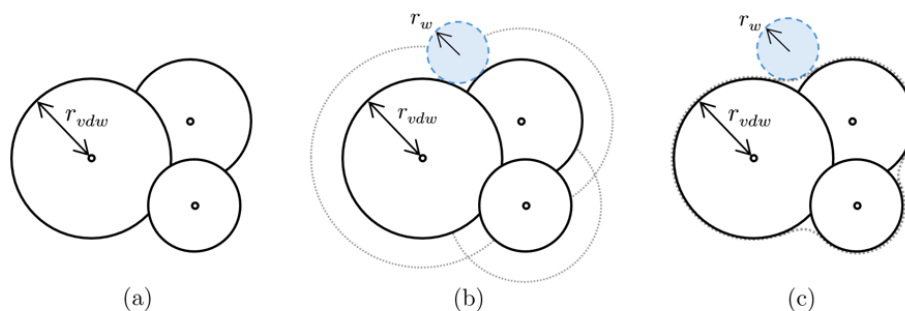


Figura 5: Superficies de (a) Van der Waals, (b) SAS y (c) SES

Por consiguiente, la SES constituye la representación física más precisa para definir el salto dieléctrico entre la molécula y el solvente, siendo el estándar geométrico que discretiza NanoShaper para la resolución de la Ecuación de Poisson-Boltzmann.

2.6. La ecuación de Poisson-Boltzmann (PBE)

Para modelar el comportamiento electrostático de una molécula inmersa en un medio acuoso, la química computacional emplea la Ecuación de Poisson-Boltzmann. Si bien su forma clásica es una única ecuación diferencial, para su resolución computacional eficiente el problema físico se formula dividiendo el espacio en dos regiones dieléctricas homogéneas (Figura 6), separadas por la superficie de la molécula .

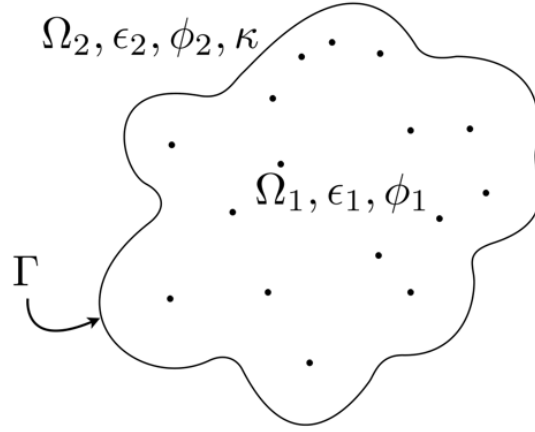


Figura 6: Molécula en un medio acuoso[19].

2.6.1. El interior de la molécula (región 1)

El espacio delimitado por el volumen de la molécula o del sensor se modela como una cavidad de baja polarizabilidad, caracterizada por una constante dieléctrica reducida (es este caso, con $\epsilon_1 = 4$). En esta región se encuentra encapsuladas las cargas parciales de los átomos. El potencial electrostático (ϕ_1) en el interior obedece a PBE clásica para cargas puntuales:

$$\nabla^2 \phi_1(r) = -\frac{1}{\epsilon_1} \sum_{k=1}^{N_c} q_k \delta(r - r_k) \quad (2)$$

Donde r es una posición en el espacio, q_k representa la carga de un átomo específico ubicado en la coordenada r_k , N_c es el número total de cargas en la molécula y δ es la función delta de Dirac.

2.6.2. El exterior de la molécula (región 2)

El entorno exterior representa la solución acuosa, caracterizado por una alta constante dieléctrica (en este caso $\epsilon_2 = 80$) y la presencia de iones móviles disueltos (sal). Para capturar el apantallamiento que ejercen estos iones, el potencial electrostático en el exterior (ϕ_2) se rige por la Ecuación de Poisson-Boltzmann Linealizada (LPBE):

$$\nabla^2 \phi_2(r) = \kappa^2 \phi_2(r) \quad (3)$$

En esta expresión, κ es la inversa de la longitud de Debye. Este término captura la fuerza iónica del medio (en este caso $\kappa = 0,113$) y define matemáticamente qué tan rápido decae el campo eléctrico al alejarse de la superficie molecular debido al apantallamiento del solvente.

La resolución simultánea de estas dos ecuaciones, unidas por condiciones de continuidad en la superficie de la molécula, permite determinar el campo espacial del potencial electrostático. Este perfil dicta la magnitud de las fuerzas de repulsión o atracción que experimentará el sensor a medida que se modifica su orientación relativa o distancia respecto al electrodo.

A partir de este potencial, se calcula la energía libre de solvatación (ΔG_{solv}), que representa el trabajo termodinámico requerido para transferir la molécula, con toda su distribución de cargas (q_k), desde el vacío hacia el medio dieléctrico del solvente.

2.7. Termodinámica de la interacción

Una vez resuelta PBE y determinados los potenciales electrostáticos tanto en el interior de la molécula como en el solvente, es posible evaluar la termodinámica del sistema. En los modelos de solvatación implícita, el cambio de energía libre total de la molécula se descompone principalmente en la energía electrostática interna (interacción de Coulomb) y la energía libre de solvatación [12].

2.7.1. Energía de Coulomb

Esta componente representa la energía electrostática intrínseca de la molécula en ausencia del solvente, es decir, asumiendo un medio continuo con una constante dieléctrica igual a la del vacío. Esta energía depende exclusivamente de la conformación estructural del soluto y de la distribución de sus cargas atómicas parciales. Computacionalmente, establece la energía base del sistema antes de introducir los efectos de la polarización y apantallamiento que provee el medio acuoso.

2.7.2. Energía libre de solvatación

La energía libre de solvatación corresponde al trabajo termodinámico reversible necesario para transferir la molécula desde el vacío hasta el solvente continuo. Esta energía se subdivide típicamente en dos términos:

- **Componente Polar (electrostática):** Es el resultado directo de la interacción entre la distribución de carga de la molécula y el medio dieléctrico polarizable. Cuando la molécula se introduce en el solvente, polariza el medio circundante, el cual genera un “campo de reacción” que actúa de vuelta sobre la molécula estabilizándola. Matemáticamente, este término se calcula a partir de los potenciales de la PBE, integrando las fuerzas sobre la SES, que actúa como la frontera dieléctrica entre ambas regiones.
- **Componente no Polar:** Corresponde al costo energético de formar una cavidad en el solvente continuo para albergar la molécula (energía de cavitación), sumando a las interacciones atractivas de dispersión de van der Waals entre el soluto y el solvente. Este término no depende de la PBE y suele estimarse de forma empírica asumiendo que es proporcional a SAS.

Para los fines de esta investigación, la componente no polar ha sido despreciada, por lo que el análisis de la energía de solvatación se sustenta exclusivamente en su término polar. Esta aproximación se justifica dado que el estudio se enfoca en evaluar los fenómenos de regulación de carga y acoplamiento electrostático, siendo las interacciones polares las que dominan direccionalmente el proceso de adsorción. Bajo esta consideración, el cálculo aislado de la componente polar permite determinar la estabilidad termodinámica de la escopolamina en sus distintos estados de protonación frente a las variaciones del pH en el entorno del sensor.

2.8. Método de elemento de contorno (BEM)

La resolución numérica de PBE requiere de métodos que equilibren la precisión matemática y eficiencia computacional. Tradicionalmente, aproximaciones volumétricas como el Método de Elementos Finitos (FEM) han sido evaluadas para

este fin. Sin embargo, dado que FEM requiere discretizar todo el volumen del sistema en una red tridimensional, su aplicación resulta computacionalmente ineficiente al intentar modelar el solvente acuoso, el cual se extiende teóricamente de forma infinita hacia el exterior de la molécula [13].

La ventaja fundamental de BEM radica en la reducción de la dimensionalidad del problema. Mediante la aplicación de las identidades de Green, la ecuación diferencial que rige el espacio tridimensional se transforma en una formulación integral exacta que solo requiere ser evaluada sobre la frontera del dominio [16]. En el modelado de la solvatación molecular, esta frontera corresponde exclusivamente a la interfaz soluto-solvente.

Esta transformación matemática permite discretizar únicamente el contorno de la molécula, evadiendo la necesidad de construir una malla volumétrica tanto para el interior del soluto como para el espacio infinito del solvente [13], [16]. Por otro lado, para resolver el problema electrostático, la superficie molecular continua se subdivide en una malla de elementos bidimensionales (típicamente paneles triangulares). El método plantea un sistema de ecuaciones integrales acopladas sobre estos elementos para determinar el potencial y la componente normal al campo eléctrico directamente en la frontera dieléctrica [13].

Este enfoque analítico resulta adecuado para el reconocimiento molecular. Al evitar la truncación artificial del espacio exterior y manejar de forma exacta las condiciones de contorno en el infinito, BEM captura adecuadamente las interacciones de largo alcance y los efectos de cavidades internas llenas de solvente [3]. La resolución de este sistema matricial entrega las densidades de carga superficiales, a partir de las cuales se derivan las energías libres de solvatación abordadas en la termodinámica del sistema.

2.9. Herramientas computacionales

La aplicación práctica de la Ecuación de Poisson-Boltzmann y BEM exige el uso de software especializado, debido a la geometría irregular de las moléculas y la densidad

de los cálculos matriciales requeridos. Para abordar el problema de interacción electrostática planteado en este trabajo, el diseño metodológico se estructuró en tres etapas computacionales, empleando AmberTools para la distribución de cargas, NanoShaper para el modelado de las superficies y PyGBe para la resolución numérica.

2.9.1. AmberTools/Antechamber

Para que PBE pueda calcular el potencial eléctrico, es un requisito conocer la distribución espacial de las cargas fuente en el interior de la molécula. Dado que las estructuras cristalográficas estándar carecen de esta información, el primer paso consiste en la parametrización de la molécula. Utilizando Antechamber [17], módulo integrado dentro del paquete computacional AmberTools [18], se calcularon y asignaron las cargas parciales y los radios de Van der Waals correspondientes a cada átomo, generando archivos en formato PQR (posición P, carga Q y radio R). Este paso es de suma importancia termodinámica, ya que, la transición entre el estado protonado y deprotonado no solo implica la remoción de un átomo de hidrógeno, sino una redistribución completa de la nube electrónica, reconfigurando el perfil de cargas que interactuará con el sensor.

2.9.2. NanoShaper

Una vez definidas las coordenadas, cargas y radios de cada átomo, el siguiente paso computacional es definir la frontera entre el interior de la molécula y el solvente. Para ello se empleó NanoShaper [4], un software especializado en la construcción de la superficie excluida del solvente (SES). Este modelo simula el rodamiento de una esfera (que representa una molécula de agua) sobre la estructura atómica, trazando el límite exacto de penetración del medio continuo.

La generación de esta malla es un paso crítico para el Método de Elementos de Borde, ya que este es matemáticamente sensible a la calidad geométrica de la superficie, por ejemplo, la presencia de vértices superpuestos, aristas “afiladas” o “agujeros” en la malla puede generar singularidades numéricas que arruinan el cálculo del potencial. NanoShaper aborda este problema construyendo una superficie topológicamente

suave, extrayendo los vértices mediante algoritmos de trazado analítico que minimizan estos artefactos numéricos.

Adicionalmente, el software permite un control paramétrico sobre la densidad de la triangulación (número de vértices por $\text{\AA}^2$). Este control geométrico es necesario para evaluar la aproximación de la molécula al sensor a distancias cortas. Una malla adecuada garantiza que la geometría de la molécula y su distribución de carga se representen con precisión, optimizando el uso de memoria del sistema [3].

2.9.3. PyGBe

Con el contorno geométrico mallado y los archivos paramétricos preparados, se procedió al cálculo de las energías utilizando PyGBe (Python Boundary Element solver) [3]. Este software actúa como el motor numérico de la investigación, tomando mallas, la distribución espacial de cargas atómicas, y las propiedades dieléctricas del entorno para resolver PBE.

La elección de PyGBe se basa en su capacidad para superar el “cuello de botella” computacional del método BEM. Tradicionalmente, al plantear el sistema de ecuaciones en la borde, BEM genera matrices densas donde cada triángulo de la malla debe calcular su interacción con todos los demás. Esto genera una complejidad que escala de forma cuadrática, agotando rápidamente la memoria de sistemas con miles de elementos. PyGBe resuelve esta limitación mediante un enfoque híbrido que acopla un solucionador iterativo de sistemas lineales (basado en el método GMRES) con un algoritmo de aproximación de múltiples cuerpos conocido como Treecode (basado en la formulación de Barnes-Hut). El algoritmo Treecode agrupa espacialmente los elementos lejanos de la malla molecular y calcula su influencia electrostática como un único bloque, reduciendo la complejidad del cálculo matemático a $O(N \log N)$. Paralelamente, el código delega estas operaciones matriciales masivas a la unidad de procesamiento gráfico (GPU), paralelizando la carga de trabajo.

Esta eficiencia computacional es lo que hace factible el estudio termodinámico del reconocimiento molecular. Al reducir los tiempos de cómputo por cada configuración PyGBe permite explorar sistemáticamente un amplio espacio configuracional, evaluando decenas de orientaciones relativas (ángulos de rotación e inclinación) entre la proteína y el sensor. En cada iteración, el programa desglosa el perfil energético del sistema, entregando la energía libre de solvatación y la energía de interacción de Coulomb, proveyendo así las métricas fundamentales para determinar la viabilidad y complementariedad del acoplamiento molecular.

Capítulo 3

3. Metodología

3.1. Sistema de estudio

El análisis de adsorción de la escopolamina sobre superficies de carbono constituye el núcleo de esta investigación. Para abordar este fenómeno mediante PBE, el sistema se ha definido a partir de las propiedades fisicoquímicas y geométricas tanto de la molécula como el sensor.

3.1.1. La molécula

La configuración de los estados de protonación de la escopolamina se realizó partiendo de modelos estructurales en formato PDB, cuya integridad fue verificada mediante el conteo de coordenadas atómicas. Para el estado deprotonado, se utilizó un modelo de 43 átomos ($C_{17}H_{21}NO_4$), mientras que para el estado protonado se empleó un modelo de 44 átomos ($C_{17}H_{22}NO_4^+$). En este último, se constató la adición de un protón en el nitrógeno de la amina terciaria, el cual actúa como el centro de carga positiva de la molécula.

3.1.2. El sensor

Como sustrato de interacción, se modeló una superficie de carbono plana que representa las propiedades de los electrodos impresos modificados con Carbon Black. Para la implementación numérica en el software PyGBe, esta superficie se representó mediante una geometría rectangular de $30 \times 5 \times 30 \text{ \AA}$.

Para representar el comportamiento físico del sensor frente a las variaciones de pH, se partió de los valores de potencial zeta (ζ) representativos del material [14]. Dado que PyGBe resuelve las interacciones mediante LPBE, se utilizó la solución analítica lineal para relacionar el potencial con las propiedades de la superficie simulada con la expresión:

$$\phi(x) = \phi_0 e^{-\kappa x} \quad (4)$$

Considerando que el plano de medición se sitúa a una distancia equivalente a la longitud de Debye ($1/\kappa$), el potencial superficial (ϕ_0) del sensor se calculó como:

$$\zeta = \phi(x = 1/\kappa) = \phi_0 e^{-1} \rightarrow \phi_0 = \frac{\zeta}{\exp(-1)} \quad (5)$$

Por otro lado, para vincular este potencial con la carga del material, la superficie del adsorbente se configuró bajo una condición de borde tipo Neumann, la cual relaciona la derivada normal del potencial en la frontera con la densidad de carga superficial σ_0

$$\frac{\partial \phi}{\partial n} = -\frac{\sigma_0}{\epsilon \epsilon_0} \quad (6)$$

Al derivar la función (4) y evaluarla en el límite de la superficie, se obtiene:

$$\frac{\partial \phi}{\partial n} = -\kappa \phi_0 e^{-\kappa x} \rightarrow \left. \frac{\partial \phi}{\partial n} \right|_{x=0} = -\kappa \phi_0 \quad (7)$$

Al relacionar esto con la condición de contorno de PyGBe, σ_0 se calcula como:

$$\sigma_0 = \frac{\epsilon \epsilon_0 \kappa \zeta}{\exp(-1)} \quad (8)$$

3.2. Preparación del sistema

Para este estudio, se transformaron las coordenadas atómicas de los archivos PDB originales en archivos de parámetros que incluyen la distribución de carga y los radios de Van der Waals.

Para la asignación de cargas parciales y radios atómicos, se utilizó el módulo de Antechamber. El proceso de parametrización siguió el esquema de cargas de enlace

AM1-BCC (Austin Model 1 con Bond Charge Correction), el cual permite obtener una distribución electrónica precisa para moléculas orgánicas pequeñas sin el costo computacional de un cálculo cuántico de alto nivel [15]. Los parámetros de fuerza y distancias de enlace se definieron utilizando el campo de fuerza general de Amber (GAFF) [17], asegurando la compatibilidad de los radios atómicos con los modelos de solvatación implícita.

El paso final de preparación consistió en la conversión de los archivos parametrizados al formato PQR. Este formato es el elemento directo para el software de simulación PyGBe, ya que condensa en solo un archivo las coordenadas espaciales (X, Y, Z), la carga parcial (Q) y el radio de Van de Waals (R) de cada átomo. Mediante este flujo de trabajo, se garantizó que la diferencia de carga neta entre ambos estados quedara correctamente integrada en el modelo, permitiendo evaluar el impacto del estado de protonación en la energía de interacción con la superficie del sensor.

3.3. Generación de mallas

Para garantizar la precisión de los cálculos de energía electrostática obtenidos mediante PyGBe, es necesario minimizar el error de discretización asociado a la generación de mallas superficiales. Para lograr esto, se aplicó el método de Extrapolación de Richardson, el cual permite estimar el valor exacto de la energía E_{exact} en el límite continuo (cuando el elemento de malla tiende a cero) evaluando el sistema computacional en al menos tres resoluciones distintas. El cálculo de la energía extrapolada se rige por la siguiente formulación matemática [19]:

$$E_{exact} = E_3 + \frac{E_3 - E_2}{r^p - 1} \quad (9)$$

En esta formulación, los términos E_1 , E_2 y E_3 representan las energías electrostáticas obtenidas en las tres densidades de malla, asociadas respectivamente a sus tamaños de elemento característicos h_1 , h_2 y h_3 . La corrección matemática hacia el límite continuo depende de dos parámetros fundamentales definido por la geometría de la

discretización. El primero es la razón de refinamiento (r), que cuantifica la proporción de escala entre mallas consecutivas, definida idealmente como:

$$r = \frac{h_2}{h_3} = \frac{h_1}{h_2} \quad (10)$$

El segundo parámetro es el orden de convergencia numérico (p), el cual se determina a partir de las diferencias de energía entre las resoluciones mediante la relación algorítmica:

$$p = \frac{\log \frac{E_3 - E_2}{E_2 - E_1}}{\log r} \quad (11)$$

El cálculo de p es el paso crítico para la validación geométrica del modelo, ya que corrobora que las simulaciones se encuentran operando dentro de un régimen asintótico estable. Para que la proyección hacia E_{exact} sea rigurosamente válida, se espera que este orden de convergencia se sitúe en un rango empírico aceptable en torno a $p \approx 1$ [3].

3.4. Convergencia molécula-sensor

Para evaluar la termodinámica del proceso de adsorción, se calculó la energía de interacción (ΔG_i) entre la molécula y el electrodo de carbono. Esta cuantificación se realizó evaluando el complejo en sus distintas configuraciones de malla para identificar la discretización que ofreciera la mayor fidelidad respecto al valor asintótico.

El ΔG_i se obtiene mediante un ciclo termodinámico que aísla la energía derivada exclusivamente de la aproximación de las especies, regido por la siguiente ecuación:

$$\Delta G_i = \Delta G_s + \Delta G_1 - (E_{solv} + E_{suf})_{sc} \quad (12)$$

Donde ΔG_s y ΔG_1 representan las contribuciones extrapoladas de energía superficial y de solvatación del sistema acoplado respectivamente. Por otro lado $(E_{solv} + E_{suf})_{sc}$ representa la suma asintótica de las energías de solvatación y superficie de los componentes aislados.

Posteriormente se analizó el error relativo (ratio) entre la energía del complejo generada por una combinación específica de mallas y el ΔG_i extrapolado obtenido de la ecuación (12).

3.5. Configuración de simulaciones

Definidas las resoluciones topológicas óptimas, la resolución acoplada de las ecuaciones de Poisson y Poisson-Boltzmann linealizada requirió la parametrización específica del medio dieléctrico y el algoritmo de integración. La configuración del sistema se estructuró en dos bloques fundamentales: las propiedades termodinámicas y los parámetros algorítmicos.

Las propiedades de los medios dieléctricos y las condiciones de borde interactuantes se definieron a través del archivo de configuración principal (.config), estableciendo las siguientes condiciones:

- **Constantes dieléctricas (ϵ):** Se asignó una constante dieléctrica relativa de $\epsilon_1 = 4$ para el interior de la molécula y para el volumen del sensor de carbono, modelando adecuadamente la baja polarizabilidad de ambas estructuras. Para el medio exterior (solvente acuoso), se utilizó la constante dieléctrica estándar del agua, $\epsilon_2 = 80$.
- **Fuerza iónica del solvente (κ):** La atenuación del campo eléctrico producto de los iones libres en el solvente se modeló mediante el inverso de la longitud de Debye, utilizando un valor de $\kappa = 0.113 \text{ \AA}^{-1}$. En el interior de la molécula, este valor se configuró de forma efectiva de $1 \times 10^{-12} \text{ \AA}^{-1}$.

- **Condición de frontera del sensor:** La superficie de discretización del electrodo de carbono, se modeló matemáticamente como una superficie de Neumann. Se le impuso una condición de gradiente de potencial constante (asociada a una densidad superficial de carga) con unos distintos valores.
- **Parametrización atómica:** La topología de la molécula, incluyendo las coordenadas atómicas, radios de Van der Waals y cargas parciales de cada átomo, se integraron directamente mediante archivos en formato .pqr generados en la etapa de preparación estructural.

3.5.1. Parámetros numéricos y aceleración algorítmica

Para viabilizar el alto costo computacional de BEM, PyGBe utilizó una aceleración algorítmica basada en Treecode acoplada a un método iterativo de Krylov. Los parámetros numéricos que gobernaros esta integración se ajustaron para garantizar un cálculo de precisión doble [19]:

- **Cuadratura de Elementos de Contorno:** La integración espacial se abordó mediante rutinas de Gauss dependientes de la distancia. Para interacciones lejanas, se emplearon $K = 4$ puntos de integración; para elementos de campo cercano, se utilizó una cuadratura fina de $K_{fine} = 37$ puntos. La región de singularidad matemática se acotó con un umbral de proximidad de 0.5 y se resolvió de forma semianalítica con $N_k = 9$ puntos de Gauss por arista.
- **Expansión Treecode:** La aproximación de interacciones de campo lejano se configuró con una serie de Taylor de orden $P = 6$. La estructuración jerárquica limitó las partículas a $N_{crit} = 500$, con un criterio de aceptación establecido en $\theta = 0.5$.
- **Solucionador iterativo:** La convergencia asintótica del campo electrostático se aseguró configurando el algoritmo GMRES con una tolerancia de error estricta de 10^{-6} y un máximo de 1000 iteraciones permitidas.

Esta configuración opera dentro de los rangos de relajación validados empíricamente en la literatura [19] para interacciones biomolécula-superficie, permitiendo resolver el campo de potencial de manera estable y eficiente sin sacrificar la rigurosidad de la física del modelo. De forma resumida, se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1: Parámetros numéricos.

ε_1	$_2$	κ	N_{crit}	P	$GMRES_{tol}$	K	K_{fine}	N_k	thres	theta
4	80	10^{-12}	500	6	10^{-6}	4	37	9	0.5	0.5

3.6. Rotación e inclinación de la molécula

Para estudiar la dependencia direccional de la energía de interacción y determinar la conformación termodinámica más favorable durante la adsorción, se realizó un barrido de las orientaciones espaciales de la molécula sobre la superficie del sensor. Debido al alto volumen de configuraciones posibles, la rotación de la molécula y la ejecución de los cálculos electrostáticos se automatizaron mediante la adaptación de códigos programados en Python [3].

3.6.1. Sistema de referencia y alineación inicial

Antes de ejecutar los giros espaciales, se estableció un estado base que sirvió como sistema de referencia. Siguiendo la metodología establecida en la literatura para el modelado de interacciones entre moléculas y superficies cargadas, este estado inicial se definió a partir del vector del momento dipolar de la molécula.

La molécula rotó matemáticamente hasta cumplir dos condiciones geométricas exactas:

1. **Alineación transversal:** El vector del momento dipolar molecular se alineó de forma paralela al vector normal de la superficie del sensor (eje Y)
2. **Alineación longitudinal:** Se trazó un vector referencial desde el centro de masa hasta el átomo más alejado de la estructura, el cual se alineó de forma paralela a la superficie del sensor (eje X).

3.6.2. Definición del barrido espacial

A partir de esta configuración de referencia, los distintos microestados se generaron aplicando dos transformaciones angulares independientes sobre la molécula (Figura 7):

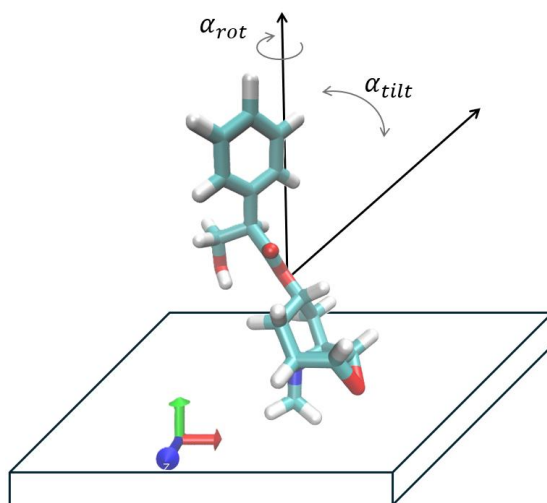


Figura 7: Definición geométrica de los ángulos α_{tilt} y α_{rot} para la molécula.

- **Ángulo de inclinación (α_{tilt}):** Define la rotación sobre el eje Z, modificando el ángulo de ataque del momento dipolar respecto a la línea normal del electrodo. El muestreo de este ángulo se discretizó en un rango de 0° a 180° con pasos de 10° .
- **Ángulo de rotación (α_{rot}):** Define la rotación sobre el eje Y, es decir, el giro de la molécula sobre su propio eje vertical. El muestreo de este ángulo se discretizó en el rango de 0° a 360° con pasos de 10° .

Finalmente, tras aplicar ambas rotaciones, la rutina traslada la molécula de los largos del eje Y negativo hasta que su átomo más bajo alcance una distancia vertical predeterminada sobre el plano del sensor. Esto garantiza que la separación física se mantenga constante para todas las orientaciones evaluadas en el barrido termodinámico.

Capítulo 4

4. Resultados y análisis

A continuación, se presenta la evaluación cuantitativa de la interacción electrostática entre la escopolamina y el sensor de carbono. Para garantizar la precisión numérica de las simulaciones en PyGBe, el análisis comienza estableciendo la convergencia de malla del modelo.

Una vez asegurada la rigurosidad espacial, el estudio caracteriza la termodinámica del sistema desde una perspectiva multiescala. Primero, se analiza el comportamiento microscópico de la interfaz identificando las configuraciones orientacionales espaciales más probables que adopta la molécula. Posteriormente, estos microestados se integran para determinar la energía libre de interacción macroscópica.

4.1. Análisis de convergencia

4.1.1. Componentes aislados

Para asegurar que los cálculos operaran dentro del régimen asintótico de convergencia exigido por la extrapolación, se realizó un proceso sistemático de ajuste en las escalas de malla (Grid Scale) de cada componente del sistema. Los parámetros seleccionados y el orden de convergencia numérico obtenido para cada elemento se resume en la Tabla 2.

Tabla 2: Orden de convergencia para cada estado.

Estado	Densidad de malla ($elem/\text{\AA}^2$)	p (-)
Molécula protonada	3.7 - 6.9 - 12.3	0.9373
Molécula deprotonada	5.2 - 7.8 - 12.2	1.1773

En el caso del estado deprotonado, la variación topológica ocasionada por la ausencia del protón altera las concavidades de la SES, induciendo ruido numérico en las triangulaciones estándar. Para mitigar esta inestabilidad geométrica, fue requerido desplazar el conjunto de evaluación hacia escalas de malla específicas de 1.1, 1.6 y

2.0, en lugar de utilizar las mismas que del estado protonado. Con estas configuraciones paramétricas (que se traduce en las densidades mostradas en la Tabla 2), ambos estados moleculares alcanzaron un orden de convergencia dentro del rango teórico óptimo para el método de elementos de contorno.

4.1.2. Molécula-Sensor

A continuación, en la Tabla 3 se muestran los resultados de los errores entre la energía del complejo generada por una combinación específica de mallas y el ΔG_i extrapolado obtenido de la ecuación (12).

Tabla 3: Ratios de cada malla en estado protonado y deprotonado.

Estado	Densidad de malla molécula (<i>elem</i> / $\text{\AA}^2$)	Densidad de malla sensor (<i>elem</i> / $\text{\AA}^2$)	Ratio (-)
Protonado	3.7	4	0.0434
	6.9	8	0.0387
	12.3	16	0.0413
Deprotonado	5.2	4	0.2086
	7.8	8	0.1616
	12.2	16	0.1603

A partir de los datos de la tabla anterior, se establecieron los modelos discretizados definitivos para cada estado de la molécula:

- Para el estado protonado, los resultados indicaron que las resoluciones intermedias (molécula 6.9 y sensor 8) presentaba el error relativo mínimo. En consecuencia, esta configuración fue seleccionada directamente como la óptima, al demostrar la mayor precisión matemática respecto a la energía límite.
- Para el estado deprotonado, si bien el error mínimo absoluto recayó en una combinación distinta, se optó deliberadamente por emplear la configuración de resoluciones intermedias (molécula 7.8 y sensor 8). Esta selección

responde a un criterio de homologar la discretización topológica del sensor en ambos escenarios, garantizando así que la variación termodinámica observada en los cálculos posteriores de adsorción sea atribuible únicamente al estado de protonación de la molécula, evitando que los resultados se sesguen por alteraciones geométricas.

4.2. Molécula deprotonada

El análisis de la molécula deprotonada revela un comportamiento termodinámico dominado por interacciones electrostáticas de menor alcance. La Figura 8 presenta la probabilidad orientacional de la molécula frente a distintas polaridades del sensor, correlacionando los ángulos de inclinación (eje x) y rotación (eje y).

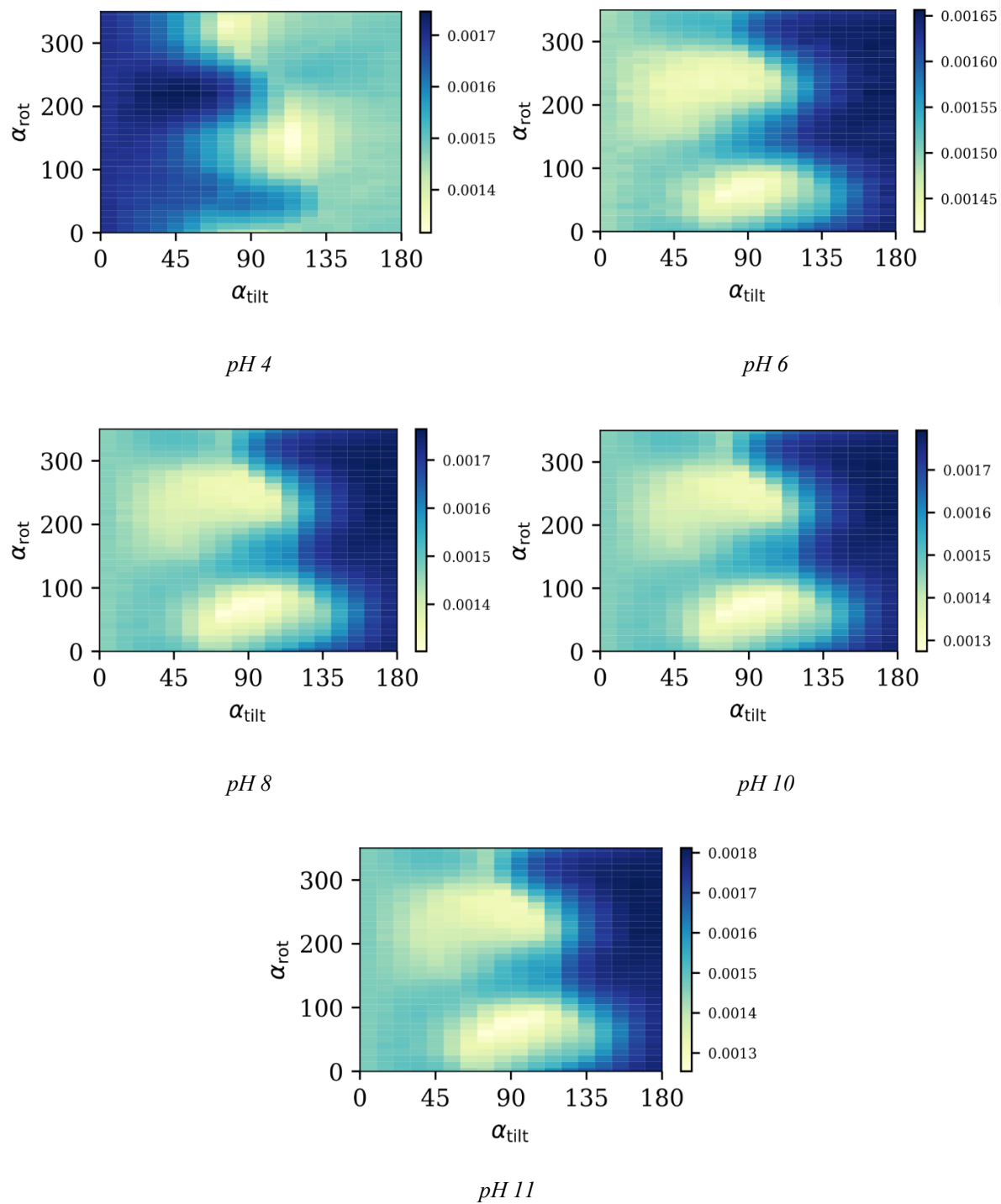


Figura 8: Distribuciones de probabilidad orientacional para la molécula deprotonada en distintos niveles de pH.

Bajo potenciales superficiales positivos (pH 6, 8, 10 y 11), la molécula exhibe una notable estabilidad orientacional. Se puede observar más detalladamente en la Tabla 4 que el sistema encuentra su probabilidad máxima en las coordenadas $\alpha_{tilt} \approx 160^\circ$ y $\alpha_{rot} \approx 290^\circ$. En este régimen, las energías promedias de la interacción presentan una magnitud reepulsiva máxima de 0.1071 kcal/mol. Esta baja magnitud confirma que, al carecer de una carga neta, la especie interactúa mediante fuerzas dipolares de menor magnitud.

A medida que el potencial superficial decrece (pH 6), se observa un leve desplazamiento en el ángulo de rotación hacia los 220° , acompañado de una energía promedio mínima que adoptó un carácter levemente atractivo (0.0334 kcal/mol).

El cambio más drástico ocurre cuando se somete a la molécula a un potencial superficial negativo (pH 4), la interacción del campo eléctrico con el dipolo de la escopolamina fuerza una reorientación espacial abrupta. El ángulo de inclinación de máxima probabilidad se estabiliza en $\alpha_{tilt} \approx 40^\circ$. A pesar de esta reconfiguración espacial, la energía de interacción se mantiene en un régimen repulsivo, lo que ratifica la naturaleza débil del acoplamiento electrostático para el estado deprotonado en todo el espectro de pH.

Tabla 4: Parámetros orientacionales y termodinámicos de mayor probabilidad para la escopolamina deprotonada en función del potencial superficial.

Potencial ϕ_0 (mV)	α_{tilt} ($^\circ$)	α_{rot} ($^\circ$)	E_{min} (kcal/mol)	E_{ave} (kcal/mol)
87.0	160	290	0.0116	0.1071
-54.4	160	290	0.0081	0.0975
-92.4	160	290	0.0035	0.0836
-100.6	170	220	-0.0085	0.0344
-106.0	40	220	0.0062	0.0757

Para ilustrar la respuesta del sistema ante las variaciones, la Figura 9 contrasta la conformación espacial de referencia de la molécula con la orientación de máxima estabilidad electrostática obtenida.

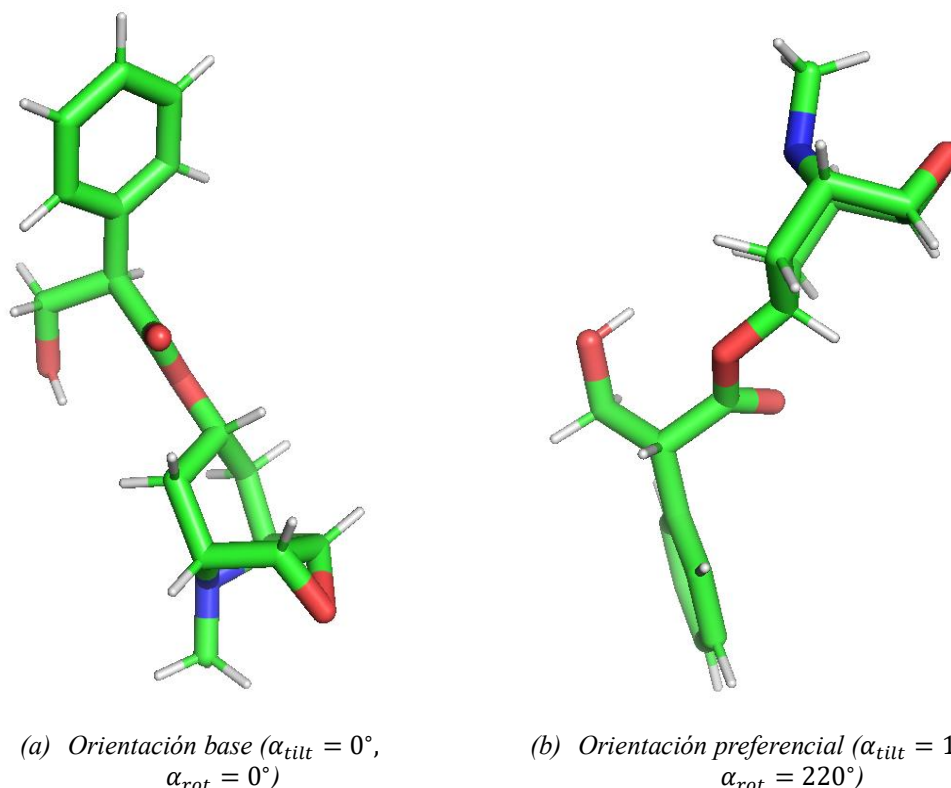


Figura 9: Comparación geométrica entre la orientación de referencia y la configuración de máxima estabilidad electrostática para la escopolamina deprotonada. La ubicación del sensor corresponde a un plano en la parte inferior de la imagen, posicionado horizontalmente por debajo de la molécula.

4.3. Molécula protonada

El comportamiento de la molécula protonada evidencia un cambio en la termodinámica del sistema, gobernado intrínsecamente por la presencia de una carga neta positiva. La Figura 10 expone la distribución orientacional, donde se observa una respuesta electrostática de un orden de magnitud considerablemente superior al caso deprotonado.

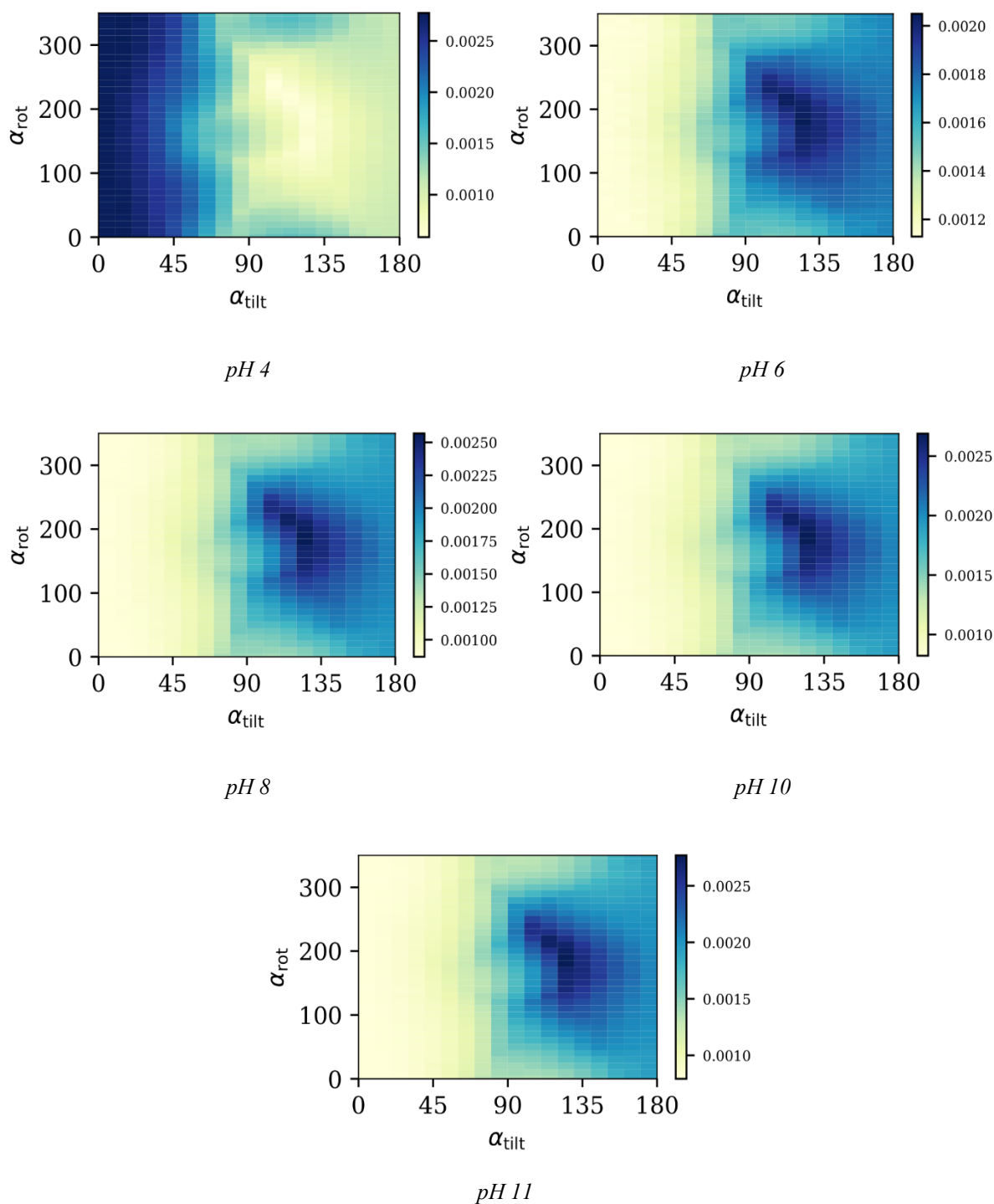


Figura 10: Distribuciones de probabilidad orientacional para la molécula protonada en distintos niveles de pH.

Bajo regímenes de potencial superficial positivo, el sistema muestra una orientación espacial definida. En la Tabla 5 se puede ver más a detalle la máxima probabilidad de orientación se estabiliza preferencialmente en un ángulo de inclinación $\alpha_{tilt} \approx 120^\circ$ y una rotación α_{rot} que fluctúa levemente entre $\approx 180^\circ$ y $\approx 190^\circ$. En este estado, la energía de interacción mínima alcanza magnitudes de hasta -1.0922 kcal/mol. Esta estabilización local demuestra que, a pesar de la repulsión macroscópica esperable entre un electrodo positivo y un catión, la molécula es capaz de orientar su densidad de carga negativa hacia el sensor, logrando mínimo de energía atractivo.

Al invertir la polaridad del electrodo hacia un potencial negativo (pH 4) la molécula experimenta una reconfiguración geométrica marcada. El ángulo de inclinación se disminuye a $\alpha_{tilt} \approx 10^\circ$ y la rotación a $\alpha_{rot} \approx 350^\circ$.

Tabla 5: Parámetros orientacionales y termodinámicos de mayor probabilidad para la escopolamina protonada en función del potencial superficial.

Potencial ϕ_0 (mV)	α_{tilt} ($^\circ$)	α_{rot} ($^\circ$)	E_{min} (kcal/mol)	E_{ave} (kcal/mol)
87.0	120	190	-1.0923	-0.7749
-54.4	120	190	-1.0377	-0.7341
-92.4	120	180	-0.9527	-0.6713
-100.6	120	180	-0.5442	-0.3794
-106.0	10	350	0.3973	0.6713

La Figura 11 se ilustra el contraste entre la configuración de referencia y la orientación de máxima estabilidad electrostática obtenida.

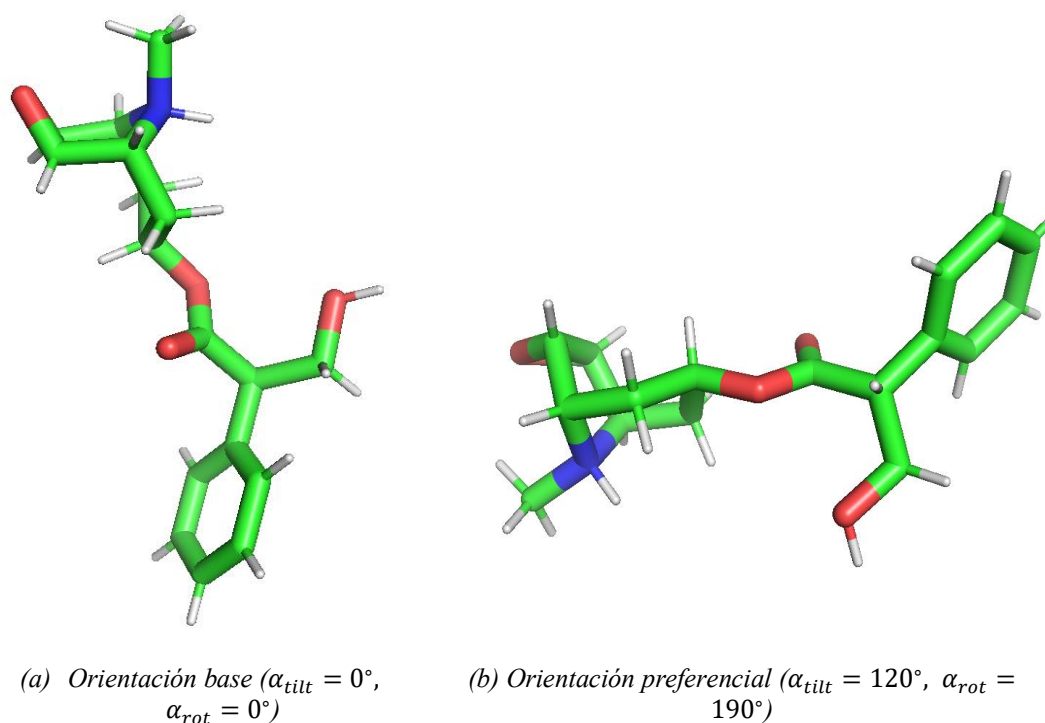


Figura 11: Comparación geométrica entre la orientación de referencia y la configuración de máxima estabilidad electrostática para la escopolamina protonada. Al igual que en el caso anterior, el sensor se encuentra en la parte inferior de la imagen.

4.4. Termodinámica global de interacción

Habiendo caracterizado los microestados orientacionales, se procedió a evaluar la viabilidad termodinámica macroscópica de la adsorción. La Figura 12 presenta la energía libre de interacción para ambos estados de protonación, superpuesta con la curva de carga superficial del electrodo (σ). Los valores paramétricos de σ para el sensor de carbono fueron adoptados de la literatura [10], basándose en un estudio que caracterizó un electrodo de CB bajo condiciones metodológicas análogas. Esto permitió homologar el comportamiento superficial del sensor para evaluar su interacción con la escopolamina.

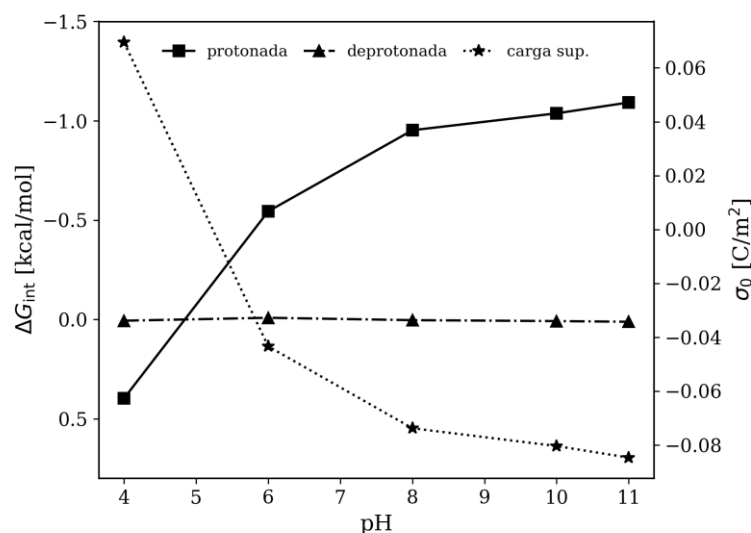


Figura 12: Componente electrostático de la energía libre de interacción mínima obtenida para la escopolamina en sus estados protonado y deprotonado frente a la superficie del sensor.

El análisis de estado deprotonado confirma a escala macroscópica lo observado en las distribuciones de probabilidades previas. Al carecer de carga neta, la energía de interacción se mantiene próxima a la neutralidad termodinámica a lo largo de todo el espectro de pH. Las interacciones dipolares, si bien dictan la orientación espacial local, son insuficientes para generar una energía de adsorción macroscópicamente favorable.

Por el contrario, la especie protonada exhibe una dependencia electrostática, modulada directamente por el punto isoelectrónico del sensor (cruce por el 0 de σ , cercano a pH 6). En el régimen ácido, la carga superficial positiva del sensor genera una fuerte barrera repulsiva contra el catión de la escopolamina, resultando en energías libres positivas.

Es imperativo destacar la coherencia multiescala de este resultado, ya que, si bien en la sección anterior se identificaron "pozos" de potencial atractivos locales mediante reconfiguraciones geométricas (E_{min}), la repulsión electrostática global domina el sistema a escala macroscópica, volviendo al proceso termodinámicamente desfavorable.

A partir del pH 6, a medida que la densidad de carga del sensor transita hacia valores negativos, la interacción se vuelve electrostáticamente favorable (G_{int} menor a 0). La atracción coulombica alcanza su máxima estabilización en el régimen básico, donde el electrodo fuertemente negativo induce la adsorción del analito.

Por otro lado, dado que la escopolamina posee un pK_a de 7.75, el estado termodinámico del sistema depende de la proporción de especies protonadas y deprotonadas en función del pH. Como se demostró previamente, a partir de pH 6 el sensor adquiere una carga negativa necesaria para inducir una atracción electrostática fuerte sobre el catión, abriendo una ventana de operación óptima para la adsorción. Bajo un comportamiento físico ideal, el superar el umbral de pK_a (alcalinización), la especie debería perder su protón y transitar de manera forzosa hacia el comportamiento de la curva neutra (deprotonada), suprimiendo casi por completo la afinidad sin importar la negatividad del electrodo.

Sin embargo, la literatura sugiere que el acoplamiento interfacial está regido por un fenómeno de regulación de carga [10]. La fuerte electronegatividad que adquiere el electrodo a niveles de pH básicos genera un microambiente electrostático que induce un desplazamiento en el pK_a aparente de la molécula. Esta fuerte atracción estabiliza el estado protonado más allá de su límite nominal para favorecer la unión electrostática. Este fenómeno explica por qué el sistema es capaz de mantener su alta afinidad de adsorción macroscópica en regímenes alcalinos, extendiendo la ventana de operación del sensor antes de que las moléculas finalmente transiten hacia su estado deprotonado a niveles de pH extremos.

4.5. Correlación entre el modelo computacional y los datos experimentales

La coherencia del modelo electrostático propuesto anteriormente se evidencia al contrastar sus fundamentos teóricos con datos experimentales obtenidos en la detección voltamperométrica de escopolamina adsorbida CB [20]. A nivel empírico, la voltamperometría es una técnica electroanalítica que permite cuantificar el analito midiendo la corriente eléctrica generada por su proceso de oxidación en la superficie

del sensor. Al evaluar el efecto del pH en un rango de 6 a 12, los análisis experimentales (Figura 13) revelan que a valores de pH inferiores a 6, el proceso oxidación del analito se encuentra completamente suprimido. Sin embargo, a partir de pH 6 el proceso comienza a llevarse a cabo y la señal de corriente empieza a registrarse de manera evidente.

Este comportamiento experimental coincide con las simulaciones del modelo computacional, el cual indica que en dicho nivel de acidez la superficie del electrodo adquiere una carga neta negativa suficiente para desencadenar la atracción sobre el catión.

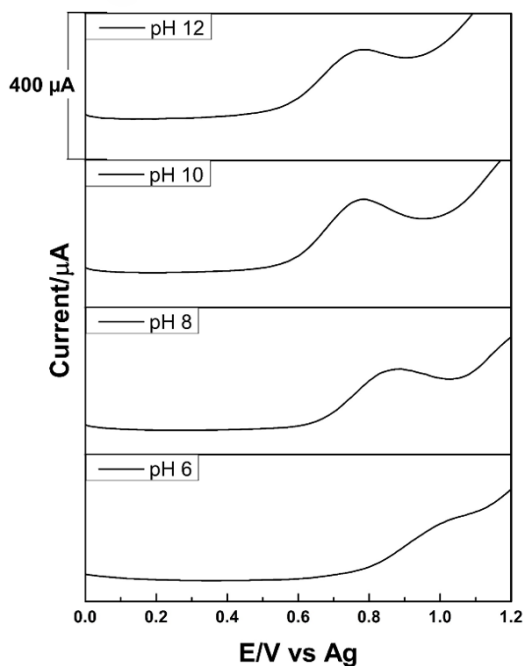


Figura 13: Efecto del pH en la respuesta voltamperométrica de la escopolamina adsorbida en CB [20].

Por otro lado, la gráfica de tendencia (Figura 14) demuestra que la mayor corriente se registra a un pH de 10.

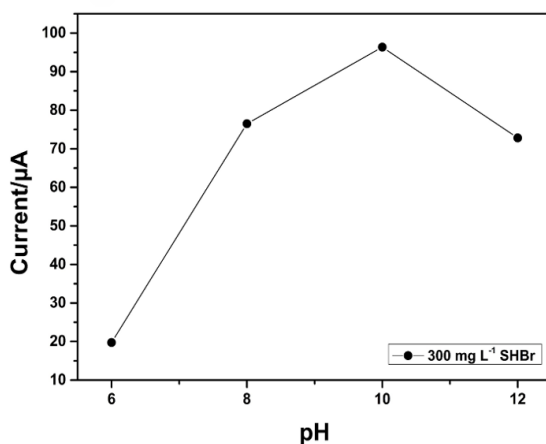


Figura 14: Tendencia de la corriente máxima en función del pH[20].

Este máximo de corriente, que se traduce en una mayor intensidad en la señal analítica, indica una mayor adsorción de la escopolamina sobre la superficie del electrodo. Este comportamiento, que ocurre a un nivel de alcalinidad superior al pK_a teórico de la escopolamina, constituye una evidencia experimental directa del fenómeno de regulación de carga. Tal como sugiere el cálculo de las componentes polares en PyGBe, la electronegatividad del sensor a pH 10 estabiliza termodinámicamente el estado protonado de la molécula en las cercanías del electrodo. Este acoplamiento electrostático desplaza el equilibrio de deprotonación hacia un pH más alto, maximizando la atracción justo antes de que la molécula alcance su estado neutro.

Capítulo 5

5. Conclusiones

La evaluación termodinámica computacional de la adsorción de escopolamina sobre electrodos de Carbon Black demostró la idoneidad del modelo de solvente implícito de Poisson-Boltzmann para predecir el comportamiento de sensores electroquímicos. A nivel metodológico, la parametrización electrostática de la molécula y la validación asintótica del mallado (mediante la Extrapolación de Richardson) garantizaron la rigurosidad numérica del sistema. Este tratamiento numérico permitió aislar y resolver los desafíos geométricos propios de la especie deprotonada, asegurando así una representación computacional estable y convergente.

El análisis del espacio conformacional y de la energía libre de interacción determinó que el estado de protonación del analito dicta directamente la viabilidad de la adsorción. Se comprobó que, cuando la molécula se encuentra en su estado deprotonado, su energía de interacción es mínima, ya que carece de una carga neta que permita la estabilización mediante el campo eléctrico del electrodo. Esta condición genera una afinidad termodinámica insuficiente para lograr una adsorción macroscópica eficiente, independientemente de la carga que posea el electrodo.

En contraste, la forma catiónica de la escopolamina reveló una dependencia crítica respecto al pH del medio. Al evaluar la interacción frente a las variaciones de la polaridad del sensor, se constató que la transición hacia regímenes alcalinos (superando el punto isoeléctrico del Carbon Black) desencadena una fuerte atracción coulombica. La alta electronegatividad que adquiere la superficie en este rango induce un alineamiento espacial geoméricamente favorable, maximizando la energía libre de interacción y asegurando la retención del analito.

La integración de estos hallazgos evidencia el fenómeno termodinámico más relevante para la operación del sensor: la regulación de carga mediada por el microambiente. Aunque el valor intrínseco de pK_a de la escopolamina sugiere su

neutralización en medios básicos, el intenso campo eléctrico generado por el electrodo estabiliza el estado catiónico más allá de sus límites teóricos. Lo anterior fue corroborado mediante la validación experimental con datos voltamperométricos, donde se observó que la señal electroquímica se inicia a pH 6, alcanzando su corriente de captura máxima a pH 10. Esto confirma empíricamente que el desplazamiento inducido extiende la ventana de detección operativa en condiciones de alta alcalinidad.

Desde una perspectiva aplicada, estos resultados establecen directrices fundamentales para la implementación de este dispositivo frente a sumisión química. Dado que las bebidas alcohólicas o de fantasía adulteradas presentan matrices ácidas, un análisis directo sobre el sensor generaría una repulsión electrostática que imposibilitaría la detección. Por lo tanto, el diseño de futuros protocolos analíticos debe incorporar el acondicionamiento alcalino de la muestra para forzar la captura ideal del analito. Simultáneamente, la identificación de la huella espacial de la molécula y su anclaje preferencial otorga los parámetros geométricos clave para optimizar la densidad de inmovilización y proyectar los límites de saturación del electrodo.

6. Bibliografía

- [1] PubChem. (n.d.). Scopolamine. Nih.gov. Retrieved July 3, 2026, from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/scopolamine>
- [2] Lusthof, K. J., Bosman, I. J., Kubat, B., & Vincenten-van Maanen, M. J. (2017). Toxicological results in a fatal and two non-fatal cases of scopolamine-facilitated robberies. *Forensic Science International*, 274, 79–82. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2017.01.024>
- [3] Cooper, C. D., & Barba, L. A. (2016). Poisson–Boltzmann model for protein–surface electrostatic interactions and grid-convergence study using the PyGBe code. *Computer Physics Communications*, 202, 23–32. <https://doi.org/10.1016/j.cpc.2015.12.019>
- [4] Decherchi, S., & Rocchia, W. (2013). A general and robust ray-casting-based algorithm for triangulating surfaces at the nanoscale. *PloS One*, 8(4), e59744. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0059744>
- [5] Thévenot, D. R., Toth, K., Durst, R. A., & Wilson, G. S. (2001). Electrochemical biosensors: recommended definitions and classification. *Biosensors & Bioelectronics*, 16(1–2), 121–131.
- [6] Bhalla, N., Jolly, P., Formisano, N., & Estrela, P. (2016). Introduction to biosensors. *Essays in Biochemistry*, 60(1), 1–8. <https://doi.org/10.1042/EBC20150001>
- [7] Cinti, S., Arduini, F., Carbone, M., Sansone, L., Cacciotti, I., Moscone, D., & Palleschi, G. (2015). Screen-Printed Electrodes modified with carbon nanomaterials: A comparison among Carbon Black, carbon nanotubes and graphene. *Electroanalysis*, 27(9), 2230–2238. <https://doi.org/10.1002/elan.201500168>
- [8] Arduini, F., Cinti, S., Mazzaracchio, V., Scognamiglio, V., Amine, A., & Moscone, D. (2020). Carbon black as an outstanding and affordable nanomaterial for electrochemical (bio)sensor design. *Biosensors & Bioelectronics*, 156(112033), 112033. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2020.112033>
- [9] Talarico, D., Arduini, F., Constantino, A., Del Carlo, M., Compagnone, D., Moscone, D., & Palleschi, G. (2015). Carbon black as successful screen-printed electrode modifier for phenolic compound detection. *Electrochemistry Communications*, 60, 78–82. <https://doi.org/10.1016/j.elecom.2015.08.010>
- [10] Cabezas, A., Aguilera, S., Urzúa, S. A., Cooper, C. D., Vera, C., Aguirre, M., Márquez, P., & Pizarro, J. (2025). Hematite nanoparticle-modified carbon paper as a promising electrochemical sensor for atropine

detection in beverages. *Food Chemistry*, 474(143187), 143187.
<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2025.143187>

- [11] Israelachvili, J. N. (2017). *Intermolecular and Surface Forces* (3a ed.).
- [12] Leach, A. R. (1996). *Molecular modelling: Principles and applications*.
- [13] Juffer, A. H., & Berendsen, H. J. C. (1991). The electric potential of a macromolecule in a solvent: A fundamental approach. *Journal of Computational Physics*, 93(1), 251. [https://doi.org/10.1016/0021-9991\(91\)90084-x](https://doi.org/10.1016/0021-9991(91)90084-x)
- [14] Sis, H., & Birinci, M. (2009). Effect of nonionic and ionic surfactants on zeta potential and dispersion properties of carbon black powders. *Colloids and Surfaces. A, Physicochemical and Engineering Aspects*, 341(1–3), 60–67. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2009.03.039>
- [15] Jakalian, A., Jack, D. B., & Bayly, C. I. (2002). Fast, efficient generation of high-quality atomic charges. AM1-BCC model: II. Parameterization and validation. *Journal of Computational Chemistry*, 23(16), 1623–1641. <https://doi.org/10.1002/jcc.10128>
- [16] Brebbia, C. A., & Dominguez, J. (1991). *Boundary elements: An introductory course* (2a ed.). WIT Press.
- [17] Wang, J., Wolf, R. M., Caldwell, J. W., Kollman, P. A., & Case, D. A. (2004). Development and testing of a general amber force field. *Journal of Computational Chemistry*, 25(9), 1157–1174. <https://doi.org/10.1002/jcc.20035>
- [18] AmberTools26. (s/f). [Ambermd.org. https://ambermd.org/AmberTools.php](https://ambermd.org/AmberTools.php)
- [19] Cooper, C. D., Bardhan, J. P., & Barba, L. A. (2014). A biomolecular electrostatics solver using Python, GPUs and boundary elements that can handle solvent-filled cavities and Stern layers. *Computer Physics Communications*, 185(3), 720–729. <https://doi.org/10.1016/j.cpc.2013.10.028>
- [20] Heredia, V., Bozo, K., Córdova, M., Márquez, P., Martínez-Rojas, F., Vera, C., Matamala-Troncoso, F., Aguirre, M., Pizarro, J. Simple and Portable Carbon Black Modified ardui-Printed Electrode for On-site Detection of Scopolamine Hydrobromide in Beverages. En preparación.