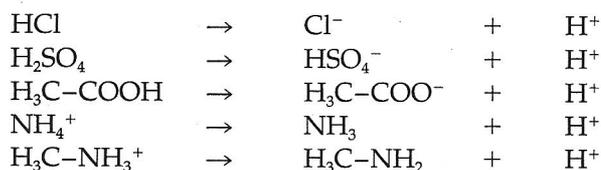

1

Sistema-Tampão

A estrutura de muitas moléculas presentes na composição celular e, por conseguinte, a grande maioria dos processos bioquímicos são extremamente sensíveis a variações de pH. Nos seres humanos, o pH plasmático deve ser mantido em torno de 7,4 em uma faixa muito estreita de variação — decréscimos a valores próximos de 7,0 têm sérias conseqüências. Intracelularmente, a restrição se repete: um exemplo suficiente da importância do pH na fisiologia celular é dado pela sua interferência na atividade das enzimas, catalisadores de todas as reações químicas celulares. Muitas destas reações processam-se com liberação ou captação de prótons do meio aquoso em que estão dissolvidas as substâncias presentes na célula. Ainda assim, o valor do pH celular ou plasmático é mantido praticamente fixo. A manutenção do pH ideal é conseguida pelos seres vivos graças à existência dos *sistemas-tampão*.

1.1 ÁCIDOS E BASES DE BRÖNSTED

Para definir sistema-tampão e compreender suas propriedades, é necessário recorrer à definição de Brönsted para ácidos e bases. Brönsted definiu *ácidos* como substâncias capazes de doar prótons e *bases* como substâncias capazes de recebê-los. Segundo esta definição, são classificados como ácidos, por exemplo, HCl, H₂SO₄, H₃C-COOH, NH₄⁺ e H₃C-NH₃⁺, pois podem dissociar-se, liberando prótons:



Generalizando, a equação de dissociação de um ácido (HA) é



O íon (Cl⁻, HSO₄⁻ etc.) — ou a molécula (NH₃, H₃C-NH₂) — resultante da dissociação é denominado *base conjugada* do ácido, já que pode receber um próton, convertendo-se novamente no *ácido conjugado* respectivo.

Alguns ácidos, chamados *ácidos fortes*, dissociam-se totalmente quando em soluções diluídas — é o caso, por exemplo, de HCl e H₂SO₄. Outros, os chamados *ácidos fracos*, ionizam-se muito pouco. Para estes ácidos, pode-se, portanto, escrever



Os ácidos fracos são caracterizados por sua constante de dissociação

A equação anterior indica que, em solução aquosa, o ácido fraco HA dissocia-se, produzindo as espécies A e H⁺ que, juntamente com a parte não-dissociada, HA, compõem um equilíbrio químico. A constante de equilíbrio desta dissociação é

$$K_{eq} = \frac{[A][H^+]}{[HA]}$$

Em reações deste tipo, a constante de equilíbrio é geralmente chamada *constante de dissociação* ou de *ionização*, representada por K_a . A Tabela 1.1 apresenta alguns ácidos fracos e os valores de sua constante de dissociação; são todos ácidos fracos, mas com forças ácidas variáveis (sobre o significado de pK_a , ver Seção 1.3).

Tabela 1.1 Variação de força ácida entre os ácidos fracos

Ácido	Base conjugada	K_a	pK_a^1
H ₃ PO ₄	H ₂ PO ₄ ⁻	$7,2 \times 10^{-3}$	2,14
Lático	Lactato	$1,4 \times 10^{-4}$	3,86
Acético	Acetato	$1,7 \times 10^{-5}$	4,76
H ₂ CO ₃	HCO ₃ ⁻	$4,3 \times 10^{-7}$	6,37
H ₂ PO ₄ ⁻	HPO ₄ ²⁻	$1,4 \times 10^{-7}$	6,86
NH ₄ ⁺	NH ₃	$5,6 \times 10^{-10}$	9,25
Fenol	Fenolato	$1,3 \times 10^{-10}$	9,89
HPO ₄ ²⁻	PO ₄ ³⁻	$3,9 \times 10^{-13}$	12,40

¹ $pK_a = pH$ em que o ácido está 50% dissociado.

1.2 SISTEMAS-TAMPÃO: DEFINIÇÃO E PROPRIEDADES

Um sistema-tampão é constituído por um ácido fraco e sua base conjugada

Os ácidos fracos têm para a Bioquímica um interesse particular, pois, junto às suas bases conjugadas, constituem os *sistemas-tampão*, capazes de impedir grandes variações de pH quando da adição de outros ácidos ou álcalis.

Segue-se a descrição do modo pelo qual um sistema-tampão hipotético — formado pelo ácido HA e sua base conjugada A — reage à adição de um ácido forte, ou seja, à adição de prótons, já que o ácido forte dissocia-se completamente. Quando se adiciona H⁺ ao equilíbrio formado pelo ácido, base conjugada e prótons ($HA \rightleftharpoons A + H^+$), o sistema-tampão reage por intermédio da base conjugada (A), que se associa a prótons, transformando-se no ácido (HA).

Dois aspectos desta associação são importantes. Primeiramente, o simples fato de haver uma associação deixará livre um número de prótons *menor* do que se a base A não estivesse presente, pois, neste caso, todos os prótons adicionados ficariam livres. Em outras palavras, o pH irá diminuir, mas muito menos do que diminuiria se a mesma quantidade de prótons fosse adicionada a uma solução desprovida da base conjugada de um ácido fraco — uma solução de NaCl, por exemplo.

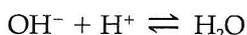
Em segundo lugar, deve-se notar que o tampão constitui um equilíbrio químico, regido por uma constante de equilíbrio (K_{eq}) e, por isto, nem todos os prótons adicionados associam-se à base conjugada. Se isto ocorresse, o número de prótons em solução seria o mesmo que antes da adição; a concentração de A seria menor e a concentração de HA seria maior. Com estes novos valores para as concentrações das espécies, o valor da constante de equilíbrio seria diminuído, o que é absurdo.

$$K_{eq} = \frac{[A][H^+]}{[HA]} \neq \frac{[A] \downarrow [H^+]}{[HA] \uparrow}$$

Na realidade, embora a *maior* parte dos prótons adicionados associem-se a A, uma pequena parte fica livre, em solução. O valor final da concentração de $[H^+]$ será, portanto, um pouco maior do que antes da adição; o de A será menor e o de HA, maior. Desta forma, o valor da constante de equilíbrio é mantido:

$$K_{eq} = \frac{[A][H^+]}{[HA]} = \frac{[A]\downarrow[H^+]\uparrow}{[HA]\uparrow}$$

Quando se adiciona um álcali ao sistema-tampão, o resultado é análogo ao caso anterior. Os íons OH^- , provenientes de um álcali como NaOH, associam-se com prótons do meio, formando H_2O .



A adição do álcali corresponde, portanto, à retirada de prótons do meio. Neste caso, o equilíbrio químico que constitui o tampão reagirá por dissociação do ácido HA. Entretanto, nem todos os prótons que se associaram a OH^- serão repostos por esta dissociação — se isto ocorresse, novamente ter-se-ia uma variação no valor da constante de equilíbrio:

$$K_{eq} = \frac{[A][H^+]}{[HA]} \neq \frac{[A]\uparrow[H^+]\downarrow}{[HA]\downarrow}$$

O que efetivamente ocorre é que a dissociação do ácido repõe a maior parte mas não todos os prótons que se associaram a OH^- . Haverá, portanto, uma diminuição da concentração de prótons, ou um aumento no valor do pH, muito menor, entretanto, do que aquele que ocorreria se não houvesse reposição alguma, como no caso em que a adição do álcali fosse feita à água ou a uma solução de NaCl, por exemplo.

Neste caso, a concentração final de H^+ será um pouco menor do que a inicial; a de A, maior; e a de HA, menor, mantendo o equilíbrio:

$$K_{eq} = \frac{[A][H^+]}{[HA]} = \frac{[A]\uparrow[H^+]\downarrow}{[HA]\downarrow}$$

Concluindo, dissociando o ácido quando se adiciona um álcali ou associando próton e base conjugada quando se adiciona um ácido forte, o sistema-tampão previne variações acentuadas de pH. Esta propriedade é consequência da existência concomitante das formas ácido e base conjugada e, embora a soma ($HA + A$) permaneça sempre constante, a concentração das espécies varia de acordo com o tipo — H^+ ou OH^- — e a quantidade dos íons adicionados.

1.3 FATORES QUE DETERMINAM A EFICIÊNCIA DE UM SISTEMA-TAMPÃO

A eficiência de um tampão está restrita a uma faixa de pH

A solução de um ácido fraco em água apresenta uma concentração de HA muito maior do que de A, como resultado da pequena dissociação que é característica do ácido fraco. Se esta solução for submetida a uma contínua adição de álcali, haverá uma progressiva dissociação do ácido, cuja concentração diminuirá, e um conseqüente aumento da concentração de A, acompanhados de aumento no valor de pH. Se a quantidade de álcali adicionado for grande, a concentração de HA acaba tornando-se tão reduzida que passa a ser insuficiente para compensar, com sua dissociação, novas adições de álcali. A partir deste ponto, o pH sofrerá aumentos significativos a cada nova adição de álcali, mostrando que o sistema perdeu suas propriedades de tampão. O mesmo ocorrerá quando, com constante adição de prótons, esgotar-se praticamente a espécie base conjugada — novas adições de prótons, que não encontrarão mais base conjugada à qual associar-se (e, portanto, permanecerão em solução), provocarão queda acentuada de pH. O sistema não estará mais se comportando como sistema-tampão (Fig. 1.1).

Deduz-se, do exposto, que a ação tamponante está restrita a uma faixa de pH dentro da qual as concentrações de ácido e base conjugada são suficientes para compensar adições de álcali ou de ácido. Fora do intervalo de tamponamento, como a soma ($HA + A$) é constante, têm-se as situações seguintes:

	[HA]	[A]
Grande adição de álcali	$\cong 0\%$	$\cong 100\%$
Grande adição de ácido	$\cong 100\%$	$\cong 0\%$

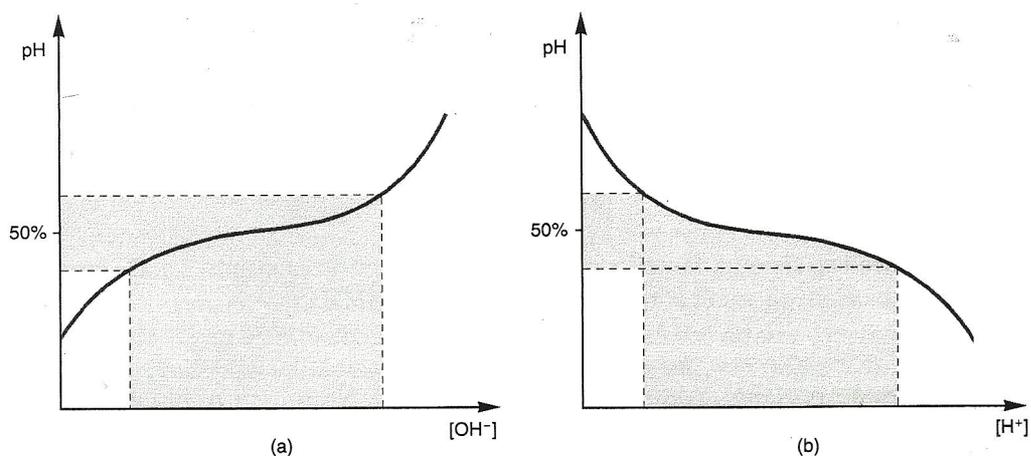


Fig. 1.1 Titulação de um ácido fraco com álcali (a) e com ácido (b). Na região assinalada, as adições de álcali ou ácido provocam pequenas variações de pH; fora desta região, a variação é grande. Nas ordenadas, está assinalado o pH em que há 50% de dissociação do ácido.

Uma outra situação apresenta interesse particular: dentro da faixa de pH onde a ação tamponante é exercida haverá, obrigatoriamente, um valor de pH em que exatamente 50% do total inicial do ácido estão associados, os 50% restantes estando na forma de base conjugada. Tal condição será verificada em um valor de pH definido e característico para cada tampão considerado. É nesta situação, ou é neste valor de pH, que o sistema-tampão tem sua eficiência máxima, pois é quando existem, *simultaneamente*, as maiores concentrações possíveis de ácido e base conjugada. Ao redor deste valor de pH, uma unidade acima ou uma unidade abaixo (região assinalada na Fig. 1.1), o tampão ainda é eficaz; além deste intervalo, o sistema deixa de atuar como tampão.

A determinação do pH em que há 50% de dissociação do ácido pode ser obtida experimentalmente por titulação: tomando-se uma solução de um ácido fraco e medindo-se o valor de pH após cada pequena adição de álcali, obtêm-se valores que são representados pelo gráfico da Fig. 1.1 (a). A curva de titulação apresenta uma região achatada, correspondente à região de tamponamento, onde há pequenas variações de pH para adições fixas de ácido ou álcali. No centro desta região, o ponto de inflexão da curva corresponde ao valor de pH onde há 50% de dissociação; neste ponto, $[HA] = [A]$.

Como mencionado anteriormente, entre os ácidos fracos existe uma gradação de força ácida, revelada pelo valor de seus K_a (Tabela 1.1). Soluções de ácidos fracos diferentes, de mesma concentração, apresentam valores diferentes de pH, dependendo da afinidade de cada base conjugada pelo próton: quanto maior o valor de K_a , menor esta afinidade e, portanto, menor o pH da solução.

Suponham-se dois ácidos fracos diferentes, HA e HB, sendo a constante de dissociação (K_a) de HA maior do que a de HB. A base conjugada A tem, portanto, afinidade pelo próton menor do que a base conjugada B. Se estes ácidos forem dissolvidos em água, o ácido HA, cuja base conjugada A retém o próton mais "fracamente", irá dissociar-se mais do que o ácido HB, cuja base conjugada B retém o próton mais "fortemente". Portanto, o ácido HA será um ácido fraco mais forte do que HB. Admita-se agora que ambas as soluções estejam em pH igual a 2 (isto pode ser conseguido adicionando-se um ácido forte a ambas as soluções dos ácidos fracos HA e HB). Para proceder à titulação dos dois ácidos, a partir de pH 2, adiciona-se álcali, gradativamente, a estas soluções. Como já foi analisado, a adição provocará a dissociação dos ácidos; após a adição de uma quantidade conveniente de álcali, haverá uma situação em que 50% do ácido HA estará dissociado, mas menos do que 50% do ácido HB encontrar-se-á dissociado. O valor do pH nesta situação poderia ser 5, por exemplo. Em outras palavras, em pH igual a 5 o ácido HA encontra-se 50% dissociado. Para obter situação análoga para o ácido HB há necessidade de adicionar mais álcali, ou seja, o ácido HB vai apresentar-se 50% dissociado em um valor de pH mais alto. Graficamente, as duas curvas de titulação terão a mesma forma, mas localizadas em regiões diferentes em relação à escala de pH (eixo das ordenadas, como na Fig. 1.1 a). O valor de pH em que um ácido apresenta-se 50% dissociado equivale ao seu pK_a e constitui uma medida da sua força ácida: quanto maior for o valor do pK_a , mais fraco será o ácido (Tabela 1.1). Ao mesmo tempo, este valor de pH revela a região em que cada ácido fraco apresenta seu maior poder tamponante. Como será visto a seguir, o pK_a corresponde ao co-logaritmo da constante de dissociação do ácido ($-\log K_a$) e é característico para cada ácido.

A equação de Henderson-Hasselbalch relaciona pH, constante de dissociação do ácido e as concentrações de ácido e base conjugada

Tomando em logaritmo a equação que apresenta o valor da constante de equilíbrio em função da concentração das espécies, tem-se

$$K_{eq} \text{ (ou } K_a) = \frac{[A][H^+]}{[HA]}$$

$$[H^+] = \frac{K_a[HA]}{[A]}$$

$$\log [H^+] = \log K_a + \log \frac{[HA]}{[A]}$$

$$\log [H^+] = \log K_a - \log \frac{[A]}{[HA]}$$

$$-\log [H^+] = -\log K_a + \log \frac{[A]}{[HA]}$$

A expressão $-\log [H^+]$ é definida como pH. Analogamente, $-\log K_a$ é definido como pK_a . Portanto,

$$pH = pK_a + \log \frac{[A]}{[HA]}$$

Esta é a equação de Henderson-Hasselbalch, que nada mais é do que a equação de dissociação de um ácido fraco tomada sob a forma logarítmica. De maneira genérica, esta equação pode ser escrita

$$pH = pK_a + \log \frac{[\text{base conjugada}]}{[\text{ácido conjugado}]}$$

Verifica-se, por esta equação, que pK_a é o valor de pH que provoca 50% de dissociação do ácido. De fato, nestas condições, $[HA] = [A]$ e a relação $[A]/[HA]$ vale 1. Portanto,

$$pH = pK_a$$

A equação de Henderson-Hasselbalch define o pK_a em bases operacionais, à semelhança do pH, em relação à concentração de H^+ da solução. Em resumo, a região de eficiência máxima de um tampão (50% de ácido conjugado e 50% de base conjugada) é determinada pelo pK_a de seu ácido fraco e o pK_a pode ser medido por titulação.

A equação de Henderson-Hasselbalch permite calcular prontamente a relação entre as concentrações das espécies doadoras e receptoras de prótons em qualquer pH, para um ácido de pK_a conhecido. Por exemplo, pode-se calcular a razão das concentrações de ácido acético ($pK_a = 4,7$) e acetato em $pH = 5,7$:

$$pH = pK_a + \log \frac{[\text{acetato}]}{[\text{ácido acético}]}$$

$$5,7 = 4,7 + \log \frac{[\text{acetato}]}{[\text{ácido acético}]}$$

$$1 = \log \frac{[\text{acetato}]}{[\text{ácido acético}]}$$

ou

$$\frac{[\text{acetato}]}{[\text{ácido acético}]} = 10$$

No pH 5,7, portanto, haverá 10 vezes mais acetato do que ácido acético. No pH 3,7 ocorrerá o inverso. Generalizando, em valores de pH inferiores ao pK_a de um ácido fraco predomina a sua forma protonada (ácido conjugado), e em valores de pH maiores do que o pK_a predomina a forma desprotonada (base conjugada).

Para o ácido acético, ou melhor, para o tampão acetato, a faixa compreendida entre 3,7 e 5,7 (entre $pH = pK_a - 1$ e $pH = pK_a + 1$) corresponde à região achatada da curva de titulação, isto é, à região de tamponamento (assinalada na Fig. 1.2). Fora destes limites, a concentração de ácido conjugado fica desprezível em relação à de base conjugada, ou vice-versa, e o sistema não se comporta mais como tampão. Assim, em pH 6,7 tem-se

$$6,7 = 4,7 + \log \frac{[\text{acetato}]}{[\text{ácido acético}]}$$

e

$$\frac{[\text{acetato}]}{[\text{ácido acético}]} = 100$$

Ou seja, uma solução que contivesse inicialmente 101 moléculas de ácido acético apresentaria no $pH = 6,7$ uma única molécula do ácido e 100 íons acetato. Neste pH a solução não se comportaria mais como tampão, pois, com tão pequena concentração de ácido, seria incapaz de resistir a adições de álcali.

As afirmativas sobre este exemplo são válidas para a imensa maioria dos sistemas-tampão: a melhor atuação do tampão se dá em valores de pH próximos ao seu pK_a (um caso excepcional encontra-se na Seção 1.4) e com eficiência que depende de sua concentração.

O ácido acético ilustra a regra geral para a escolha do ácido fraco com o qual se pretende fazer uma solução tampão: o ácido fraco constituirá um tampão apropriado se o valor de seu pK_a estiver dentro do intervalo compreendido por uma unidade abaixo e uma unidade acima do valor de pH que se quer manter constante.

A eficiência de um tampão depende de sua concentração

Além da proximidade do pH em que há 50% de dissociação (pK_a), um outro fator determinante da eficiência do tampão é a sua concentração, que é a soma das concentrações do ácido e da base conjugada. Ou seja, um tampão 0,1 M mantém esta concentração em qualquer valor de pH, pois à medida que a concentração do ácido aumenta, a da base

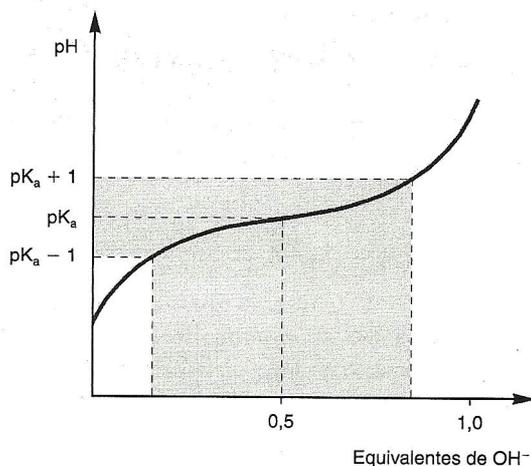


Fig. 1.2 Titulação de um ácido fraco — a região de tamponamento estende-se uma unidade abaixo e acima do pK_a .

conjugada diminui, ou vice-versa. Quanto maior a concentração de um tampão, maior a disponibilidade das espécies capazes de doar ou receber prótons; assim, uma solução 0,1 M de um ácido que esteja 50% dissociado será um tampão 10 vezes mais eficiente do que uma solução 0,01 M do mesmo ácido na mesma condição.

Em resumo, a eficiência de um tampão é proporcional à sua concentração e é máxima no pH igual ao pK_a . Na prática, o ácido fraco escolhido e um dos seus sais solúveis são dissolvidos em concentrações molares iguais. Assim, para preparar um tampão acetato 0,1 M a pH 4,7, dissolve-se em um litro de água 0,05 mols de ácido acético e 0,05 mols de acetato de sódio. O mesmo resultado seria conseguido pela dissolução de 0,1 mol de ácido acético e adição de álcali suficiente para elevar o pH até 4,7; quando o pH atingir este valor, e o volume for acertado para um litro, a composição da solução será idêntica ao caso anterior (50% do ácido e 50% da base conjugada).

1.4 TAMPÕES BIOLÓGICOS

Os seres vivos mantêm constante o seu pH interno

Os tampões biológicos são aqueles encontrados nos seres vivos; na espécie humana, por exemplo, há tampões capazes de manter o pH do sangue muito próximo de 7,4. Não são muitos os ácidos fracos que apresentam valores de pK_a em torno de 7,4. Os principais tampões são o fosfato, as proteínas e o bicarbonato.

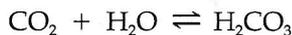
O sistema $H_2PO_4^-/HPO_4^{2-}$ tem pK_a igual a 6,8, constituindo um tampão apropriado para valores de pH entre 5,8 e 7,8. No plasma, entretanto, a concentração deste tampão é muito baixa, tornando sua eficiência muito reduzida. Intracelularmente (pH do citossol \cong 7), sua concentração é maior e sua eficácia é considerável.

O efeito tamponante das proteínas é devido a grupos ionizáveis dos aminoácidos ($-COO^-$, $-NH_3^+$ etc.), que são ácidos fracos. Entretanto, os valores de pK_a da maioria desses grupos estão muito distantes de 7,4 (ver Tabela 2.1, Seção 2.1), tornando-os ineficazes como tampões neste pH. Os únicos aminoácidos que apresentam um grupo com pK_a compatível com o tamponamento a pH fisiológico são a histidina e a cisteína. Adicionalmente, as proteínas exercem efeito tamponante muito discreto no plasma, por estarem presentes em baixas concentrações — vale lembrar que a eficiência do tampão depende de sua concentração. Sua importância no tamponamento celular é maior do que no plasmático, porque atingem níveis mais elevados nas células. A exceção é a *hemoglobina*, que, juntamente com o *tampão bicarbonato* (ver a seguir), é a responsável principal pela manutenção do pH plasmático (Capítulo 3).

O ácido carbônico dissocia-se em bicarbonato e H^+ :



O valor do pK_a deste ácido é 3,8, incompatível, portanto, com o tamponamento fisiológico. O ácido carbônico apresenta, entretanto, a característica peculiar de estar em equilíbrio com o CO_2 dissolvido em água segundo a equação:



Esta reação processa-se rapidamente na ausência de catalisadores; ainda assim, a sua velocidade é incompatível com as necessidades fisiológicas. As hemácias contêm uma enzima, a *anidrase carbônica*, uma das enzimas mais eficientes que se conhece, capaz de acelerar a reação por cerca de 10^7 vezes. Assim, o CO_2 produzido nos tecidos difunde-se para o plasma e para o interior das hemácias, onde é transformado imediatamente em H_2CO_3 , que se dissocia em HCO_3^- e H^+ :



A quantidade de CO_2 dissolvido depende da pressão parcial de CO_2 na atmosfera e, nas condições atmosféricas comuns, o pK_a do ácido carbônico eleva-se para 6,1. A constante de equilíbrio do tampão bicarbonato, incorporando-se a concentração de H_2O , por ser praticamente constante, é:

$$K_{eq} = \frac{[HCO_3^-][H^+]}{[CO_2]}$$

O CO_2 (o anidrido do ácido carbônico) equivale ao "ácido" conjugado do tampão bicarbonato. A concentração de CO_2 dissolvido é função da pressão parcial desse gás (pCO_2) multiplicada por um fator de conversão igual a $0,03 \text{ mEq} \cdot L^{-1} \cdot \text{mmHg}^{-1}$, a 37°C . Portanto,

$$K_{eq} = \frac{[HCO_3^-][H^+]}{0,03 \cdot pCO_2}$$

Nas condições fisiológicas habituais, $K_{eq} = 7,95 \times 10^{-7}$ e pK_a (ou $-\log K_{eq}$) = 6,1 e a equação de Henderson-Hasselbalch para este sistema-tampão torna-se:

$$pH = 6,1 + \log \frac{[HCO_3^-]}{0,03 \cdot pCO_2}$$

Neste sistema, o CO_2 dissolvido no plasma está em contato com o CO_2 atmosférico através do espaço alveolar, permitindo um rápido ajuste da concentração de H^+ quando esta tende a variar. O tampão bicarbonato constitui, por isto, um *sistema aberto*, muito mais eficiente no controle do pH do que um sistema fechado. De fato, supondo o sistema fechado, uma adição de ácido forte (H^+) faria com que a maior parte dos prótons combinasse com a base conjugada (HCO_3^-), diminuindo sua concentração e aumentando a concentração do ácido (CO_2). A razão

$$\frac{[HCO_3^-]}{0,03 \cdot pCO_2}$$

ficaria, portanto, muito diminuída, e o pH assumiria um valor muito baixo. Como o sistema é aberto, a mesma adição de prótons faz diminuir a concentração de base conjugada, mas *não* aumenta a concentração de ácido conjugado, já que a concentração de CO_2 ajusta-se rapidamente à pressão parcial deste gás na atmosfera. A relação entre as concentrações de HCO_3^- e CO_2 , neste caso, diminui, mas muito menos do que no caso do sistema fechado. Em outras palavras, no sistema fechado a adição de ácido provoca uma queda de pH muito maior do que no sistema aberto. O fato de o sistema bicarbonato ser um sistema aberto é que permite sua eficácia na manutenção do pH plasmático.

No pH fisiológico, a proporção entre as concentrações de HCO_3^- e CO_2 é de 20:1, mostrando que o sistema é mais efetivo para resistir à acidificação do que à alcalinização. Para o estudo do funcionamento associado deste sistema-tampão com a hemoglobina, consultar o Capítulo 3.

BIBLIOGRAFIA

- Atkins PW, Palma J: *Physical Chemistry*, 7th ed. W.H. Freeman, 2001.
 Segel IH: *Biochemical Calculations: How to Solve Mathematical Problems in General Biochemistry*, 2nd ed. Wiley, 1976.
 Solomons TWG, Fryle CB: *Organic Chemistry*, 8th ed. Wiley, 2003.
 Zumdahl SS: *Chemical Principles*, 4th ed. Houghton Mifflin, 2002.