

# Água

- 2.1 Interações fracas em sistemas aquosos 47
- 2.2 Ionização da água e de ácidos e bases fracas 58
- 2.3 Tamponamento contra mudanças no pH em sistemas biológicos 63
- 2.4 Água como reagente 69
- 2.5 Ajuste do meio aquoso em organismos vivos 69

**A** água é a substância mais abundante nos sistemas vivos, constituindo mais de 70% do peso da maioria dos organismos. O primeiro organismo vivo na Terra sem dúvida nasceu em ambiente aquoso, e o curso da evolução tem sido moldado pelas propriedades do meio aquoso no qual a vida começou.

Este capítulo inicia com descrições das propriedades físicas e químicas da água, às quais são adaptados todos os aspectos da estrutura e da função da célula. As forças de atração entre as moléculas da água e a menor tendência da água em ionizar são de crucial importância para a estrutura e a função das biomoléculas. Será revisado o tópico da ionização em termos das constantes de equilíbrio, pH e curvas de titulação, sendo considerado como as soluções aquosas de ácidos fracos ou bases fracas e seus sais agem contra as mudanças de pH em sistemas biológicos. A molécula de água e seus produtos de ionização,  $H^+$  e  $OH^-$ , influenciam profundamente a estrutura, a organização e as propriedades de todos os componentes celulares, incluindo proteínas, ácidos nucleicos e lipídeos. As interações não covalentes responsáveis pela resistência e especificidade do reconhecimento entre as biomoléculas são decisivamente influenciadas pelas propriedades da água como solvente, incluindo sua capacidade de formar ligações de hidrogênio com ela mesma e com solutos.

## 2.1 Interações fracas em sistemas aquosos

As ligações de hidrogênio entre moléculas de água fornecem as forças coesivas que fazem da água um líquido a temperatura ambiente e um sólido cristalino (gelo) com arranjo altamente ordenado de moléculas em temperaturas frias. As biomoléculas polares se dissolvem facilmente em água porque elas podem substituir interações entre as moléculas de água (água-água) por interações energeticamente

mais favoráveis entre a água e o soluto (água-soluto). Em contrapartida, as biomoléculas apolares são muito pouco solúveis em água porque elas interferem nas interações do tipo água-água, mas são incapazes de formar interações do tipo água-soluto. Em soluções aquosas, moléculas apolares tendem a formar agregados. Ligações de hidrogênio e interações iônicas, hidrofóbicas (do grego, “medo de água”) e de van der Waals são individualmente fracas, mas coletivamente têm influência significativa nas estruturas tridimensionais de proteínas, ácidos nucleicos, polissacarídeos e lipídeos de membranas.

### As ligações de hidrogênio são responsáveis pelas propriedades incomuns da água

A água tem ponto de fusão, ebulição e calor de vaporização mais alto que os outros solventes comuns (Tabela 2-1). Essas propriedades incomuns são uma consequência da atração entre as moléculas de água adjacentes que oferecem à água líquida grande coesão interna. A visualização da estrutura eletrônica da molécula de  $H_2O$  revela a origem dessas atrações intermoleculares.

Cada átomo de hidrogênio de uma molécula de água compartilha um par de elétrons com o átomo central do oxigênio. A geometria da molécula é ditada pela forma dos orbitais eletrônicos mais externos do átomo de oxigênio, que são similares aos orbitais ligantes  $sp^3$  do carbono (ver Figura 1-15). Esses orbitais descrevem um formato aproximado de tetraedro, com um átomo de hidrogênio em cada um de dois vértices e pares de elétrons não compartilhados nos outros dois (**Figura 2-1a**). O ângulo de ligação  $H-O-H$  é de  $104,5^\circ$ , levemente menor que o ângulo  $109,5^\circ$  de um tetraedro perfeito, devido ao agrupamento dos orbitais não ligantes do átomo de oxigênio.

O núcleo do átomo de oxigênio atrai elétrons mais fortemente que o núcleo de hidrogênio (um próton); ou seja, o oxigênio é mais eletronegativo. Isso significa que os elétrons compartilhados estão mais frequentemente nas vizinhanças do átomo de oxigênio que os de hidrogênio. O resultado desse compartilhamento desigual de elétrons é a formação de dois dipolos elétricos na molécula de água, um ao longo de cada ligação  $O-H$ ; cada hidrogênio carrega carga parcial positiva ( $\delta^+$ ) e o oxigênio carrega carga parcial negativa igual em magnitude à soma das duas cargas parciais positivas ( $2\delta^-$ ). Como resultado, existe uma atração

**TABELA 2-1** Ponto de fusão, ponto de ebulição e calor de vaporização de alguns solventes comuns

	Ponto de fusão (°C)	Ponto de ebulição (°C)	Calor de vaporização (J/g)*
Água	0	100	2.260
Metanol (CH <sub>3</sub> OH)	-98	65	1.100
Etanol (CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH)	-117	78	854
Propanol (CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH)	-127	97	687
Butanol (CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH)	-90	117	590
Acetona (CH <sub>3</sub> COCH <sub>3</sub> )	-95	56	523
Hexano (CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub> )	-98	69	423
Benzeno (C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> )	6	80	394
Butano (CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )	-135	-0,5	381
Clorofórmio (CHCl <sub>3</sub> )	-63	61	247

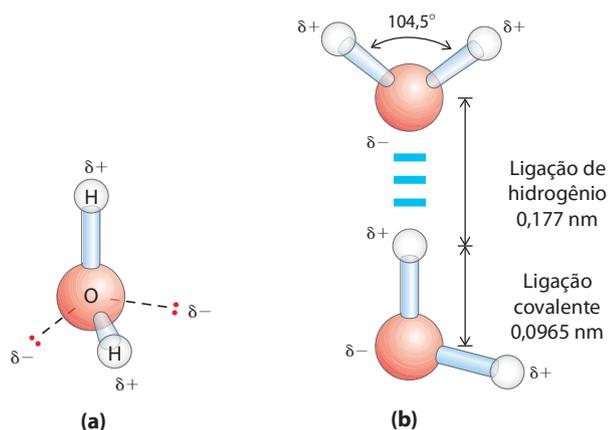
\*A energia na forma de calor necessária para levar 1,0 g de um líquido no seu ponto de ebulição e na pressão atmosférica até seu estado gasoso na mesma temperatura. Essa é uma medida direta da energia necessária para superar as forças de atração entre as moléculas na fase líquida.

eletrostática entre o átomo de oxigênio de uma molécula de água e o hidrogênio de outra (Figura 2-1b), chamada de **ligação de hidrogênio**. Ao longo deste livro, as ligações de hidrogênio serão representadas com três linhas paralelas azuis, como na Figura 2-1b.

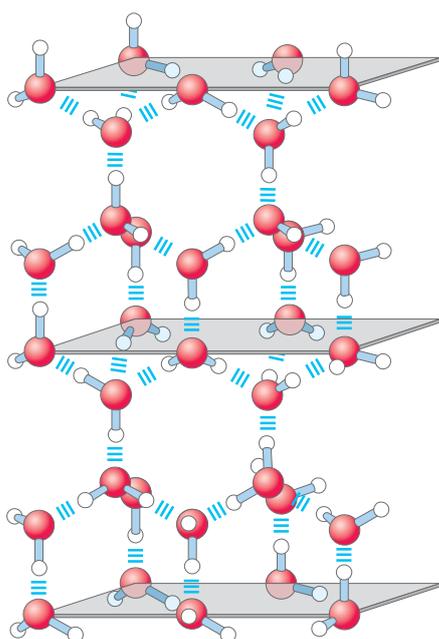
Ligações de hidrogênio são relativamente fracas. Aquelas em água líquida têm **energia de dissociação de ligação** (a energia requerida para quebrar uma ligação) de cerca de 23 kJ/mol, comparada com 470 kJ/mol para uma ligação covalente O—H em água ou 348 kJ/mol para uma ligação covalente C—C. A ligação de hidrogênio é cerca de 10% covalente, devido às sobreposições nos orbitais de ligação, e cerca de 90% eletrostática. Em temperatura ambiente, a

energia térmica de uma solução aquosa (a energia cinética do movimento de átomos individuais e moléculas) é da mesma ordem de magnitude que a requerida para quebrar ligações de hidrogênio. Quando a água é aquecida, o aumento da temperatura se reflete no aumento da velocidade individual das moléculas de água. Em qualquer dado momento, a maioria das moléculas na água líquida é ligada por hidrogênios, mas o tempo de vida de cada ligação de hidrogênio é somente de 1 a 20 picossegundos (1 ps = 10<sup>-12</sup> s); quando uma ligação de hidrogênio quebra, outra ligação de hidrogênio se forma, em 0,1 ps, com a mesma molécula ou com outra. A expressão *flickering clusters*, agrupamentos oscilantes, tem sido aplicada aos grupos de moléculas de água de vida curta interligadas por ligações de hidrogênio na água líquida. A soma de todas as ligações de hidrogênio entre as moléculas de água confere à água líquida uma grande coesão interna. Redes estendidas de moléculas de água unidas por ligações de hidrogênio também formam pontes entre solutos (proteínas e ácidos nucleicos) que permitem que as moléculas maiores interajam umas com as outras por distâncias de vários nanômetros sem se tocarem fisicamente.

O arranjo aproximadamente tetraédrico dos orbitais ao redor do átomo de oxigênio (Figura 2-1a) permite que cada molécula de água forme ligações de hidrogênio com até quatro moléculas de água vizinhas. Na água líquida, em temperatura ambiente e pressão atmosférica, entretanto, as moléculas de água estão desorganizadas e em movimento contínuo, assim cada molécula forma ligação de hidrogênio com somente 3,4 outras moléculas, em média. No gelo, por outro lado, cada molécula de água está fixa no espaço e forma ligações de hidrogênio com quatro outras moléculas, formando uma estrutura de rede regular (Figura 2-2). As ligações de hidrogênio são responsáveis pelo ponto de fusão relativamente alto da água, pois muita energia térmica é necessária para quebrar uma proporção suficiente de ligações de hidrogênio de forma a desestabilizar a rede cristalina do gelo (Tabela 2-1). Quando o gelo funde ou a água evapora, o calor é retirado do sistema:



**FIGURA 2-1** Estrutura da molécula de água. (a) A natureza dipolar da molécula de água é mostrada em modelo de esfera e bastão; as linhas tracejadas representam os orbitais não ligados. Existe um arranjo aproximadamente tetraédrico dos pares de elétrons mais externos da camada ao redor do átomo de oxigênio; os dois átomos de hidrogênio têm cargas parciais positivas localizadas (δ+) e o átomo de oxigênio tem carga parcial negativa (δ-). (b) Duas moléculas de H<sub>2</sub>O unidas por ligação de hidrogênio (representada aqui e ao longo deste livro por três linhas azuis) entre o átomo de oxigênio da molécula mais acima e um átomo de hidrogênio da molécula mais abaixo. As ligações de hidrogênio são mais longas e mais fracas que as ligações covalentes O—H.

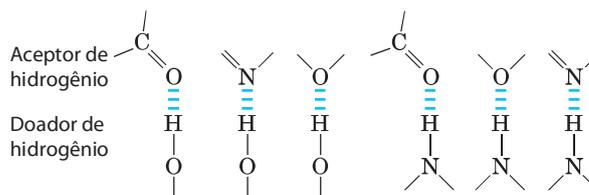


**FIGURA 2-2** **Ligações de hidrogênio no gelo.** No gelo, cada molécula de água forma quatro ligações de hidrogênio, o máximo possível para uma molécula de água, criando uma estrutura de rede regular. Por outro lado, na água líquida em temperatura ambiente e pressão atmosférica, cada molécula de água faz uma média de 3,4 ligações de hidrogênio com outras moléculas. Essa rede cristalina regular faz o gelo ser menos denso que a água líquida; portanto, o gelo flutua na água líquida.

Durante a fusão ou a evaporação, a entropia do sistema aquoso aumenta, à medida que as disposições mais ordenadas das moléculas de água em forma de gelo passam a assumir disposições menos ordenadas no estado líquido ou completamente desordenadas no estado gasoso. Em temperatura ambiente, tanto a fusão do gelo quanto a evaporação da água ocorre espontaneamente; a tendência das moléculas de água a associarem-se por meio das ligações de hidrogênio é compensada pela tendência energética para a desordem. Lembre-se de que a energia livre ( $\Delta G$ ) deve ter um valor negativo para que um processo ocorra espontaneamente:  $\Delta G = \Delta H - T \Delta S$ , onde  $\Delta G$  representa a força motriz,  $\Delta H$  a variação de entalpia de formação e quebra de ligações, e  $\Delta S$  a variação no nível de desordem. Como o  $\Delta H$  é positivo para a fusão e a evaporação, fica evidente que é o aumento na entropia ( $\Delta S$ ) que torna o  $\Delta G$  negativo, sendo responsável pela mudança de estado.

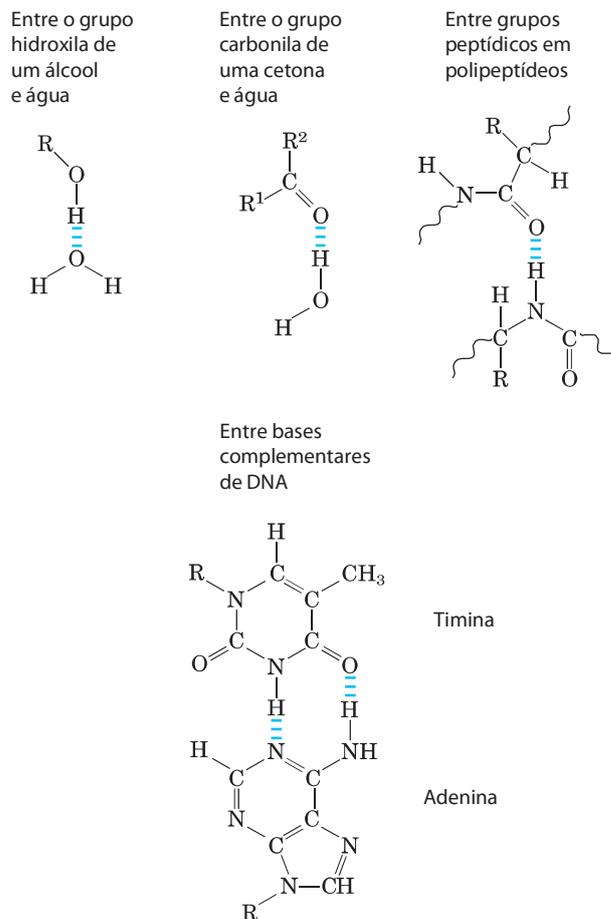
### A água forma ligações de hidrogênio com solutos polares

As ligações de hidrogênio não são exclusivas para a molécula de água. Elas se formam prontamente entre um átomo eletronegativo (aceptor de hidrogênio, geralmente oxigênio ou nitrogênio) e um átomo de hidrogênio ligado covalentemente a outro átomo eletronegativo (doador de hidrogênio) na mesma molécula ou em outra (Figura 2-3). Átomos de hidrogênio covalentemente ligados a átomos de carbono não participam de ligações de hidrogênio, porque o átomo de carbono é somente um pouco mais eletrone-

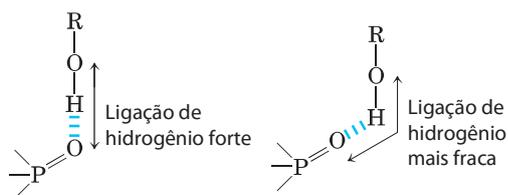


**FIGURA 2-3** **Ligações de hidrogênio comuns em sistemas biológicos.** O aceptor de hidrogênio geralmente é o oxigênio ou o nitrogênio; o doador de hidrogênio é outro átomo eletronegativo.

gativo que o hidrogênio e, portanto, a ligação C—H é apenas levemente polar. A distinção explica por que o butanol ( $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{OH}$ ) tem ponto de ebulição relativamente alto ( $117^\circ\text{C}$ ), enquanto o butano ( $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ ) tem ponto de ebulição de apenas  $-0,5^\circ\text{C}$ . O butanol tem um grupo polar hidroxila e, portanto, pode formar ligações de hidrogênio intermoleculares. Biomoléculas polares não carregadas como os açúcares dissolvem rapidamente em água devido ao efeito estabilizador das ligações de hidrogênio entre os grupos hidroxila ou o oxigênio da carbonila do açúcar com as moléculas polares da água. Alcoóis, aldeídos, cetonas e compostos contendo ligações N—H formam ligações de hidrogênio com moléculas de água (Figura 2-4) e tendem a ser solúveis em água.



**FIGURA 2-4** **Algumas ligações de hidrogênio de importância biológica.**



**FIGURA 2-5 Orientação das ligações de hidrogênio.** A atração entre as cargas elétricas parciais (ver Figura 2-1) é máxima quando os três átomos envolvidos na ligação (nesse caso, O, H e O) estão dispostos em linha reta. Quando as partes ligadas por hidrogênio estão estruturalmente restritas (p. ex., quando constituem parte de uma molécula de proteína isolada), a geometria ideal talvez não seja possível e a ligação de hidrogênio resultante é mais fraca.

As ligações de hidrogênio são mais fortes quando as moléculas ligadas estão orientadas de forma a maximizar as interações eletrostáticas, o que ocorre quando o átomo de hidrogênio e os dois átomos que o compartilham estão em linha reta – isto é, quando o átomo aceptor está alinhado com a ligação covalente entre o átomo doador e o hidrogênio (Figura 2-5). Esse arranjo dispõe as cargas positivas do íon hidrogênio diretamente entre as duas cargas parciais negativas. As ligações de hidrogênio são, portanto, altamente direcionais e capazes de manter duas moléculas ou grupos unidos por ligações de hidrogênio em um arranjo de geometria específica. Como será visto posteriormente, essa propriedade das ligações de hidrogênio confere estruturas tridimensionais muito precisas a moléculas proteicas e ácidos nucleicos, que têm muitas ligações de hidrogênio intramoleculares.

### Água interage eletrostaticamente com solutos carregados

A água é um solvente polar. Ela dissolve prontamente a maioria das biomoléculas, que em geral são compostos carregados ou polares (Tabela 2-2); compostos que se

dissolvem facilmente em água são **hidrofilicos** (do grego “que ama a água”). Em contrapartida, solventes apolares, como clorofórmio e benzeno, são solventes ruins para biomoléculas polares, mas dissolvem prontamente moléculas **hidrofóbicas** – moléculas apolares como lipídeos e ceras.

A água dissolve sais como o NaCl pela hidratação e estabilização dos íons  $\text{Na}^+$  e  $\text{Cl}^-$ , enfraquecendo as interações eletrostáticas entre eles e, portanto, neutralizando a sua tendência de se associar em uma rede cristalina (Figura 2-6). A água também dissolve prontamente biomoléculas carregadas, incluindo compostos com grupos funcionais como grupos carboxílicos ionizados ( $-\text{COO}^-$ ), aminas protonadas ( $-\text{NH}_3^+$ ) e ésteres de fosfato ou anidridos. A água substitui as ligações de hidrogênio soluto-soluto conectando essas biomoléculas umas com as outras por ligações de hidrogênio soluto-água, blindando as interações eletrostáticas entre as moléculas de soluto.

A água é efetiva na blindagem de interações eletrostáticas entre íons dissolvidos devido à sua alta constante dielétrica, uma propriedade física que reflete o número de dipolos em um solvente. A resistência, ou força ( $F$ ), das interações iônicas depende da magnitude das cargas ( $Q$ ), da distância entre os grupos carregados ( $r$ ) e da constante dielétrica ( $\epsilon$ , que é adimensional) do solvente no qual as interações ocorrem:

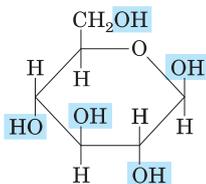
$$F = \frac{Q_1 Q_2}{\epsilon r^2}$$

Para a água a  $25^\circ\text{C}$ ,  $\epsilon$  é 78,5, e para o solvente fortemente apolar benzeno,  $\epsilon$  é 4,6. Portanto, as interações iônicas entre os íons dissolvidos são muito mais fortes em ambiente menos polar. A dependência do  $r^2$  é tal que a atração ou repulsão iônica opera somente em pequenas distâncias – na faixa de 10 a 40 nm (dependendo da concentração do eletrólito) quando o solvente é a água.

**TABELA 2-2** Alguns exemplos de biomoléculas polares, apolares e anfipáticas (mostradas nas suas formas ionizadas em pH 7)

#### Polar

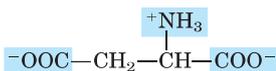
Glicose



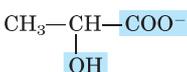
Glicina



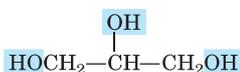
Aspartato



Lactato

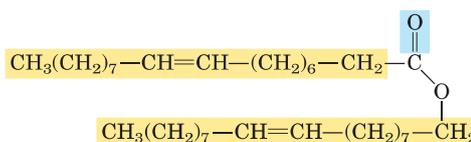


Glicerol



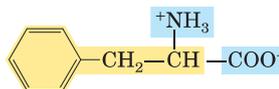
#### Apolar

Cera comum

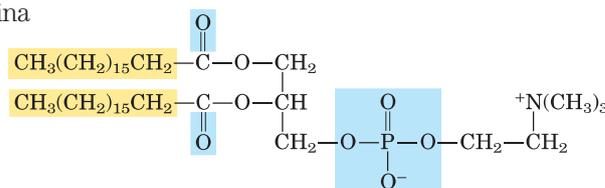


#### Anfipática

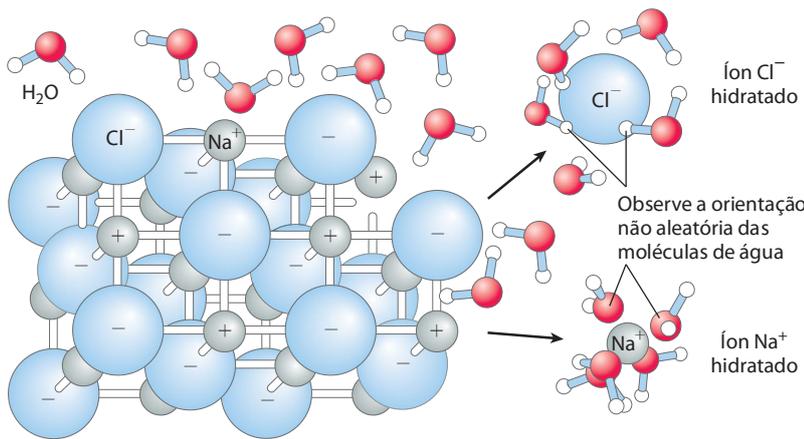
Fenilalamina



Fosfatidilcolina



Grupos polares  Grupos apolares



**FIGURA 2-6 A água como solvente.** A água dissolve muitos sais cristalinos pela hidratação de seus íons. A rede cristalina do NaCl é desfeita quando as moléculas de água se aglomeram ao redor dos íons Cl<sup>-</sup> e Na<sup>+</sup>. As cargas iônicas são parcialmente neutralizadas, e as atrações eletrostáticas necessárias para a formação da rede são enfraquecidas.

**A entropia aumenta quando uma substância cristalina se dissolve**

Logo que um sal como o NaCl se dissolve, os íons Na<sup>+</sup> e Cl<sup>-</sup> abandonam a rede cristalina e adquirem uma liberdade muito maior de movimento (Figura 2-6). O aumento resultante na entropia do sistema (grau de desordem) é em grande parte responsável pela facilidade da dissolução dos sais como NaCl em água. Em termos termodinâmicos, a formação de uma solução ocorre com uma variação favorável de energia livre:  $\Delta G = \Delta H - T \Delta S$ , onde o  $\Delta H$  tem baixo valor positivo e o  $T - S$  tem alto valor positivo; assim, o  $\Delta G$  é negativo.

**Gases apolares são fracamente solúveis em água**

As moléculas de gases biologicamente importantes como CO<sub>2</sub>, O<sub>2</sub> e N<sub>2</sub> são apolares. No caso de O<sub>2</sub> e N<sub>2</sub>, os elétrons são compartilhados igualmente por ambos os átomos da ligação. No CO<sub>2</sub>, cada ligação C=O é polar, mas os dois dipolos estão em direções antagônicas e anulam um ao outro (Tabela 2-3). A adição de moléculas da fase gasosa desordenada em uma solução aquosa restringe o movimento do gás e das moléculas de água e, portanto, representa um decréscimo de entropia. A combinação entre a natureza

apolar desses gases e o decréscimo de entropia quando eles entram na solução os tornam muito pouco solúveis em água (Tabela 2-3). Alguns organismos têm “proteínas transportadoras” solúveis em água (p. ex., hemoglobina e mioglobina) que facilitam o transporte de O<sub>2</sub>. O dióxido de carbono forma o ácido carbônico (H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) em solução aquosa, que é transportado tanto como íon bicarbonato (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>), como o íon bicarbonato livre solúvel em água (~100 g/L a 25°C) e ligado à hemoglobina. Três outros gases, NH<sub>3</sub>, NO e H<sub>2</sub>S, também têm papéis biológicos em alguns organismos; esses gases são polares, se dissolvem facilmente em água e ionizam em solução aquosa.

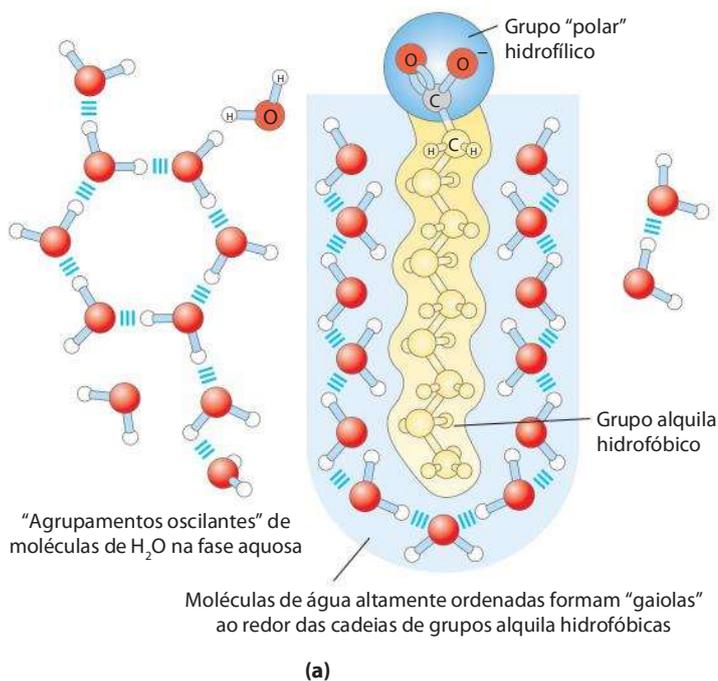
**Compostos apolares forçam mudanças energeticamente desfavoráveis na estrutura da água**

Quando a água é misturada com benzeno ou hexano, são formadas duas fases; nenhum dos líquidos é solúvel no outro. Compostos apolares como benzeno e hexano são hidrofóbicos – incapazes de fazerem interações energeticamente favoráveis com moléculas de água, podendo interferir com as ligações de hidrogênio entre as moléculas de água. Todas as moléculas ou íons em solução aquosa

**TABELA 2-3** Solubilidade de alguns gases na água

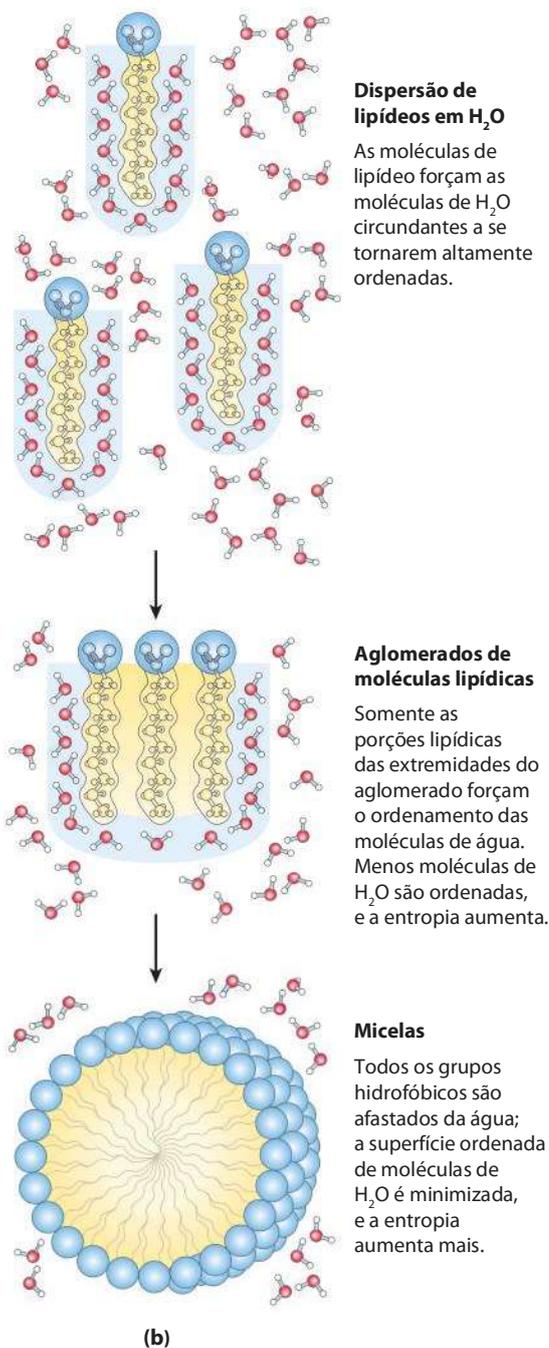
Gás	Estrutura*	Polaridade	Solubilidade em água (g/L) <sup>†</sup>
Nitrogênio	N≡N	Apolar	0,018 (40°C)
Oxigênio	O=O	Apolar	0,035 (50°C)
Dióxido de carbono	$\delta^- \quad \delta^-$ $\leftarrow \quad \rightarrow$ O=C=O	Apolar	0,097 (45°C)
Amônia	$\begin{matrix} H & H & H \\ &   & / \\ & N & \\ &   & \backslash \\ H & & \end{matrix}$ $\delta^-$	Polar	900 (10°C)
Sulfeto de hidrogênio	$\begin{matrix} H & H \\ &   \\ & S \\ &   \\ H & \end{matrix}$ $\delta^-$	Polar	1.860 (40°C)

\*As setas representam os dipolos elétricos; existe uma carga parcial negativa (δ<sup>-</sup>) na ponta da seta, e uma carga parcial positiva (δ<sup>+</sup>; não mostrado aqui) na outra extremidade.  
<sup>†</sup>Observe que as moléculas polares dissolvem melhor, mesmo em temperaturas baixas, que as moléculas apolares em temperaturas relativamente altas.

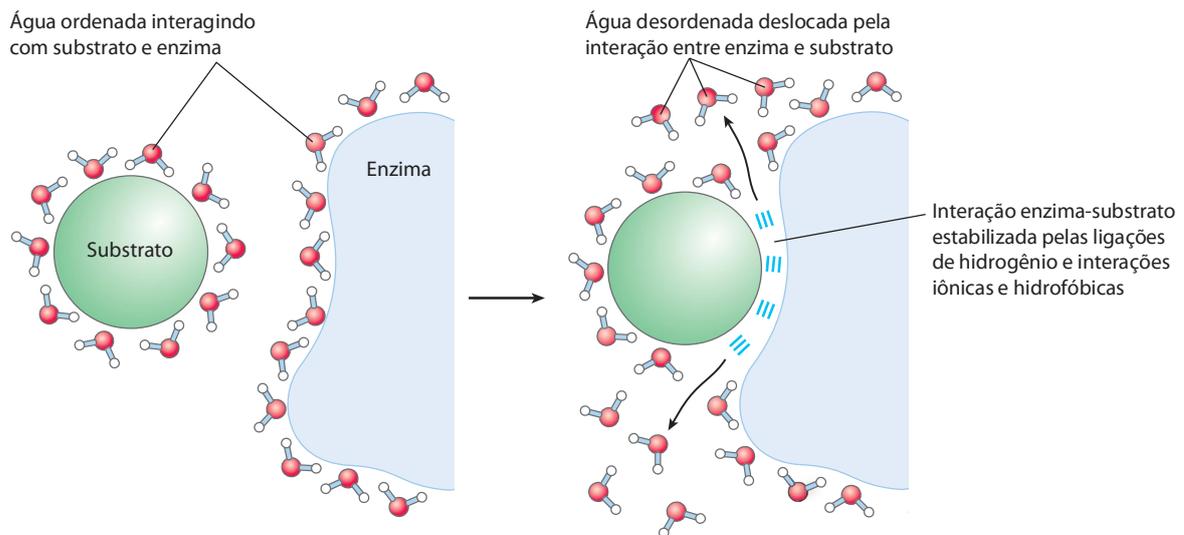


**FIGURA 2-7 Compostos anfipáticos em solução aquosa.** (a) Ácidos graxos de cadeia longa têm cadeias de grupos alquila muito hidrofóbicas, cada qual envolta por uma camada de moléculas de água altamente ordenadas. (b) Pela aglomeração conjunta em micelas, as moléculas de ácidos graxos expõem a menor área superficial possível na água, e menos moléculas de água serão necessárias na camada de água ordenada. A energia ganha pela liberação das moléculas de água até então imobilizadas estabiliza a micela.

interferem com as ligações de hidrogênio de algumas moléculas de água nas suas vizinhanças, mas solutos polares ou carregados (como NaCl) compensam as interações de hidrogênio água-água perdidas pela formação de novas interações água-soluto. A variação líquida em entalpia ( $\Delta H$ ) para a dissolução desses solutos geralmente é pequena. Solutos hidrofóbicos, entretanto, não oferecem essa compensação, e a sua adição à água pode resultar em um pequeno ganho de entalpia; a quebra das ligações de hidrogênio entre as moléculas de água retira energia do sistema requerendo a entrada de energia das vizinhanças. Além da entrada de energia necessária, a dissolução dos compostos hidrofóbicos em água produz um decréscimo mensurável na entropia. As moléculas de água na vizinhança imediata de um soluto apolar são restringidas nas suas possíveis orientações já que formam um envoltório altamente ordenado no formato de gaiola ao redor de cada molécula do soluto. Essas moléculas de água não estão altamente orientadas como aquelas em **clatratos**, compostos cristalinos de solutos apolares e água, mas o efeito é o mesmo em ambos os casos: o ordenamento das moléculas de água reduz a entropia. O número de moléculas de água ordenadas e, portanto, a magnitude da redução da entropia são proporcionais à área da superfície do soluto hidrofóbico retido dentro da gaiola de moléculas de água. A variação de energia livre para a dissolução de um soluto apolar é, portanto, desfavorável:  $\Delta G = \Delta H - T \Delta S$ , onde  $\Delta H$  tem valor positivo,  $\Delta S$  tem valor negativo e  $\Delta G$  é positivo.



Compostos **anfipáticos** contêm regiões polares (ou carregadas) e regiões apolares (Tabela 2-2). Quando um composto anfipático é misturado com água, a região polar hidrofílica interage favoravelmente com a água e tende a se dissolver, mas a região apolar hidrofóbica tende a evitar contato com a água (**Figura 2-7a**). As regiões apolares das moléculas se aglomeram para apresentar a menor área hidrofóbica possível ao solvente aquoso, e as regiões polares são arranjadas de forma a maximizar suas interações com o solvente (**Figura 2-7b**). Essas estruturas estáveis de compostos anfipáticos em água, chamados de **micelas**, podem conter centenas ou milhares de moléculas. As forças que mantêm as regiões apolares das moléculas unidas são chamadas de



**FIGURA 2-8** A liberação de água ordenada favorece a formação de um complexo enzima-substrato. A enzima e o substrato, quando separados, forçam as moléculas de água vizinhas a formar uma camada ordenada.

A ligação do substrato com a enzima libera algumas dessas águas ordenadas, e o aumento resultante na entropia favorece termodinamicamente a formação do complexo enzima-substrato (ver p. 198).

**interações hidrofóbicas.** A força das interações hidrofóbicas não é decorrente de nenhuma atração intrínseca entre as partes apolares. Em parte, é resultado da maior estabilidade termodinâmica que o sistema atinge pela minimização do número de moléculas de água requeridas para envolver as porções hidrofóbicas das moléculas de soluto.

Muitas biomoléculas são anfipáticas; proteínas, pigmentos, certas vitaminas e os esteroides e fosfolípidos de membranas apresentam regiões polares e apolares. As estruturas formadas por essas moléculas são estabilizadas por interações hidrofóbicas entre as regiões apolares. As interações hidrofóbicas entre os lipídeos, e entre lipídeos e proteínas, são as mais importantes na determinação da estrutura de membranas biológicas. Interações hidrofóbicas entre aminoácidos apolares também estabilizam as estruturas tridimensionais das proteínas.

As ligações de hidrogênio entre a água e os solutos polares também causam um ordenamento das moléculas de água, mas o efeito energético é menos significativo que com solutos apolares. A ruptura de moléculas de água ordenadas é parte da força motriz para a ligação de um substrato polar (reagente) a uma superfície polar complementar de uma enzima: a entropia aumenta quando a enzima desloca moléculas de água ordenadas do substrato, e o substrato desloca moléculas de água ordenadas da superfície da enzima (**Figura 2-8**).

### As interações de van der Waals são atrações interatômicas fracas

Quando dois átomos não carregados são colocados bem próximos um do outro, as suas nuvens eletrônicas influenciam uma a outra. Variações aleatórias nas posições dos elétrons ao redor do núcleo podem criar um dipolo transitório elétrico, que induz à formação de um dipolo transitente de carga oposta no átomo mais próximo a ele. Os dois dipolos atraem-se fracamente um ao outro, aproximando os dois núcleos.

Essas atrações fracas são chamadas de **interações de van der Waals** (também conhecidas como **forças de London**). À medida que os dois núcleos se aproximam, as nuvens eletrônicas começam a repelir uma a outra. Nesse ponto no qual a atração líquida é máxima, diz-se que o núcleo está em contato de van der Waals. Cada átomo tem um **raio de van der Waals** característico, uma medida do quão próximo um átomo permite que outro se aproxime (Tabela 2-4). No caso dos modelos moleculares de volume atômico mostrados nesse livro, os átomos estão representados em tamanhos proporcionais aos seus raios de van der Waals.

**TABELA 2-4** Raios de van der Waals e raios covalentes (ligação simples) de alguns elementos

Elementos	Raio de van der Waals (nm)	Raio covalente para ligações simples (nm)
H	0,11	0,030
O	0,15	0,066
N	0,15	0,070
C	0,17	0,077
S	0,18	0,104
P	0,19	0,110
I	0,21	0,133

**Fontes:** Para os raios de van der Waals: Chauvin, R. (1992). Explicit periodic trend on van der Waals Radii. *J. Phys. Chem.* 96, 9194-9197. Para os raios covalentes: Pauling, L. (1960). *Nature of the Chemical Bond*, 3rd edn, Cornell University Press, Ithaca NY.

**Nota:** Os raios de van der Waals descrevem as dimensões de volume atômico dos átomos. Quando dois átomos estão ligados covalentemente, os raios atômicos no ponto da ligação são menores que os raios de van der Waals, porque os átomos unidos são aproximados pelo par de elétrons compartilhados. A distância entre os núcleos em uma interação de van der Waals ou uma ligação covalente é aproximadamente igual à soma dos raios de van der Waals ou covalentes, respectivamente, para os dois átomos. Portanto, o comprimento de uma ligação carbono-carbono simples é de cerca de  $0,077 \text{ nm} + 0,077 \text{ nm} = 0,154 \text{ nm}$ .

## Interações fracas são cruciais para a estrutura e a função das macromoléculas

“À medida que os métodos da química estrutural forem aplicados em problemas fisiológicos, eu acredito, será descoberto que a importância das ligações de hidrogênio para a fisiologia é maior do que qualquer outra característica estrutural.”

—Linus Pauling

A natureza das ligações químicas, 1939

As interações não covalentes descritas – ligações de hidrogênio e interações iônicas, hidrofóbicas e de van der Waals (Tabela 2-5) – são muito mais fracas que as ligações covalentes. É necessário o fornecimento de 350 kJ de energia para quebrar um mol ( $6 \times 10^{23}$ ) de ligações simples do tipo C—C, e cerca de 410 kJ de energia para quebrar um mol de ligações C—H, mas uma quantidade pequena como 4 kJ é suficiente para romper um mol de interações típicas de van der Waals. As interações hidrofóbicas são também muito mais fracas que as ligações covalentes, embora elas sejam substancialmente fortalecidas por um solvente altamente polar (p. ex., solução salina concentrada). Interações iônicas e ligações de hidrogênio são variáveis em força, dependendo da polaridade do solvente e do alinhamento dos átomos ligados ao hidrogênio, mas são sempre muito mais fracas que as ligações covalentes. Em solvente aquoso a 25°C, a energia térmica disponível pode ser da mesma ordem de grandeza que a força dessas interações fracas, e as interações entre as moléculas de soluto e solvente (água) são quase tão favoráveis quanto as interações soluto-soluto. Consequentemente, ligações de hidrogênio e interações iônicas, hidrofóbicas e de van der Waals estão continuamente se formando e quebrando.

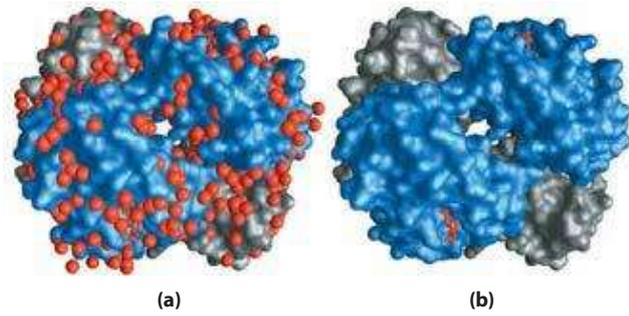
Apesar de esses quatro tipos de interações serem individualmente fracos em relação às ligações covalentes, o efeito cumulativo de muitas interações desse tipo pode ser muito significativo. Por exemplo, a ligação não covalente de uma enzima a um substrato pode envolver muitas ligações de hidrogênio e uma ou mais interações iônicas, assim como interações hidrofóbicas e de van der Waals. A formação de cada uma dessas ligações fracas contribui para um decréscimo líquido de energia livre do sistema. É possível calcular a estabilidade de uma interação não covalente, como a das ligações de hidrogênio de uma molécula pequena com uma macromolécula, a partir da energia de ligação, a redução na energia do sistema quando a ligação ocorre. A estabilidade, como medida pela constante de equilíbrio da reação da ligação (ver a seguir), varia *exponencialmente* com a energia de ligação. Para desassociar duas biomoléculas (como enzima e substrato) que são associadas de forma não covalente por meio de múltiplas interações fracas, todas essas interações devem ser rompidas ao mesmo tempo. Devido ao fato de as interações flutuarem aleatoriamente, tais rupturas simultâneas são bem improváveis. Portanto, 5 ou 20 interações fracas concedem muito maior estabilidade molecular em relação ao que poderia se esperar intuitivamente a partir de uma simples soma de todas as energias de ligação pequenas.

Macromoléculas como proteínas, DNA e RNA contêm tantos sítios potenciais para ligações de hidrogênio ou interações iônicas, de van der Waals ou hidrofóbicas que os efeitos cumulativos dessas forças de ligação de menor ordem podem ser enormes. Para macromoléculas, a estrutura mais estável (ou seja, a nativa) em geral é aquela em que as interações fracas são maximizadas. O enovelamento de um único polipeptídeo ou uma cadeia polinucleotídica em sua forma tridimensional é determinado por esse princípio. A ligação de um antígeno a um anticorpo específico depende dos efeitos cumulativos de muitas interações fracas. Como observado anteriormente, a energia liberada quando uma enzima se liga não covalentemente ao seu substrato é a principal fonte do poder catalítico da enzima. A ligação de um hormônio ou um neurotransmissor ao seu receptor proteico celular é o resultado de múltiplas interações fracas. Uma consequência do grande tamanho de enzimas e receptores (em relação aos substratos e ligantes) é que suas grandes superfícies geram muitas oportunidades para a formação de interações fracas. No nível molecular, a complementaridade da interação entre as biomoléculas reflete a complementaridade e as forças de natureza fraca entre grupos polares, carregados e hidrofóbicos na superfície das moléculas.

Quando a estrutura de uma proteína como a hemoglobina (Figura 2-9) é determinada por cristalografia (ver Quadro 4-5), moléculas de água são com frequência encontradas tão fortemente ligadas que fazem parte da estrutura do cristal; o mesmo é verdadeiro para a água em cristais de RNA ou DNA. Essas moléculas de água ligadas, que podem também ser detectadas em soluções aquosas por ressonância magnética nuclear, têm propriedades bem diferentes daquelas das moléculas da massa do solvente. Elas não são, por exemplo, osmoticamente ativas (ver a seguir). Para muitas proteínas, a presença de moléculas de água fortemente ligadas é essen-

**TABELA 2-5** Os quatro tipos de interações não covalentes (“fracas”) entre biomoléculas em solvente aquoso

Ligações de hidrogênio	
Entre ligações peptídicas	
Interações iônicas	
Repulsão	
Interações hidrofóbicas	
Interações de van der Waals	Dois átomos quaisquer bem próximos um do outro

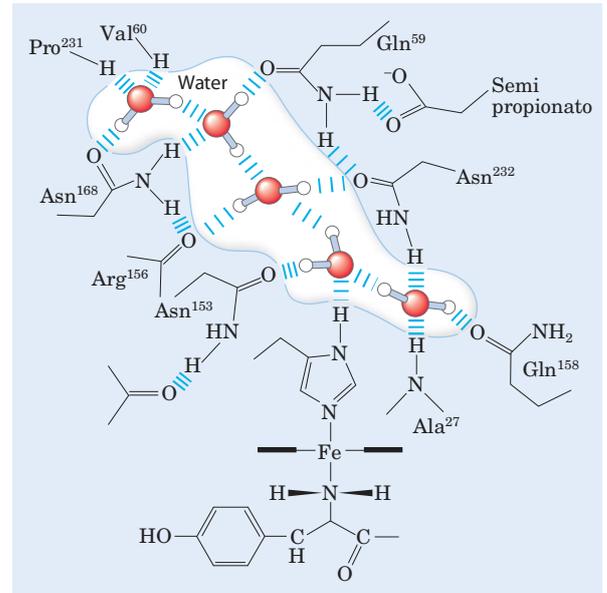


**FIGURA 2-9 Ligação da água na hemoglobina.** (PDB ID 1A3N) A estrutura cristalina da hemoglobina, mostrada **(a)** com moléculas de água ligadas (esferas vermelhas) e **(b)** sem as moléculas de água. As moléculas de água estão ligadas tão firmemente que afetam o padrão de difração de raios X, apesar de serem partes fixas do cristal. As duas subunidades  $\alpha$  da hemoglobina estão mostradas em cinza, e as duas subunidades  $\beta$  em azul. Cada subunidade tem um grupo heme ligado (estrutura em bastão vermelho), visível somente nas subunidades  $\beta$  nesta visualização. A estrutura e a função da hemoglobina são discutidas em detalhes no Capítulo 5.

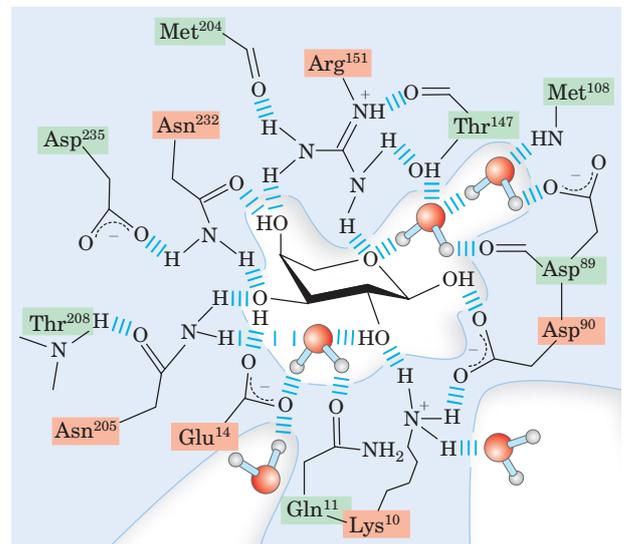
cial para a sua função. Na reação-chave da fotossíntese, por exemplo, prótons correm através de uma membrana biológica na medida em que a luz direciona o fluxo de elétrons por uma série de proteínas transportadoras de elétrons (ver Figura 19-62). Uma dessas proteínas, o citocromo *f*, tem uma cadeia de cinco moléculas de água ligada (**Figura 2-10**) que pode fornecer um caminho para os prótons se moverem através da membrana por um processo chamado de “salto de prótons” (descrito a seguir). Outra bomba de prótons movida pela luz, a bacteriorrodopsina, usa uma cadeia de moléculas de água precisamente orientadas no movimento de prótons através da membrana (Figura 19-69b). Moléculas de hidrogênio fortemente ligadas também podem formar uma parte essencial do sítio de ligação de uma proteína com suas moléculas. Na proteína arabinose bacteriana-ligante, por exemplo, cinco moléculas de água formam ligações de hidrogênio que fornecem ligações cruzadas críticas entre o açúcar (arabinose) e os resíduos de aminoácido no local de ligação do açúcar (**Figura 2-11**).

**Solutos afetam as propriedades coligativas de soluções aquosas**

Solutos de todos os tipos modificam algumas propriedades físicas do solvente, a água: a pressão de vapor, o ponto de ebulição e de fusão (ponto de congelamento) e a pressão osmótica. São chamadas de **propriedades coligativas** (“associadas”), porque o efeito de solutos nas quatro propriedades tem o mesmo princípio: a concentração da água é mais baixa nas soluções do que na água pura. O efeito da concentração do soluto nas propriedades coligativas da água é independente das propriedades químicas do soluto, dependendo somente do *número* de partículas de soluto (moléculas, íons) para uma dada quantidade de água. Por exemplo, um composto como o NaCl, que se dissocia em solução, tem um efeito na pressão osmótica duas vezes maior que o número de moléculas de um soluto não dissociado como a glicose.



**FIGURA 2-10 Cadeias de água no citocromo *f*.** A água é ligada em um canal de prótons da proteína de membrana citocromo *f*, que é parte da maquinaria de fixação de energia da fotossíntese em cloroplastos (ver Figura 19-61). Cinco moléculas de água estão unidas por ligações de hidrogênio umas às outras e aos grupos funcionais da proteína: os átomos da cadeia peptídica de resíduos de valina, prolina, arginina e alanina, e os grupos laterais de três resíduos de asparagina e dois resíduos de glutamina. A proteína tem um grupo heme ligado (ver Figura 5-1), e o íon ferro desse grupo facilita o fluxo de elétrons durante a fotossíntese. O fluxo de elétrons é acoplado ao movimento dos prótons pela membrana, o que provavelmente envolve “saltos de prótons” (ver Figura 2-14) por essa cadeia de moléculas de água ligadas.



**FIGURA 2-11 Água unida por ligação de hidrogênio como parte do sítio de ligação do açúcar a uma proteína.** Na proteína ligante L-arabinose da bactéria *E. Coli*, cinco moléculas de água são componentes essenciais na rede de ligações de hidrogênio entre o açúcar arabinose (centro) e no mínimo 13 resíduos de aminoácidos no local de ligação do açúcar. Visto em três dimensões, esses três grupos de interações constituem duas camadas de semiconexões; resíduos de aminoácidos na primeira camada são marcados em vermelho, na segunda camada em verde. Algumas ligações de hidrogênio são desenhadas mais longas que outras por clareza; elas não são mais longas que as outras na realidade.

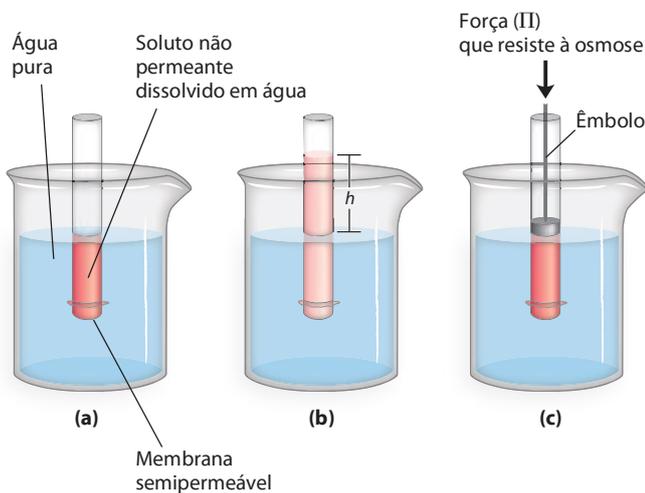
As moléculas de água tendem a se mover de uma região de maior concentração de água para uma de menor concentração, de acordo com a tendência na natureza para um sistema se tornar desordenado. Quando duas soluções aquosas são separadas por uma membrana semipermeável (que permite a passagem de água, mas não de moléculas de soluto), a difusão das moléculas de água da região de maior concentração para a região de menor concentração de água produz pressão osmótica (Figura 2-12). Pressão osmótica,  $\Pi$ , medida como a força necessária para resistir ao movimento da água (Figura 2-12c), é aproximada pela equação de van't Hoff:

$$\Pi = icRT$$

na qual  $R$  é a constante dos gases e  $T$  a temperatura absoluta. O símbolo  $i$  é fator de van't Hoff, que é a medida de quanto de soluto se dissocia em duas ou mais espécies iônicas. O termo  $ic$  é a **osmolaridade** da solução, o produto do fator de van't Hoff  $i$  e a concentração molar do soluto  $c$ . Em soluções diluídas de NaCl, o soluto se dissocia completamente em  $\text{Na}^+$  e  $\text{Cl}^-$ , dobrando o número de partículas de soluto, sendo portanto  $i = 2$ . Para todos solutos não ionizáveis,  $i = 1$ . Para soluções com vários ( $n$ ) solutos,  $\Pi$  é a soma da contribuição de cada espécie.

$$\Pi = RT (i_1c_1 + i_2c_2 + \dots + i_nc_n)$$

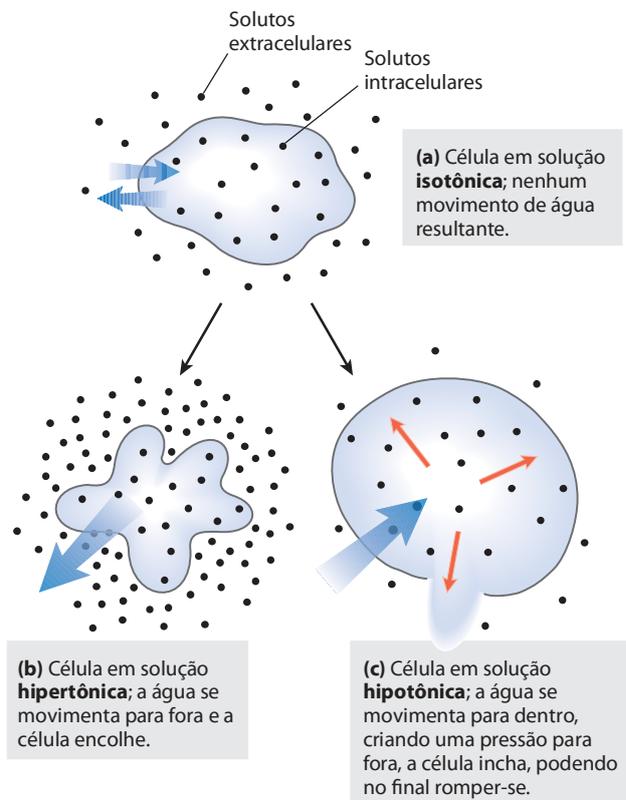
**Osmose**, o movimento da água através de uma membrana semipermeável ocasionado por diferenças na pressão osmótica, é um fator importante na vida de grande parte das células. As membranas plasmáticas são mais permeáveis à água que a maioria das outras moléculas pequenas,



**FIGURA 2-12 Osmose e a medida da pressão osmótica.** (a) O estado inicial. O tubo contém uma solução aquosa, o béquer contém água pura, e a membrana semipermeável permite a passagem de água, mas não de soluto. A água flui a partir do béquer para dentro do tubo para equalizar a sua concentração através da membrana. (b) O estado final. A água se moveu para a solução do composto não permeante, diluiu-o e aumentou o nível de água na coluna dentro do tubo. No equilíbrio, a força da gravidade que atua sobre a solução do tubo equilibra a tendência da água de se mover para dentro do tubo, onde sua concentração é menor. (c) A pressão osmótica ( $\Pi$ ) é medida como a força que deve ser aplicada para que a solução no tubo retorne ao nível que estava no béquer. Essa força é proporcional à altura,  $h$ , da coluna em (b).

íons e macromoléculas, porque os canais proteicos (aquaporinas; ver Figura 11-45) na membrana seletivamente permitem a passagem de água. Soluções com osmolaridade igual à do citosol de uma célula são ditas **isotônicas** em relação àquela célula. Circundada por uma solução isotônica, uma célula nunca ganha ou perde água (Figura 2-13). Em soluções **hipertônicas** (com maior osmolaridade que o citosol), a célula encolhe assim que a água se transfere para fora. Em soluções **hipotônicas** (com menor osmolaridade que o citosol), a célula incha assim que a água entra. Nos seus ambientes naturais, as células geralmente contêm maior concentração de biomoléculas e íons que nas suas vizinhanças, logo a pressão osmótica tende a enviar a água para dentro das células. Se não estiver de alguma forma contrabalançada, essa invasão de água para dentro das células pode distender a membrana plasmática e no final causar o rompimento celular (osmólise).

Muitos mecanismos estão envolvidos na prevenção dessa catástrofe. Em bactérias e plantas, a membrana plasmática é envolvida por uma parede de célula não expansível com rigidez e força suficientes para resistir à pressão osmótica e prevenir a osmólise. Alguns protistas de água doce que vivem em meio altamente hipotônico têm uma organela (vacúolo contrátil) que bombeia a água para fora da célula. Em animais multicelulares, o plasma sanguíneo e os fluidos intersticiais (o fluido extracelular dos tecidos)



**FIGURA 2-13 Efeito da osmolaridade extracelular no movimento da água através de uma membrana plasmática.** Quando uma célula em balanço osmótico com o meio circundante – isto é, uma célula em (a) um meio isotônico – é transferida para (b) uma solução hipertônica ou (c) uma solução hipotônica, a água tende a se mover através da membrana na direção que deve igualar a osmolaridade nos lados externo e interno da célula.

são mantidos em osmolaridade semelhante à do citosol. A alta concentração de albumina e outras proteínas no plasma sanguíneo contribuem para a sua osmolaridade. As células também bombeiam ativamente para fora  $\text{Na}^+$  e outros íons para o fluido intersticial para que permaneça o equilíbrio osmótico com o meio circundante.

Como o efeito dos solutos na osmolaridade depende do número de partículas dissolvidas, e não da sua massa, as macromoléculas (proteínas, ácidos nucleicos, polissacarídeos) têm efeito muito menor na osmolaridade de uma solução que teria uma massa equivalente dos seus componentes monoméricos. Por exemplo, um grama de um polissacarídeo composto por 1.000 unidades de glicose tem o mesmo efeito na osmolaridade que um miligrama de glicose. O armazenamento de energia na forma de polissacarídeos (amido ou glicogênio) em vez de glicose ou outros açúcares simples evita um grande aumento na pressão osmótica nas células de armazenamento.

As plantas usam a pressão osmótica para atingir a rigidez mecânica. A alta concentração de soluto nos vacúolos das células da planta arrasta água para dentro das células (Figura 2-13), mas a parede celular não é expansível e previne o inchamento; em vez disso, a pressão exercida contra a parede celular (pressão de turgor) aumenta, enrijecendo a célula, o tecido e o corpo da planta. A alface da sua salada murcha devido à perda de água que reduziu a pressão de turgor. A osmólise também tem consequências em protocolos de laboratório. Mitocôndrias, cloroplastos e lisossomos, por exemplo, estão revestidos por membranas semipermeáveis. Ao isolar essas organelas a partir de células rompidas, os bioquímicos devem fazer os fracionamentos em soluções isotônicas (ver Figura 1-8) para prevenir entrada de água excessiva para dentro das organelas, podendo causar o inchamento e, por conseguinte, o rompimento. Tampões usados em fracionamento geralmente contêm concentrações suficientes de sacarose ou algum outro soluto inerte para proteger as organelas da osmólise.

### PROBLEMA RESOLVIDO 2-1 Força osmótica de uma organela I

Suponha que os principais solutos dos lisossomos intactos são KCl (~0,1 M) e NaCl (~0,03 M). Ao isolar os lisossomos, qual concentração de sacarose é requerida na solução externa em temperatura ambiente (25°C) para prevenir o inchamento e a lise das organelas?

**Solução:** É preciso encontrar a concentração de sacarose que resulta em uma força osmótica igual à produzida pelos sais KCl e NaCl dentro dos lisossomos. A equação para calcular a força osmótica (a equação de van't Hoff) é:

$$\Pi = RT (i_1c_1 + i_2c_2 + i_3c_3 + \dots + i_n c_n)$$

na qual  $R$  é a constante dos gases 8,315 J/mol · K,  $T$  é a temperatura absoluta (Kelvin),  $c_1$ ,  $c_2$  e  $c_3$  são as concentrações molares de cada soluto, e  $i_1$ ,  $i_2$  e  $i_3$  são os números de partículas de cada soluto em solução ( $i = 2$  para KCl e NaCl).

A pressão osmótica do conteúdo do lisossomo é:

$$\begin{aligned} \Pi_{\text{lisossomo}} &= RT (i_{\text{KCl}}c_{\text{KCl}} + i_{\text{NaCl}}c_{\text{NaCl}}) \\ &= RT [(2)(0,1 \text{ mol/L}) + (2)(0,03 \text{ mol/L})] \\ &= RT (0,26 \text{ mol/L}) \end{aligned}$$

A pressão osmótica de uma solução de sacarose é dada por:

$$\Pi_{\text{sacarose}} = RT (i_{\text{sacarose}}c_{\text{sacarose}})$$

Nesse caso,  $i_{\text{sacarose}} = 1$ , porque a solução de sacarose não se ioniza. Portanto,

$$\Pi_{\text{sacarose}} = RT (c_{\text{sacarose}})$$

A força osmótica do conteúdo do lisossomo é igual à da solução de sacarose quando:

$$\begin{aligned} \Pi_{\text{sacarose}} &= \Pi_{\text{lisossomo}} \\ RT(c_{\text{sacarose}}) &= RT (0,26 \text{ mol/L}) \\ c_{\text{sacarose}} &= 0,26 \text{ mol/L} \end{aligned}$$

Assim, a concentração necessária de sacarose (mmol 342) é (0,26 mol/L) (342 g/mol) = 88,92 g/L. Usando a precisão de um algarismo significativo para a concentração do soluto,  $c_{\text{sacarose}} = 0,09 \text{ kg/L}$ .

### PROBLEMA RESOLVIDO 2-2 Força osmótica de uma organela II

Suponha que se decida usar uma solução de um polissacarídeo, como o glicogênio (ver p. 255), para equilibrar a pressão osmótica dos lisossomos (descritos no Problema Resolvido 2-1). Considerando um polímero linear de 100 unidades de glicose, calcule a quantidade desse polímero necessária para atingir a mesma pressão osmótica da solução de sacarose do Problema 2-1. A  $M_r$  do polímero de glicose é ~18.000 e, como a sacarose, não se ioniza em solução.

**Solução:** Como obtido no Problema Resolvido 2-1,

$$\Pi_{\text{sacarose}} = RT (0,26 \text{ mol/L})$$

Da mesma forma,

$$\Pi_{\text{glicogênio}} = RT (i_{\text{glicogênio}}c_{\text{glicogênio}}) = RT (c_{\text{glicogênio}})$$

Para uma solução de glicogênio com força osmótica igual à da solução de sacarose,

$$\begin{aligned} \Pi_{\text{glicogênio}} &= \Pi_{\text{sacarose}} \\ RT (c_{\text{glicogênio}}) &= RT (0,26 \text{ mol/L}) \\ c_{\text{glicogênio}} &= 0,26 \text{ mol/L} = (0,26 \text{ mol/L})(18.000 \text{ g/mol}) \\ &= 4,68 \text{ kg/L} \end{aligned}$$

Ou, considerando algarismos significativos,  $c_{\text{glicogênio}} = 5 \text{ kg/L}$ , uma concentração absurdamente alta.

Como será visto mais adiante (p. 256), células do fígado e do músculo armazenam carboidratos não na forma de açúcares de baixa massa molecular, como glicose ou sacarose, mas na forma de glicogênio, polímero de alta massa molecular. Isso permite que uma célula contenha maior massa de glicogênio com mínimo efeito na osmolaridade do citosol.

### RESUMO 2.1 Interações fracas em sistemas aquosos

▶ A diferença entre a eletronegatividade do H e a do O torna a água uma molécula muito polar, capaz de formar ligações de hidrogênio entre suas moléculas e com solutos. As ligações de hidrogênio são curtas, basicamente eletrostáticas e mais fracas que as ligações covalentes. A água é um bom solvente para solutos polares

(hidrofílicos), com os quais forma ligações de hidrogênio, e para solutos carregados, com os quais forma interações eletrostáticas.

- ▶ Compostos apolares (hidrofóbicos) se dissolvem fracamente em água; eles não formam ligações de hidrogênio com o solvente, e a sua presença força um ordenamento energeticamente desfavorável de moléculas de água nas suas superfícies hidrofóbicas. Para minimizar a superfície exposta à água, os compostos apolares como os lipídeos formam agregados (micelas) nos quais as porções hidrofóbicas são sequestradas no seu interior, associando-se por meio de interações hidrofóbicas, e somente a parte mais polar interage com a água.
- ▶ Interações fracas e não covalentes, em grande número, influenciam decisivamente o enovelamento de macromoléculas como proteínas e ácidos nucleicos. As conformações mais estáveis são aquelas nas quais as ligações de hidrogênio são maximizadas dentro da molécula e entre a molécula e o solvente, e nas quais as partes hidrofóbicas se agregam no interior das moléculas, longe do solvente aquoso.
- ▶ As propriedades físicas das soluções aquosas são fortemente influenciadas pelas concentrações dos solutos. Quando dois compartimentos aquosos são separados por uma membrana semipermeável (como a membrana plasmática que separa uma célula do seu meio), a água se move através da membrana para igualar a osmolaridade nos dois compartimentos. Essa tendência da água em se mover através de uma membrana semipermeável produz a pressão osmótica.

## 2.2 Ionização da água e de ácidos e bases fracas

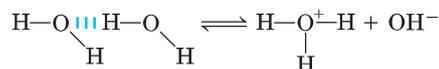
Embora muitas das propriedades de solvente da água possam ser explicadas em termos da molécula de água não carregada, o pequeno grau de ionização da água em seus íons ( $H^+$ ) e ( $OH^-$ ) deve também ser levado em consideração. Como todas as reações reversíveis, a ionização da água pode ser descrita por uma constante de equilíbrio. Quando ácidos fracos são dissolvidos na água, eles contribuem com um  $H^+$  por ionização; bases fracas consomem um  $H^+$  se tornando protonadas. Esses processos também são governados por constantes de equilíbrio. A concentração total dos íons hidrogênio a partir de todas as fontes é experimentalmente mensurável, sendo expressa como o pH da solução. Para prever o estado de ionização de solutos na água, devem-se considerar as constantes de equilíbrio relevantes para cada reação de ionização. Por isso, será feita uma breve discussão sobre a ionização da água e de ácidos e bases fracas dissolvidas em água.

### A água pura é levemente ionizada

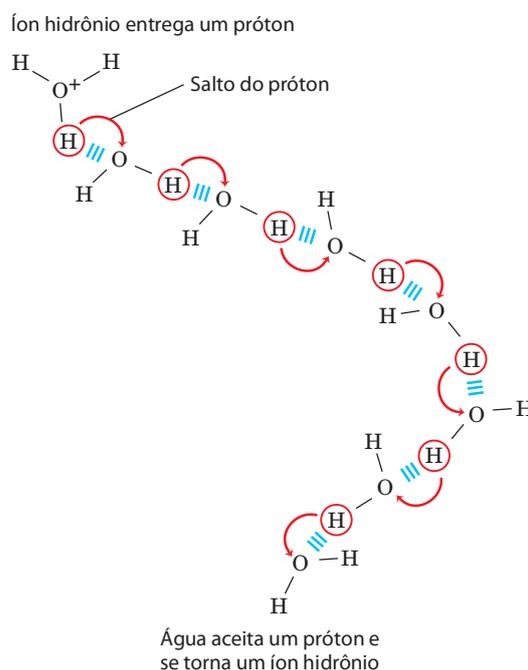
As moléculas de água têm a leve tendência de sofrer uma ionização reversível, produzindo um íon hidrogênio (próton) e um íon hidróxido, gerando o equilíbrio:



Apesar de geralmente se mostrar o produto de dissociação da água como  $H^+$ , os prótons livres não existem em solução; os íons hidrogênio formados em água são imediatamente hidratados para formar **íons hidrônio** ( $H_3O^+$ ). As ligações de hidrogênio entre as moléculas de água fazem com que a hidratação dos prótons dissociados seja praticamente instantânea:



A ionização da água pode ser medida pela sua condutividade elétrica; a água pura carrega corrente elétrica enquanto o  $H_3O^+$  migra para o cátodo e  $OH^-$  para o ânodo. O movimento dos íons hidrônio e hidróxido no campo elétrico é extremamente rápido comparado com o de outros íons como  $Na^+$ ,  $K^+$  e  $Cl^-$ . Essa alta mobilidade iônica resulta do tipo de “salto de prótons” mostrado na **Figura 2-14**. Os prótons individuais não se movem para muito longe na solução, mas uma série de prótons salta entre as moléculas de água ligadas por hidrogênio e gera um movimento *líquido* de prótons por uma longa distância em um tempo extremamente curto. ( $OH^-$  também se move rapidamente por saltos, mas na direção oposta). Como resultado da alta mobilidade iônica do  $H^+$ , reações acidobásicas em soluções aquosas são excepcionalmente rápidas. Como observado anteriormente, o salto de pró-



**FIGURA 2-14 Salto de prótons.** Pequenos “saltos” de prótons entre uma série de moléculas de água ligadas por hidrogênio resultam em um movimento líquido extremamente rápido de um próton em uma longa distância. Como o íon hidrônio (parte de cima, à esquerda) doa um próton, uma molécula de água a certa distância (à direita, inferior) adquire um, se tornando um íon hidrônio. O salto de prótons é muito mais rápido que a difusão verdadeira e explica a mobilidade iônica incrivelmente alta dos íons  $H^+$  comparados com outros cátions monovalentes como  $Na^+$  e  $K^+$ .

tons muito provavelmente exerce uma função nas reações biológicas de transferência de prótons (Figura 2-10; ver também Figura 19-69b).

Desde que a ionização reversível é crucial para o papel da água na função celular, deve haver meios de expressar a extensão da ionização da água em termos quantitativos. Uma breve revisão de algumas propriedades de reações químicas reversíveis mostra como isso pode ser feito.

A posição de equilíbrio de qualquer reação química é dada por sua **constante de equilíbrio**,  $K_{eq}$  (algumas vezes expressa simplesmente por  $K$ ). Para a reação geral:



a constante de equilíbrio  $K_{eq}$  pode ser definida em termos da concentração dos reagentes (A e B) e dos produtos (C e D) no equilíbrio:

$$K_{eq} = \frac{[C]_{eq}[D]_{eq}}{[A]_{eq}[B]_{eq}}$$

Estritamente falando, os termos de concentração devem ser expressos como *atividades*, ou concentrações efetivas em soluções não ideais, de cada espécie. Exceto em trabalhos muito precisos, entretanto, a constante de equilíbrio pode ser aproximada pela medida das *concentrações* no equilíbrio. Por razões além do escopo desta discussão, as constantes de equilíbrio são adimensionais. Apesar disso, o texto continuará a utilizar as unidades de concentração (M) nas expressões da constante de equilíbrio usadas nesse livro para lembrá-los de que a molaridade é a unidade de concentração usada para o cálculo de  $K_{eq}$ .

A constante de equilíbrio é fixa e característica para qualquer dada reação química em uma temperatura específica. Ela define a composição final da mistura no equilíbrio, independentemente das concentrações iniciais dos reagentes e dos produtos. Inversamente, é possível calcular a constante de equilíbrio para uma dada reação em uma dada temperatura, se forem conhecidas as concentrações de equilíbrio de todos os reagentes e produtos. Como mostrado no Capítulo 1 (p. 26), a variação de energia livre padrão ( $\Delta G^\circ$ ) é diretamente relacionada ao  $\ln K_{eq}$ .

## A ionização da água é expressa pela constante de equilíbrio

O grau de ionização da água no equilíbrio (Equação 2-1) é baixo; a 25°C somente duas entre  $10^9$  moléculas na água pura são ionizadas a cada momento. A constante de equilíbrio para a ionização reversível da água é:

$$K_{eq} = \frac{[H^+][OH^-]}{[H_2O]} \quad (2-3)$$

Na água pura a 25°C, a concentração de água é 55,5 M – gramas de  $H_2O$  em 1 L divididas pela sua massa molecular grama:  $(1.000 \text{ g/L}) / (18,015 \text{ g/mol})$  – sendo essencialmente constante em relação à concentração muito baixa de  $H^+$  e  $OH^-$ , de  $1 \times 10^{-7}$  M. Portanto, o valor de 55,5 M pode ser substituído na expressão da constante de equilíbrio (Equação 2-3), gerando:

$$K_{eq} = \frac{[H^+][OH^-]}{[55,5 \text{ M}]}$$

Rearranjando, isso se torna:

$$(55,5 \text{ M})(K_{eq}) = [H^+][OH^-] = K_w \quad (2-4)$$

onde  $K_w$  designa o produto  $(55,5 \text{ M})(K_{eq})$ , que é o **produto iônico da água** a 25°C.

O valor para o  $K_{eq}$ , determinado por medidas de condutividade elétrica da água pura, é  $1,8 \times 10^{-16}$  M a 25°C. Substituindo esse valor no  $K_{eq}$  da Equação 2-4 tem-se o valor do produto iônico da água:

$$K_w = [H^+][OH^-] = (55,5 \text{ M})(1,8 \times 10^{-16} \text{ M}) = 1,0 \times 10^{-14} \text{ M}^2$$

Assim, o produto  $[H^+][OH^-]$  em solução aquosa a 25°C é sempre igual a  $1 \times 10^{-14} \text{ M}^2$ . Quando existem concentrações iguais de  $H^+$  e de  $OH^-$ , como na água pura, diz-se que a solução está em **pH neutro**. Nesse pH, a concentração de  $H^+$  e de  $OH^-$  pode ser calculada a partir do produto iônico da água como se segue:

$$K_w = [H^+][OH^-] = [H^+]^2 = [OH^-]^2$$

Resolvendo para  $[H^+]$  tem-se:

$$[H^+] = \sqrt{K_w} = \sqrt{1 \times 10^{-14} \text{ M}^2}$$

$$[H^+] = [OH^-] = 10^{-7} \text{ M}$$

Como o produto iônico da água é constante, quando  $[H^+]$  é maior que  $1 \times 10^{-7}$  M, a concentração de  $[OH^-]$  deve ser menor que  $1 \times 10^{-7}$  M, e vice-versa. Quando a concentração de  $[H^+]$  é muito alta, como na solução de ácido clorídrico, a concentração de  $[OH^-]$  deve ser bem baixa. A partir do produto iônico da água, pode-se calcular  $[H^+]$  se for conhecida a concentração de  $[OH^-]$ , e vice-versa.

### PROBLEMA RESOLVIDO 2-3 Cálculo de $[H^+]$

Qual é a concentração de  $H^+$  em uma solução de 0,1 M de NaOH?

**Solução:** Começa-se com a equação do produto iônico da água:

$$K_w = [H^+][OH^-]$$

Com  $[OH^-] = 0,1 \text{ M}$ , resolvendo para a  $[H^+]$  tem-se:

$$[H^+] = \frac{K_w}{[OH^-]} = \frac{1 \times 10^{-14} \text{ M}^2}{0,1 \text{ M}} = \frac{10^{-14} \text{ M}^2}{10^{-1} \text{ M}} = 10^{-13} \text{ M}$$

### PROBLEMA RESOLVIDO 2-4 Cálculo de $[OH^-]$

Qual é a concentração de  $OH^-$  em uma solução com uma concentração de  $H^+$  de  $1,3 \times 10^{-4}$  M?

**Solução:** Começa-se com a equação do produto iônico da água:

$$K_w = [H^+][OH^-]$$

Com  $[H^+] = 1,3 \times 10^{-4} \text{ M}$ , resolvendo para a  $[OH^-]$  tem-se:

$$[OH^-] = \frac{K_w}{[H^+]} = \frac{1 \times 10^{-14} \text{ M}^2}{0,00013 \text{ M}} = \frac{10^{-14} \text{ M}^2}{1,3 \times 10^{-4} \text{ M}} = 7,7 \times 10^{-11} \text{ M}$$

Em todos os cálculos certifique-se de arredondar a sua resposta para o número correto de algarismos significativos, como acima.

### A escala de pH indica as concentrações de $H^+$ e $OH^-$

O produto iônico da água,  $K_w$ , é a base para a **escala de pH** (Tabela 2-6). É um meio conveniente de designar a concentração de  $H^+$  (e, portanto, de  $OH^-$ ) em qualquer solução aquosa no intervalo de  $1,0 \text{ M } H^+$  e  $1,0 \text{ M } OH^-$ . O termo **pH** é definido pela expressão

$$pH = \log \frac{1}{[H^+]} = -\log [H^+]$$

O símbolo p denota “logaritmo negativo de”. Para uma solução neutra a  $25^\circ\text{C}$ , na qual a concentração de íons hidrogênio é exatamente  $1,0 \times 10^{-7} \text{ M}$ , o pH pode ser calculado como se segue:

$$pH = \log \frac{1}{1,0 \times 10^{-7}} = 7,0$$

Observe que a concentração de  $H^+$  deve ser expressa em termos molares (M).

O valor de 7 para o pH de uma solução neutra não é um número escolhido arbitrariamente, sendo derivado do valor absoluto do produto iônico da água a  $25^\circ\text{C}$ , que, por uma

**TABELA 2-6** A escala de pH

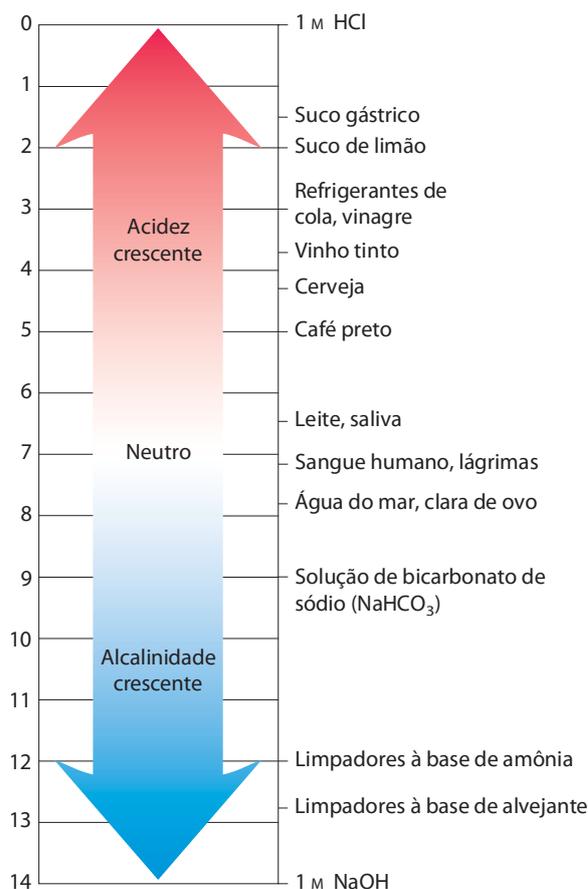
$[H^+]$ (M)	pH	$[OH^-]$ (M)	pOH*
$10^0$ (1)	0	$10^{-14}$	14
$10^{-1}$	1	$10^{-13}$	13
$10^{-2}$	2	$10^{-12}$	12
$10^{-3}$	3	$10^{-11}$	11
$10^{-4}$	4	$10^{-10}$	10
$10^{-5}$	5	$10^{-9}$	9
$10^{-6}$	6	$10^{-8}$	8
$10^{-7}$	7	$10^{-7}$	7
$10^{-8}$	8	$10^{-6}$	6
$10^{-9}$	9	$10^{-5}$	5
$10^{-10}$	10	$10^{-4}$	4
$10^{-11}$	11	$10^{-3}$	3
$10^{-12}$	12	$10^{-2}$	2
$10^{-13}$	13	$10^{-1}$	1
$10^{-14}$	14	$10^0$ (1)	0

\* A expressão pOH é algumas vezes usada para descrever a alcalinidade, ou concentração, de  $OH^-$  de uma solução; o pOH é definido pela expressão  $pOH = -\log [OH^-]$ , que é análoga à expressão para o pH. Observe que em todos os casos,  $pH + pOH = 14$ .

coincidência conveniente, é um valor inteiro. Soluções com pH maior que 7 são alcalinas ou básicas; a concentração de  $OH^-$  é maior que a de  $H^+$ . Inversamente, soluções tendo pH menor que 7 são ácidas.

Lembre-se que a escala de pH é logarítmica, e não aritmética. Se duas soluções diferem em pH por uma (1) unidade, isso significa que uma solução tem dez vezes mais a concentração de íons  $H^+$  que a outra, mas isso não indica a magnitude absoluta da diferença. A **Figura 2-15** fornece os valores de pH de alguns fluidos aquosos. Um refrigerante de cola (pH 3,0) ou um vinho tinto (pH 3,7) têm uma concentração de íons  $H^+$  de aproximadamente 10.000 vezes a do sangue (pH 7,4).

O pH de uma solução aquosa pode ser medido por aproximação usando vários tipos de indicadores coloridos, incluindo tornassol, fenolftaleína e vermelho de fenol. Essas substâncias passam por uma mudança de cor quando um próton se dissocia da molécula. Determinações precisas do pH em laboratórios químicos ou clínicos são feitas com um eletrodo de vidro que é seletivamente sensível à concentração dos íons  $H^+$  mas insensível à concentração de  $Na^+$ ,  $K^+$  e outros cátions. Em um pH-metro, o sinal do eletrodo de vidro colocado em uma solução de teste é amplificado e comparado com o sinal gerado por uma solução de pH conhecido.



**FIGURA 2-15** O pH de alguns fluidos aquosos.

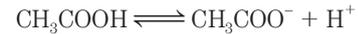
 A medida do pH é um dos procedimentos mais importantes e usados com mais frequência na bioquímica. O pH afeta a estrutura e a atividade de macromoléculas biológicas; por exemplo, a atividade catalítica das enzimas é extremamente dependente do pH (ver Figura 2-22). As medidas do pH do sangue e da urina são comumente usadas em diagnóstico médico. O pH do plasma sanguíneo das pessoas com diabetes grave e não controlado é comumente abaixo do valor normal de 7,4; essa condição é chamada de **acidose** (descrita com maior detalhes a seguir). Em algumas outras doenças, o pH sanguíneo é mais alto que o normal, uma condição conhecida como **alcalose**. A acidose ou a alcalose extremas podem ameaçar a vida. ■

### Ácidos e bases fracas têm constantes de dissociação ácidas características

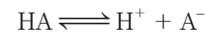
Os ácidos clorídrico, sulfúrico e nítrico, comumente chamados de ácidos fortes, são completamente ionizados em soluções aquosas diluídas; as bases fortes NaOH e KOH também são completamente ionizadas. O que mais interessa aos bioquímicos é o comportamento de ácidos e bases não completamente ionizados quando dissolvidos em água. Eles estão presentes em sistemas biológicos e desempenham papéis importantes no metabolismo e na sua regulação. O compor-

tamento de soluções aquosas de ácidos e bases fracas será mais bem compreendido definindo primeiramente alguns termos.

Os ácidos podem ser definidos como doadores de prótons e as bases comoceptoras de prótons. Quando um doador de prótons como o ácido acético (CH<sub>3</sub>COOH) perde um próton, ele se torna o correspondente receptor de prótons, nesse caso o ânion acetato (CH<sub>3</sub>COO<sup>-</sup>). Um doador de prótons e seu correspondente receptor de prótons constituem um **par conjugado ácido-base** (Figura 2-16), conforme a reação reversível:

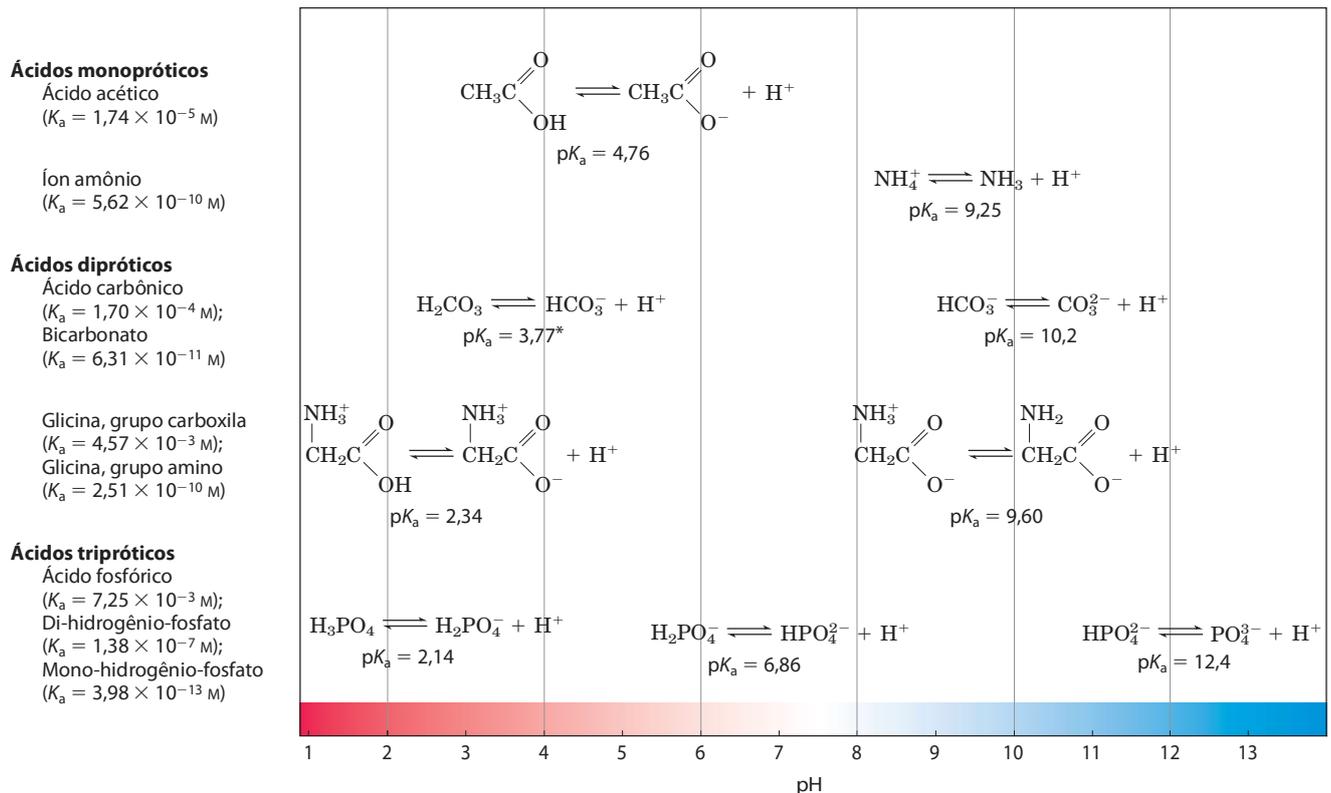


Cada ácido tem uma tendência característica de perder seu próton em uma solução aquosa, e quanto mais forte for o ácido, maior a tendência de perder seu próton. A tendência de qualquer ácido (HA) de perder um próton e formar sua base conjugada (A<sup>-</sup>) é definida pela constante de equilíbrio (K<sub>eq</sub>) para a reação reversível:



para a qual

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



**FIGURA 2-16** Pares conjugados ácido-base consistem em um doador de prótons e um receptor de prótons. Alguns compostos como o ácido acético e íons amônio são monoprotônicos; eles só podem doar um próton. Outros são diprotônicos (ácido carbônico e glicina) ou triprotônicos (ácido fosfórico). As reações de dissociação de cada par são mostradas onde elas ocorrem

ao longo de um gradiente de pH. A constante de equilíbrio ou dissociação (K<sub>a</sub>) e seu logaritmo negativo, o pK<sub>a</sub>, são mostrados para cada reação. \*Consulte a p. 67 para uma explicação sobre as aparentes discrepâncias dos valores de pK<sub>a</sub> do ácido carbônico (H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>).

As constantes de equilíbrio para as reações de ionização são comumente chamadas de **constantes de ionização** ou **constantes de dissociação ácidas**, frequentemente designadas por  $K_a$ . As constantes de dissociação de alguns ácidos são fornecidas na Figura 2-16. Ácidos mais fortes, como os ácidos fosfórico e carbônico, têm constantes de ionização maiores; ácidos mais fracos, como o fosfato mono-hidrogenado ( $\text{HPO}_4^{2-}$ ), têm constantes de ionização menores.

Também presentes na Figura 2-16 estão os valores de  $\text{p}K_a$ , que é análogo ao pH e é definido pela equação

$$\text{p}K_a = \log \frac{1}{K_a} = -\log K_a$$

Quanto mais forte a tendência de dissociar um próton, mais forte será o ácido e mais baixo será o seu  $\text{p}K_a$ . Como será visto agora, o  $\text{p}K_a$  de qualquer ácido fraco pode ser determinado facilmente.

### As curvas de titulação revelam o $\text{p}K_a$ de ácidos fracos

A titulação é usada para determinar a quantidade de um ácido em certa solução. Um dado volume do ácido é titulado com uma solução de base forte, geralmente hidróxido de sódio (NaOH), de concentração conhecida. O NaOH é adicionado em pequenos incrementos até o ácido ser consumido (neutralizado), como determinado com um indicador ou um pH-metro. A concentração do ácido na solução original pode ser calculada a partir do volume e da concentração de NaOH adicionado. A quantidade de ácido e base na titulação são comumente expressas em termo de equivalentes, onde um equivalente é a quantidade de substância que irá reagir com, ou suprir, um mol de íons de hidrogênio em uma reação ácido-base.

Uma curva de pH contra a quantidade de NaOH adicionada (uma **curva de titulação**) revela o  $\text{p}K_a$  do ácido fraco. Considere a titulação de uma solução 0,1 M de ácido acético com 0,1 M de NaOH a 25°C (Figura 2-17). Duas reações reversíveis de equilíbrio estão envolvidas no processo (aqui, por simplicidade, o ácido acético será designado por HAc):



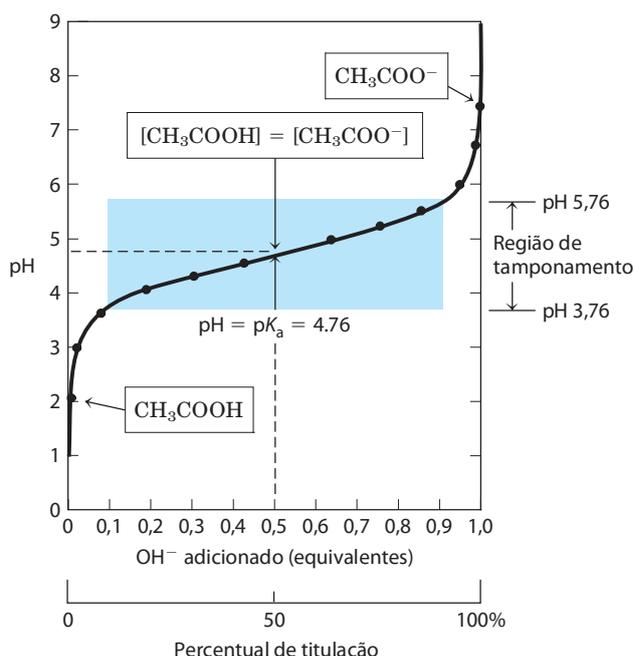
O equilíbrio deve ocorrer simultaneamente, obedecendo às características das constantes de equilíbrio, que são, respectivamente,

$$K_w = [\text{H}^+][\text{OH}^-] = 1 \times 10^{-14} \text{ M}^2 \quad (2-7)$$

$$K_a = \frac{[\text{H}^+][\text{Ac}^-]}{[\text{HAc}]} = 1,74 \times 10^{-5} \text{ M} \quad (2-8)$$

No início da titulação, antes da adição de NaOH, o ácido acético já encontra-se parcialmente ionizado, em um valor que pode ser calculado a partir de sua constante de ionização (Equação 2-8).

A medida que NaOH for sendo gradualmente introduzido, o íon  $\text{OH}^-$  adicionado se combina com os íons livres  $\text{H}^+$  na solução para formar  $\text{H}_2\text{O}$ , em uma quantidade que satisfaz a relação de equilíbrio da Equação 2-7. Como os íons  $\text{H}^+$  são removidos, o HAc se dissocia um pouco mais

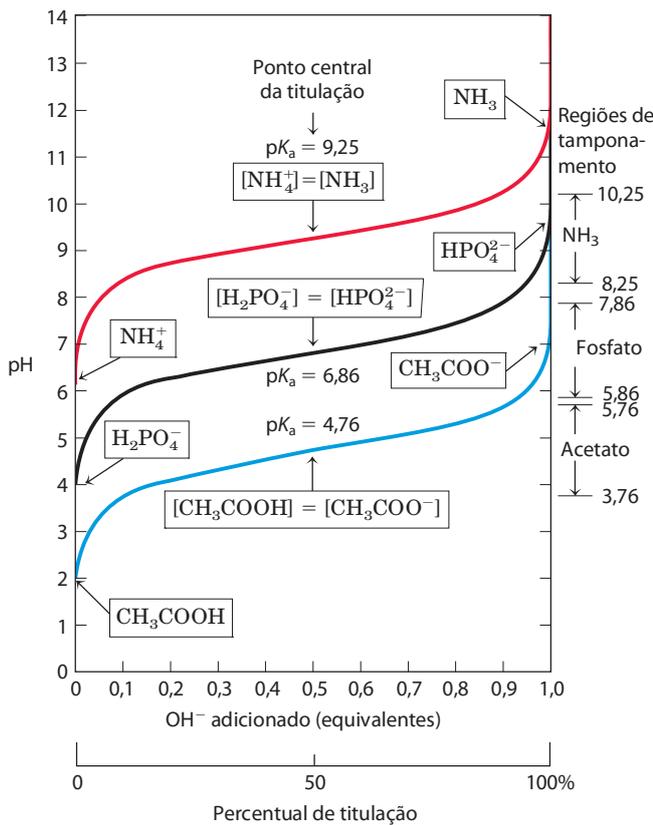


**FIGURA 2-17** A curva de titulação do ácido acético. Depois da adição de cada incremento de NaOH à solução de ácido acético, o pH da mistura é medido. Esse valor é colocado em um gráfico em função da quantidade de NaOH adicionada, expresso como a fração da concentração total requerida para converter todo o ácido acético ( $\text{CH}_3\text{COOH}$ ) na sua forma desprotonada, acetato ( $\text{CH}_3\text{COO}^-$ ). Os pontos então obtidos geram a curva de titulação. Nos retângulos estão mostradas as formas iônicas predominantes nos pontos designados. No ponto central da titulação, as concentrações de doadores de prótons e aceptores de prótons são iguais, e o pH é numericamente igual ao  $\text{p}K_a$ . A zona sombreada é a região útil do poder tamponante, geralmente entre 10 e 90% da titulação de um ácido fraco.

para satisfazer sua própria constante de equilíbrio (Equação 2-8). A titulação prossegue de forma que uma maior quantidade de HAc ioniza, formando  $\text{Ac}^-$ , na medida em que o NaOH é adicionado. No ponto central da titulação no qual exatos 0,5 equivalentes de NaOH foram adicionados por equivalente do ácido, metade do ácido acético original se dissociou, de forma que a concentração de doadores de prótons [HAc] agora é igual à do receptor de prótons [ $\text{Ac}^-$ ]. Nesse ponto central, uma relação muito importante é estabelecida: o pH da solução equimolar de ácido acético e de acetato é exatamente igual ao  $\text{p}K_a$  do ácido acético ( $\text{p}K_a = 4,76$ ; Figuras 2-16, 2-17). A base para essa relação, que é válida para todos os ácidos fracos, ficará clara em breve.

À medida que a titulação continua pela adição de mais NaOH, o ácido acético não dissociado remanescente é convertido em acetato. O ponto final da titulação ocorre em pH próximo de 7,0: todo o ácido acético perdeu seus prótons para os íons  $\text{OH}^-$ , para formar  $\text{H}_2\text{O}$  e acetato. Por meio da titulação os dois equilíbrios (Equação 2-5, 2-6) coexistem, cada um obedecendo à sua constante de equilíbrio.

A Figura 2-18 compara as curvas de titulação de três ácidos fracos com constantes de ionização bem diferentes: ácido acético ( $\text{p}K_a = 4,76$ ); ácido fosfórico,  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$  ( $\text{p}K_a = 6,86$ ); e íon amônio,  $\text{NH}_4^+$  ( $\text{p}K_a = 9,25$ ). Embora as curvas



**FIGURA 2-18 Comparação das curvas de titulação de três ácidos fracos.** Aqui estão mostradas as curvas de titulação para  $\text{CH}_3\text{COOH}$ ,  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$  e  $\text{NH}_4^+$ . As formas iônicas predominantes nos pontos designados da titulação estão destacadas nos retângulos. As regiões da capacidade tamponante estão indicadas à esquerda. Os pares conjugados ácido-base são tampões efetivos entre aproximadamente 10 e 90% da neutralização das espécies doadoras de prótons.

de titulação desses ácidos tenham a mesma forma, elas são deslocadas ao longo do eixo do pH devido aos três ácidos possuírem diferentes forças. O ácido acético, com o maior  $K_a$  (menor  $\text{p}K_a$ ) dos três, é o mais forte dos ácidos fracos (perde seu próton mais prontamente); ele já se encontra dissociado pela metade no pH 4,76. O di-hidrogênio-fosfato perde um próton menos prontamente, estando dissociado pela metade no pH 6,86. O íon amônio é o ácido mais fraco dos três, e só se encontra dissociado pela metade no pH 9,25.

A curva de titulação de um ácido fraco mostra graficamente que um ácido fraco e seu ânion – um par conjugado ácido-base – podem agir como um tampão, conforme será descrito na próxima seção.

**RESUMO 2.2 Ionização da água e de ácidos e bases fracas**

- ▶ A água pura se ioniza levemente, formando número igual de íons hidrogênio (íons hidrônio,  $\text{H}_3\text{O}^+$ ) e íons hidróxido. A extensão da ionização é descrita pela constante de equilíbrio,  $K_{\text{eq}} = \frac{[\text{H}^+][\text{OH}^-]}{[\text{H}_2\text{O}]}$ , da qual o produto iônico da água,  $K_w$ , é obtido. A 25°C,  $K_w = [\text{H}^+][\text{OH}^-] = (55,5 \text{ M})(K_{\text{eq}}) = 10^{-14} \text{ M}^2$ .

▶ O pH de uma solução aquosa reflete, em escala logarítmica, a concentração de íons hidrogênio:

$$\text{pH} = \log \frac{1}{[\text{H}^+]} = -\log [\text{H}^+].$$

- ▶ Quanto maior a acidez de uma solução, mais baixo é o pH. Ácidos fracos se ionizam parcialmente para liberar um íon hidrogênio, baixando, portanto, o pH de uma solução aquosa. Bases fracas aceitam um íon hidrogênio, aumentando o pH. A extensão desses processos é característica de cada ácido ou base fraca e é expressa como uma constante de dissociação ácida:

$$K_{\text{eq}} = \frac{[\text{H}^+][\text{A}^-]}{[\text{HA}]} = K_a.$$

- ▶ O  $\text{p}K_a$  expressa, em uma escala logarítmica, a força relativa de um ácido ou base fraca:

$$\text{p}K_a = \log \frac{1}{K_a} = -\log K_a.$$

- ▶ Quanto mais forte o ácido, menor é o seu valor de  $\text{p}K_a$ ; quanto maior a base, maior é o valor do  $\text{p}K_a$ . O  $\text{p}K_a$  pode ser determinado experimentalmente; é o pH no ponto central da curva de titulação para o ácido ou a base.

**2.3 Tamponamento contra mudanças no pH em sistemas biológicos**

Quase todos os processos biológicos são dependentes do pH; uma pequena mudança no pH produz uma grande mudança na velocidade do processo. Isso é válido não somente para as muitas reações nas quais os íons  $\text{H}^+$  são participantes diretos, mas também para aquelas reações nas quais não existe aparentemente não há participação de íons  $\text{H}^+$ . As enzimas que catalisam reações celulares, e muitas das moléculas nas quais elas agem, contêm grupos ionizáveis com valores de  $\text{p}K_a$  característicos. Os grupos amino e carboxila protonados de aminoácidos e os grupos fosfato de nucleotídeos, por exemplo, agem como ácidos fracos; o seu estado iônico é determinado pelo pH do meio circundante. (Quando um grupo ionizável é capturado no meio de uma proteína, longe do solvente aquoso, seu  $\text{p}K_a$ , ou o  $\text{p}K_a$  aparente, pode ser significativamente diferente do seu pH na água.) Como observado anteriormente, as interações iônicas estão entre as forças que estabilizam a molécula da proteína e permitem que uma enzima reconheça e se ligue ao seu substrato.

Células e organismos mantêm um pH citosólico específico e constante, em geral perto de pH 7, mantendo biomoléculas em seu estado iônico otimizado. Em organismos multicelulares, o pH dos fluidos extracelulares também é rigorosamente regulado. A constância do pH é atingida principalmente por tampões biológicos: misturas de ácidos fracos e suas bases conjugadas.

## Tampões são misturas de ácidos fracos e suas bases conjugadas

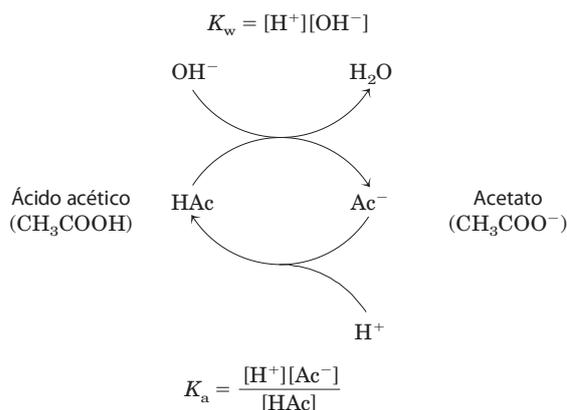
**Tampões** são sistemas aquosos que tendem a resistir a mudanças de pH quando pequenas quantidades de ácido ( $H^+$ ) ou base ( $OH^-$ ) são adicionadas. Um sistema tampão consiste em um ácido fraco (o doador de prótons) e sua base conjugada (o receptor de prótons). Como um exemplo, uma mistura de concentrações iguais de ácido acético e íons acetato, encontradas no ponto central da titulação na Figura 2-17, é um sistema tampão. Observe que a curva de titulação do ácido acético tem uma zona relativamente plana que se estende por cerca de uma unidade de pH em ambos os lados do seu pH do ponto central de 4,76. Nessa zona, uma dada quantidade de  $H^+$  ou  $OH^-$  adicionada ao sistema tem muito menos efeito no pH que a mesma quantidade adicionada fora da zona. Essa zona relativamente plana é a **região de tamponamento** do par tampão ácido acético/acetato. No ponto central da região de tamponamento, no qual a concentração do doador de prótons (ácido acético) é exatamente igual à do receptor de prótons (acetato), a força de tamponamento do sistema é máxima; isto é, seu pH muda menos pela adição de  $H^+$  ou  $OH^-$ . O pH nesse ponto na curva de titulação do ácido acético é igual ao seu  $pK_a$ . O pH do sistema tampão acetato muda levemente quando uma pequena quantidade de  $H^+$  ou  $OH^-$  é adicionada, mas essa mudança é muito pequena comparada com a mudança de pH que resultaria se a mesma quantidade de  $H^+$  ou  $OH^-$  fosse adicionado à água pura ou a uma solução salina de um ácido forte e de uma base forte, como NaCl, que não tem poder tamponante.

O tamponamento resulta do equilíbrio entre duas reações reversíveis ocorrendo em uma solução de concentrações quase iguais de doador de prótons e de seu receptor de prótons conjugado. A **Figura 2-19** explica como um sistema tampão funciona. Sempre que  $H^+$  ou  $OH^-$  é adicionado em um tampão, o resultado é uma pequena mudança na razão das concentrações relativas dos ácidos fracos e seus ânions e, portanto, uma pequena mudança no pH. O decréscimo na concentração de um componente do sistema é equilibrado exatamente pelo aumento do outro. A soma dos componentes do tampão não muda, somente a sua razão.

Cada par conjugado ácido-base tem uma zona de pH característica na qual é um tampão efetivo (Figura 2-18). O par  $H_2PO_4^-/HPO_4^{2-}$  tem um  $pK_a$  de 6,86 e, portanto, pode servir como um sistema tampão efetivo entre os pHs 5,9 e 7,9; o par  $NH_4^+/NH_3$ , com um  $pK_a$  de 9,25, pode agir como um tampão em um intervalo de pH aproximado entre 8,3 e 10,3.

## A equação de Henderson-Hasselbalch relaciona o pH, o $pK_a$ e a concentração do tampão

As curvas de titulação do ácido acético,  $H_2PO_4^-$  e  $NH_4^+$  (Figura 2-18) têm formas quase idênticas, sugerindo que essas curvas refletem uma lei ou relação fundamental. De fato esse é o caso. A forma da curva de titulação de qualquer ácido fraco é descrita pela equação de Henderson-Hasselbalch, que é importante para o entendimento das ações do tampão e do equilíbrio acidobásico no sangue e nos tecidos dos vertebrados. Essa equação é simplesmente uma forma útil de



**FIGURA 2-19** O par ácido acético/acetato como sistema tampão. O sistema é capaz de absorver tanto  $H^+$  quanto  $OH^-$  por meio da reversibilidade da reação de dissociação do ácido acético. O doador de prótons, ácido acético (HAc), contém uma reserva de  $H^+$ , que podem ser liberados para neutralizar uma adição de  $OH^-$  ao sistema, formando  $H_2O$ . Isso acontece devido ao produto  $[H^+][OH^-]$  exceder temporariamente o  $K_w$  ( $1 \times 10^{-14} M^2$ ). O equilíbrio rapidamente se ajusta para restaurar o produto a  $1 \times 10^{-14} M^2$  (a  $25^\circ C$ ), reduzindo temporariamente a concentração de  $H^+$ . Agora o quociente  $[H^+][Ac^-]/[HAc]$  é menor que  $K_a$ , então HAc se dissocia ainda mais para restaurar o equilíbrio. Similarmente, a base conjugada  $Ac^-$  pode reagir com íons  $H^+$  adicionados ao sistema; novamente, as duas reações de ionização simultaneamente chegam ao equilíbrio. Portanto, o par conjugado ácido-base, como o ácido acético e o íon acetato, tende a resistir a mudanças no pH quando pequenas quantidades de ácido ou base são adicionadas. A ação tamponante é simplesmente a consequência de duas reações reversíveis acontecendo simultaneamente e atingindo os seus pontos de equilíbrio como determinado pelas suas constantes de equilíbrio,  $K_w$  e  $K_a$ .

reescrever a expressão para a constante de ionização de um ácido. Para a ionização de um ácido fraco HA, a equação de Henderson-Hasselbalch pode ser deduzida como se segue:

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

Primeiramente resolver para  $[H^+]$ :

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

Usar o logaritmo negativo em ambos os lados da equação:

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

Substituir o pH por  $-\log [H^+]$  e o  $pK_a$  por  $-\log K_a$ :

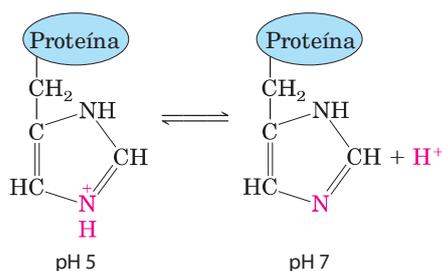
$$pH = pK_a - \log \frac{[HA]}{[A^-]}$$

Agora inverter  $-\log [HA]/[A^-]$ , o que envolve a mudança do sinal, para obter a **equação de Henderson-Hasselbalch**:

$$pH = pK_a + \log \frac{[A^-]}{[HA]} \quad (2-9)$$

Essa equação é válida para as curvas de titulação de todos os ácidos fracos e permite deduzir algumas relações quantitativas importantes. Por exemplo, mostra por que o  $pK_a$  de um ácido fraco é igual ao pH de uma solução no ponto central da titulação. Nesse ponto,  $[HA] = [A^-]$ , e

$$pH = pK_a + \log 1 = pK_a + 0 = pK_a$$



**FIGURA 2-20 Ionização da histidina.** O aminoácido histidina, um componente das proteínas, é um ácido fraco. O  $pK_a$  do nitrogênio protonado da cadeia lateral é 6,0.

A equação de Henderson-Hasselbalch também permite (1) calcular o  $pK_a$ , dado o pH e a razão molar do doador e do receptor de prótons; (2) calcular o pH, dado o  $pK_a$  e a razão molar do doador e do receptor de prótons; e (3) calcular a razão molar entre doador e receptor de prótons, dados o pH e o  $pK_a$ .

### Ácidos ou bases fracas tamponam células e tecidos contra as mudanças de pH

Os fluidos intracelulares ou extracelulares de organismos multicelulares têm como característica um pH quase constante. A primeira linha de defesa dos organismos contra mudanças internas de pH é proporcionada por sistemas tampão. O citoplasma da grande maioria das células contém altas concentrações de proteínas e essas proteínas contêm muitos aminoácidos com grupos funcionais que são ácidos fracos ou bases fracas. Por exemplo, a cadeia lateral da histidina (**Figura 2-20**) tem um  $pK_a$  de 6,0 e, por isso, pode existir tanto nas formas protonadas quanto nas desprotonadas próximo ao pH neutro. Proteínas contendo resíduos de histidina, portanto, são tampões efetivos próximo ao pH neutro.

#### PROBLEMA RESOLVIDO 2-5 Ionização da histidina

Calcule a fração de histidina que tem a cadeia lateral imidazólica protonada em pH de 7,3. Os valores de  $pK_a$  para a histidina são  $pK_1 = 1,8$ ,  $pK_2$  (imidazol) = 6,0 e  $pK_3 = 9,2$  (ver Figura 3-12b).

**Solução:** Os três grupos ionizáveis na histidina tem valores de  $pK_a$  suficientemente diferentes, de forma que o primeiro ( $-\text{COOH}$ ) é completamente ionizado antes do segundo (imidazol protonado) começar a dissociar um próton, e o segundo ioniza completamente antes do terceiro ( $-\text{NH}_3^+$ ) começar a dissociar seu próton. (Com a equação de Henderson-Hasselbalch, é possível facilmente mostrar que um ácido fraco passa de 1% ionizado em 2 unidades de pH abaixo de seu  $pK_a$  para 99% ionizado em 2 unidades de pH acima de seu  $pK_a$ ; ver também Figura 3-12b.) No pH 7,3, o grupo carboxila da histidina está inteiramente desprotonado ( $-\text{COO}^-$ ) e o grupo  $\alpha$ -amino está completamente protonado. Supõe-se que, no pH 7,3, o único grupo que está parcialmente dissociado é o grupo imidazólico que pode estar protonado (abreviado como  $\text{HisH}^+$ ) ou não protonado (His).

Aplicando a equação de Henderson-Hasselbalch:

$$\text{pH} = \text{p}K_a + \log \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]}$$

Substituindo  $pK_2 = 6,0$  e  $\text{pH} = 7,3$ :

$$7,3 = 6,0 + \log \frac{[\text{His}]}{[\text{HisH}^+]}$$

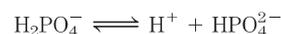
$$1,3 = \log \frac{[\text{His}]}{[\text{HisH}^+]}$$

$$\text{antilog } 1,3 = \frac{[\text{His}]}{[\text{HisH}^+]} = 2,0 \times 10^1$$

Isso dá a razão do [His] para  $[\text{HisH}^+]$  (20 para 1 nesse caso). É necessário converter a fração da histidina que está na forma desprotonada His no pH 7,3. Essa fração é 20/21 (20 partes de His para cada 1 parte de  $\text{HisH}^+$ , em um total de 21 partes de histidina em qualquer forma), ou cerca de 95,2%; o resto (100% menos 95,2%) é protonado – aproximadamente 5%.

Nucleotídeos como ATP, assim como muitos metabólitos de baixa massa molecular, contêm grupos ionizáveis que podem contribuir para o poder tampão do citoplasma. Algumas organelas altamente especializadas e compartimentos extracelulares apresentam altas concentrações de compostos que contribuem para a capacidade de tamponamento: ácidos orgânicos tamponam os vacúolos das células das plantas; amônia tampona a urina.

Dois tampões biológicos especialmente importantes são o sistema fosfato e o bicarbonato. O tampão fosfato, que age no citoplasma de todas as células, consiste em  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$  como doador de prótons e  $\text{HPO}_4^{2-}$  como receptor de prótons:



O sistema tampão fosfato é mais efetivo em um pH perto de seu  $pK_a$  de 6,86 (Figuras 2-16, 2-18) e, portanto, tende a resistir a mudanças de pH em um intervalo de 5,9 e 7,9. Esse é, então, um tampão efetivo em fluidos biológicos; em mamíferos, por exemplo, fluidos extracelulares e a maioria dos compartimentos citoplasmáticos têm pH no intervalo de 6,9 a 7,4.

#### PROBLEMA RESOLVIDO 2-6 Tampões fosfato

**(a)** Qual é o pH de uma mistura de 0,042 M de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  e 0,058 M de  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ?

**Solução:** utiliza-se a equação de Henderson-Hasselbalch, expressa aqui como:

$$\text{pH} = \text{p}K_a + \log \frac{[\text{base conjugada}]}{[\text{ácido}]}$$

Nesse caso, o ácido (a espécie que doa prótons) é  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ , e a base conjugada (a espécie que ganha um próton) é  $\text{HPO}_4^{2-}$ . Substituindo as concentrações dadas de ácido e base conjugada e o  $pK_a$  (6,86):

$$\text{pH} = 6,86 + \log \frac{0,058}{0,042} = 6,86 + 0,14 = 7,0$$

É possível verificar aproximadamente esse resultado. Quando está presente mais base conjugada que ácido, o ácido está mais que 50% titulado e, portanto, o pH está acima do  $pK_a$  (6,86), onde o ácido está exatamente 50% titulado.

**(b)** Se 1,0 mL de solução NaOH 10 M é adicionado em um litro de tampão preparado como em (a), de quanto será a alteração do pH?

**Solução:** Um litro do tampão contém 0,042 mols de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ . A adição de 1,0 mL de solução NaOH 10 M (0,010 mol) poderia titular uma quantidade equivalente (0,010 mol) de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  para  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ , resultando em 0,032 mol de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  e 0,068 mol de  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ . O novo pH é:

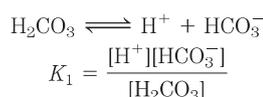
$$\begin{aligned} \text{pH} &= pK_a + \log \frac{[\text{HPO}_4^{2-}]}{[\text{H}_2\text{PO}_4^-]} \\ &= 6,86 + \log \frac{0,068}{0,032} = 6,86 + 0,33 = 7,2 \end{aligned}$$

**(c)** Se 1,0 mL de solução NaOH 10 M é adicionado em um litro de água pura em pH 7,0, qual será o pH final? Compare esse resultado com a resposta encontrada em (b).

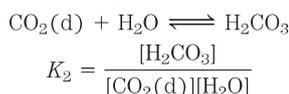
**Solução:** O NaOH se dissocia completamente em  $\text{Na}^+$  e  $\text{OH}^-$ , gerando uma concentração de  $[\text{OH}^-]$  de 0,010 mol/L =  $1 \times 10^{-2}$  M. O pOH é o logaritmo negativo de  $[\text{OH}^-]$ , logo, pOH = 2,0. Dado que em todas as soluções  $\text{pH} + \text{pOH} = 14$ , o pH da solução é 12.

Assim, uma quantidade de NaOH que aumenta o pH da água de 7 para 12 aumenta o pH de solução tamponada, como em (b), de 7,0 para 7,2. Tal é o poder do tamponamento!

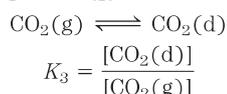
O plasma sanguíneo é tamponado em parte pelo sistema tampão do bicarbonato, consistindo em ácido carbônico ( $\text{H}_2\text{CO}_3$ ) como doador de prótons e bicarbonato ( $\text{HCO}_3^-$ ) como receptor de prótons ( $K_1$  é a primeira de várias constantes de equilíbrio no sistema de tamponamento do bicarbonato):



Esse sistema tampão é mais complexo que outros pares ácido-base conjugados porque um de seus componentes, ácido carbônico ( $\text{H}_2\text{CO}_3$ ), é formado a partir de dióxido de carbono dissolvido (d) e água, em uma reação reversível:



O dióxido de carbono é um gás sob condições normais, e  $\text{CO}_2$  dissolvido em uma solução aquosa está em equilíbrio com o  $\text{CO}_2$  em fase gasosa (g):



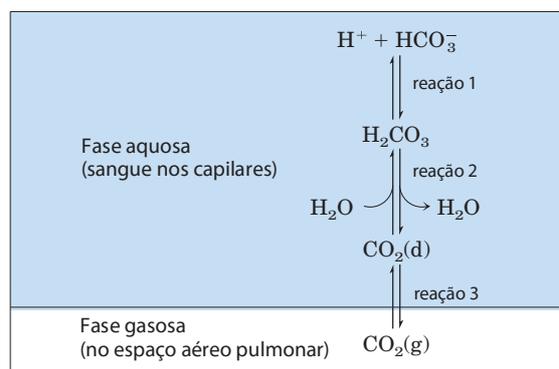
O pH de uma solução tampão de bicarbonato depende da concentração de  $\text{H}_2\text{CO}_3$  e  $\text{HCO}_3^-$ , os componentes doador

e receptor de prótons. A concentração de  $\text{H}_2\text{CO}_3$  por sua vez depende da concentração de  $\text{CO}_2$  na fase gasosa, ou da **pressão parcial** de  $\text{CO}_2$ , designada por  $p\text{CO}_2$ . Portanto, o pH de um tampão de bicarbonato exposto a uma fase gasosa é determinado pela concentração de  $\text{HCO}_3^-$  na fase aquosa e pela  $p\text{CO}_2$  na fase gasosa.

 A solução tampão de bicarbonato é um tampão fisiológico efetivo em pH próximo de 7,4, porque o  $\text{H}_2\text{CO}_3$  do plasma sanguíneo está em equilíbrio com uma grande capacidade de reserva de  $\text{CO}_2$  (g) no ar contido nos pulmões. Como observado anteriormente, esse sistema de tamponamento envolve três equilíbrios reversíveis, nesse caso entre o  $\text{CO}_2$  gasoso nos pulmões e o bicarbonato ( $\text{HCO}_3^-$ ) no plasma sanguíneo (**Figura 2-21**).

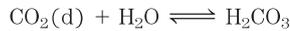
O sangue pode recolher  $\text{H}^+$  do ácido láctico produzido no tecido muscular durante um exercício vigoroso. Alternativamente, ele pode perder  $\text{H}^+$ , na protonação do  $\text{NH}_3$  produzido durante o catabolismo das proteínas. Quando  $\text{H}^+$  é adicionado ao sangue à medida que passa pelos tecidos, a reação 1 da Figura 2-21 caminha para um novo equilíbrio, no qual a  $[\text{H}_2\text{CO}_3]$  aumenta. Isso, por sua vez, aumenta a  $[\text{CO}_2(\text{d})]$  no sangue (reação 2), aumentando assim a pressão parcial de  $\text{CO}_2(\text{g})$  no ar dos pulmões (reação 3); o  $\text{CO}_2$  excedente é exalado. Inversamente, quando  $\text{H}^+$  é perdido do sangue, a situação oposta ocorre: mais  $\text{H}_2\text{CO}_3$  é dissociado em  $\text{H}^+$  e  $\text{HCO}_3^-$  e, portanto, mais  $\text{CO}_2$  dos pulmões se dissolve dentro do plasma. A taxa de respiração – que é a taxa de inalação ou exalação – pode ajustar rapidamente esses equilíbrios para manter o pH sanguíneo relativamente constante. A taxa de respiração é controlada pelo tronco encefálico, no qual a detecção de aumento de  $p\text{CO}_2$  sanguíneo ou de diminuição do pH sanguíneo aciona uma respiração mais profunda e mais frequente.

No pH do plasma sanguíneo (7,4) muito pouco de  $\text{H}_2\text{CO}_3$  está presente em comparação com  $\text{HCO}_3^-$ , e a adição de uma pequena quantidade de base ( $\text{NH}_3$  ou  $\text{OH}^-$ ) poderia titular esse  $\text{H}_2\text{CO}_3$ , exaurindo a capacidade tamponante. O papel importante do  $\text{H}_2\text{CO}_3$  ( $pK_a = 3,57$  a  $37^\circ\text{C}$ ) no tamponamento



**FIGURA 2-21 O sistema tampão do bicarbonato.** O  $\text{CO}_2$  no espaço aéreo pulmonar está em equilíbrio com o tampão bicarbonato do plasma sanguíneo que circula pelos capilares pulmonares. Como a concentração de  $\text{CO}_2$  dissolvido pode ser ajustada rapidamente por mudanças na taxa de respiração, o sistema tampão bicarbonato do sangue está em estreito equilíbrio com um grande reservatório potencial de  $\text{CO}_2$ .

do plasma sanguíneo (pH ~7,4) parece inconsistente com a afirmação anterior de que um tampão é mais efetivo na escala de uma unidade de pH acima e abaixo do valor de  $pK_a$ . A explicação para esse paradoxo é o grande estoque de  $CO_2(d)$  no sangue. Seu rápido equilíbrio com  $H_2CO_3$  resulta na formação adicional de  $H_2CO_3$ :



É útil para medicina ter uma expressão simples do pH do sangue para  $CO_2$  dissolvido, a qual é comumente monitorada ao longo do tempo junto de outros gases sanguíneos. Pode-se definir uma constante,  $K_h$ , que é a constante de equilíbrio para a hidratação de  $CO_2$  para formar  $H_2CO_3$ :

$$K_h = \frac{[H_2CO_3]}{[CO_2(d)]}$$

Então, considerando o estoque de  $CO_2(d)$ , é possível expressar  $[H_2CO_3]$  como  $K_h[CO_2(d)]$ , e substituir  $[H_2CO_3]$  na equação da dissociação ácida do  $H_2CO_3$ :

$$K_a = \frac{[H^+][HCO_3^-]}{[H_2CO_3]} = \frac{[H^+][HCO_3^-]}{K_h[CO_2(d)]}$$

Agora, o equilíbrio total para a dissociação do  $H_2CO_3$  pode ser expresso nesses termos:

$$K_h K_a = K_{\text{combinado}} = \frac{[H^+][HCO_3^-]}{[CO_2(d)]}$$

É possível calcular o valor da nova constante,  $K_{\text{combinada}}$ , e o correspondente  $pK$  aparente, ou  $pK_{\text{combinado}}$  a partir dos valores determinados experimentalmente de  $K_h$  ( $3,0 \times 10^{-3} M$ ) e  $K_a$  ( $2,7 \times 10^{-4} M$ ) a  $37^\circ C$ :

$$K_{\text{combinado}} = (3,0 \times 10^{-3} M)(2,7 \times 10^{-4} M) \\ = 8,1 \times 10^{-7} M^2$$

$$pK_{\text{combinado}} = 6,1$$

Em análises clínicas, é comum se referir ao  $CO_2(d)$  como o ácido conjugado e usar o valor de 6,1 do  $pK_a$  aparente, ou combinado, para simplificar os cálculos de pH a partir da  $[CO_2(d)]$ . Nessa convenção,

$$pH = 6,1 + \log \frac{[HCO_3^-]}{(0,23 \times pCO_2)}$$

onde  $pCO_2$  é expressa em quilopascals (kPa;  $pCO_2$  tem valores de 4,6 a 6,7 kPa) e 0,23 é o coeficiente de solubilidade correspondente para o  $CO_2$  na água; portanto, o termo  $0,23 \times pCO_2 \approx 1,2$  kPa. A  $[HCO_3^-]$  plasmática normalmente é de cerca de 24 mM. ■

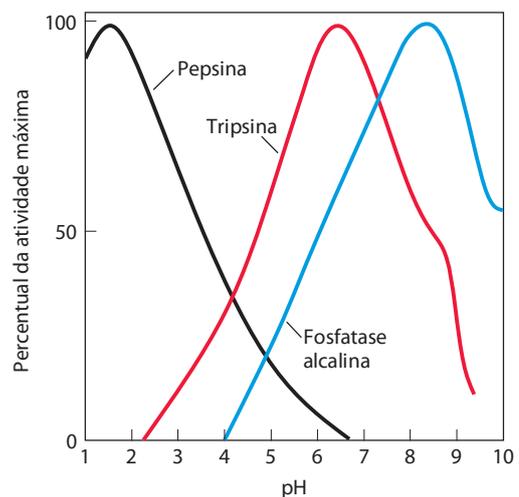
### Diabetes não tratado produz acidose que ameaça a vida

 O plasma sanguíneo humano normalmente tem um pH de 7,35 a 7,45, e muitas das enzimas que funcionam no sangue evoluíram para ter máxima atividade nesse intervalo de pH. Enzimas mostram máxima atividade catalítica em um pH característico, chamado de **pH ótimo** (Figura 2-22). Para ambos os lados desse pH ótimo, a atividade catalítica com frequência declina rapidamente. Portanto, uma pequena mudança no pH pode fazer

uma grande diferença na taxa de algumas reações cruciais catalisadas por enzimas. O controle biológico do pH das células e dos fluidos corpóreos é de importância central em todos os aspectos do metabolismo e atividades celulares, e mudanças no pH sanguíneo têm consequências fisiológicas marcantes (descritas com entusiasmo no Quadro 2-1!).

Em indivíduos com diabetes melito não tratado, a falta de insulina, ou a insensibilidade à insulina (dependendo do tipo de diabetes), interrompe a captação de glicose do sangue para dentro dos tecidos e força os tecidos a armazenar ácidos graxos como combustível principal. Devido a razões que serão descritas em detalhes posteriormente (ver Figura 24-30), a dependência dos ácidos graxos resulta no acúmulo de altas concentrações de dois ácidos carboxílicos, o ácido  $\beta$ -hidroxibutírico e o ácido acetoacético (nível de 90 mg/100 mL no plasma sanguíneo, comparada com < 3 mg/100 mL nos indivíduos saudáveis; excreção urinária de 5 g/24 h, comparada com < 125 mg/24 h nos controles saudáveis). A dissociação desses ácidos diminui o pH do plasma sanguíneo para valores de menos de 7,35, causando acidose. Acidose grave leva a sintomas como dor de cabeça, vômitos e diarreia, seguido de estupor, convulsões e coma, provavelmente porque, no valor de pH mais baixo, algumas enzimas não funcionam da melhor forma. Quando um paciente apresenta alta glicose no sangue, baixo pH plasmático e altos níveis de ácido  $\beta$ -hidroxibutírico e ácido acetoacético na urina e no sangue, o diabetes melito é o diagnóstico provável.

Outras condições também podem produzir acidose. Jejum e inanição forçam o uso dos estoques de ácidos graxos para produção de energia, com as mesmas consequências geradas pelo diabetes. Esforço físico exagerado,



**FIGURA 2-22 O pH ótimo de algumas enzimas.** A pepsina é uma enzima digestiva secretada no suco gástrico, que tem pH ~1,5, o que permite à enzima funcionar de forma ótima. A tripsina, uma enzima digestiva que age no intestino delgado, tem um pH ótimo que se assemelha ao pH neutro do lúmen do intestino delgado. A fosfatase alcalina do tecido ósseo é uma enzima hidrolítica que presumivelmente auxilia na mineralização dos ossos.

## QUADRO 2-1



## MEDICINA

## Sendo sua própria cobaia (não tente isso em casa!)

Este é um relato de J. B. S. Haldane dos experimentos fisiológicos sobre o controle do pH sanguíneo, do livro *Mundos Possíveis* (Harper and Brothers, 1928).

“Eu queria descobrir o que aconteceria com um homem se ele fosse mais ácido ou mais alcalino... Poder-se-ia, claro, fazer experimentos em um coelho primeiro, e alguns trabalhos haviam sido feitos nesse sentido; mas é difícil, de qualquer forma, ter certeza como um coelho se sente. Na verdade, alguns coelhos não levavam a sério a possibilidade de cooperar comigo.

“(…) Um colega e eu então começamos a fazer experimentos em nós mesmos (...) Meu colega Dr. H. W. Davies e eu nos tornamos alcalinos pela respiração e pela ingestão de tudo que contivesse mais de 85,05 g de bicarbonato de sódio. Tornamo-nos ácidos ficando sentados em uma sala apertada contendo entre 6 e 7% de dióxido de carbono no ar. Isso faz a respiração ficar como se recém tivéssemos terminado uma regata de remo, e também dá uma tremenda dor de cabeça... Duas horas foi o máximo de tempo que alguém conseguiu permanecer sob dióxido de carbono, mesmo se a câmara de gás à nossa disposição não tivesse retido um odor irremovível de gás mostarda de alguns experimentos de guerra, o qual faz lacrimejar quem quiser que entre nela. A coisa mais óbvia a fazer foi tentar beber ácido clorídrico. Se tomássemos concentrado, isso dissolveria os dentes e queimaria a garganta, razão pela qual eu quis deixá-lo difundir-se suavemente em meu corpo. A concentração maior que tive a coragem de ingerir foi aproximadamente uma parte do ácido comercial em cem partes de água, mas meio litro foi o suficiente para mim, pois irritou minha garganta e estômago, enquanto meus cálculos mostravam que eu precisaria de um galão e meio para obter o efeito que eu desejava... Argumentei que se cloreto de amônio fosse ingerido, ele poderia se dissociar parcialmente no corpo, liberando ácido clorídrico. Isso provaria estar correto... o fígado transforma amônia em uma substância inofensiva chamada ureia antes que alcance o coração e o cérebro depois de absorvida pelo

intestino. O ácido clorídrico que foi deixado para trás combina-se com o bicarbonato de sódio, que existe em todos os tecidos, produzindo cloreto de sódio e dióxido de carbono. Esse gás foi produzido em mim dessa forma na taxa de 6,6 L por hora (embora não por uma hora inteira nessa taxa)...

“Eu estava bem satisfeito de reproduzir em mim o tipo de respiração curta que ocorre nos estágios terminais de doenças dos rins e diabetes. Sabe-se, há muito tempo, que isso é devido ao envenenamento por ácido, mas em cada caso o envenenamento é complicado por outras anormalidades químicas, e não se tem certeza quais os sintomas são decorrentes do ácido em si.

“A cena agora muda para Heidelberg, onde Freudenberg e György estavam estudando o tétano em bebês... ocorreu a eles que poderia ser bastante válido tentar o efeito de aumentar de forma incomum a acidez do corpo. Visto que o tétano havia sido ocasionalmente observado em pacientes que foram tratados, por outras queixas, pela administração de doses muito altas de bicarbonato de sódio, ou perderam grande quantidade de ácido clorídrico por constantes vômitos; e se alcalinidade dos tecidos produzisse tétano, a acidez poderia ser uma expectativa de cura. Infelizmente, dificilmente se curaria um bebê moribundo colocando-o em uma sala cheia de ácido carbônico, e ainda menos com a indicação de ingestão de ácido clorídrico; então, nada poderia resultar dessa ideia, e eles estavam usando sais de lima, não facilmente absorvidos no organismo, os quais perturbam a digestão, mas certamente foram benéficos em muitos casos de tétano.

Entretanto, no momento em que leram o meu artigo sobre os efeitos do cloreto de amônio, eles começaram a administrá-lo aos bebês, e ficaram encantados ao descobrir que o tétano era eliminado em poucas horas. Desde então, tem sido usado com sucesso na Inglaterra e na América, tanto em crianças como em adultos. Ele não remove a causa, mas coloca o paciente em melhores condições de recuperação.”

como corrida para atletas ou ciclistas, leva a um acúmulo temporário de ácido láctico no sangue. A deficiência renal resulta na diminuição da capacidade de regular os níveis de bicarbonato. Doenças do pulmão (como enfise- ma, pneumonia e asma) reduzem a capacidade de disponibilidade do CO<sub>2</sub> produzido por oxidação dos combustíveis nos tecidos, com o resultante acúmulo de H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. A acidose é tratada de acordo com a condição apresentada – insulina para pessoas com diabetes; esteroides ou anti- bióticos para pessoas com doenças pulmonares. Acidose grave pode ser revertida pela administração intravenosa de solução de bicarbonato. ■

## PROBLEMA RESOLVIDO 2-7

## Tratamento de acidose com bicarbonato

Por que a administração intravenosa de uma solução de bicarbonato aumenta o pH do plasma sanguíneo?

**Solução:** A razão entre [HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>] e [CO<sub>2</sub>(d)] determina o pH do tampão de bicarbonato, de acordo com a equação

$$\text{pH} = 6,1 + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{(0,23 \times \text{pCO}_2)}$$

Se [HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>] aumenta sem mudança no pCO<sub>2</sub>, o pH irá aumentar.

### RESUMO 2.3 Tamponamento contra mudanças no pH em sistemas biológicos

- ▶ Uma mistura de um ácido fraco (ou base) e seus sais resiste a mudanças de pH causadas pela adição de H<sup>+</sup> ou OH<sup>-</sup>. A mistura, portanto, funciona como tampão.
- ▶ O pH de uma solução de um ácido ou base fraca e seus sais é dado pela equação de Henderson-Hasselbalch:

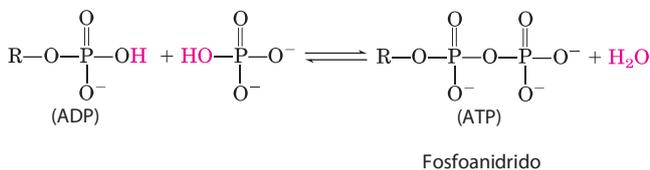
$$\text{equação: } \text{pH} = \text{p}K_a + \log \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]}$$

- ▶ Em células e tecidos, tampões de fosfatos e bicarbonatos mantêm os fluidos intracelulares e extracelulares em seu pH ótimo (fisiológico), que em geral é próximo de 7. As enzimas costumam ter atividade ótima nesse pH.
- ▶ Condições de saúde que diminuem o pH sanguíneo, causando acidose, ou aumentam, causando alcalose, podem ameaçar a vida.

## 2.4 A água como reagente

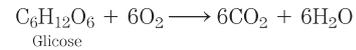
A água não é apenas o solvente no qual as reações químicas das células vivas ocorrem; é muitas vezes um participante direto nessas reações. A formação de ATP a partir de ADP e fosfato inorgânico é um exemplo de uma **reação de condensação** na qual os elementos da água são eliminados (**Figura 2-23**). O reverso dessa reação – clivagem acompanhada pela adição de elementos da água – é **uma reação de hidrólise**. As reações de hidrólise são também responsáveis pela despolimerização enzimática de proteínas, carboidratos e ácidos nucleicos. As reações de hidrólise, catalisadas por enzimas chamadas de **hidrolases**, são quase sempre exergônicas; pela produção de duas moléculas a partir de uma, elas levam a um aumento do grau de desordem do sistema. A formação de polímeros celulares a partir de suas subunidades por simples reversão da hidrólise (isto é, por reações de condensação) seria endergônica e, portanto, não ocorre. Como será visto, as células evitam esse obstáculo termodinâmico pelo acoplamento das reações de condensação endergônicas a processos exergônicos, como a quebra da ligação de anidrido no ATP.

Você está consumindo oxigênio à medida que está lendo. A água e o dióxido de carbono são os produtos finais



**FIGURA 2-23 Participação da água nas reações biológicas.** ATP é um fosfoanidrido formado pela reação de condensação (perda de elementos da água) entre ADP e fosfato. R representa o monofosfato de adenosina (AMP). Esta reação de condensação requer energia. A hidrólise do ATP (adição de elementos da água) para formar ADP e fosfato libera uma quantidade equivalente de energia. Estas reações de condensação e hidrólise do ATP são somente um dos exemplos do papel da água como reagente nos processos biológicos.

de uma oxidação de combustível como a glicose. A reação global pode ser descrita como:



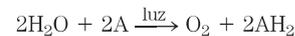
A “água metabólica” formada pela oxidação de alimentos e gorduras armazenadas é na verdade suficiente para permitir que alguns animais (gerbilos, ratos-canguru, camelos) sobrevivam por longos períodos de tempo em ambientes muito secos sem beber água.

O CO<sub>2</sub> produzido por oxidação da glicose é convertido nos eritrócitos ao produto mais solúvel HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, em uma reação catalisada pela enzima anidrase carbônica:



Nessa reação, a água não somente é um substrato, mas também age na transferência de prótons pela formação de uma rede de moléculas de água unidas por ligações de hidrogênio onde ocorrem os saltos de prótons (Figura 2-14).

Plantas verdes e algas usam a energia da luz solar para quebrar a molécula de água no processo de fotossíntese:



Nessa reação, A é uma espécie aceptora de elétrons, que varia com o tipo de organismo fotossintético, e a água serve como doador de elétrons em uma sequência de reações de oxidação-redução (ver Figura 19-59) fundamental para todos os organismos vivos.

### RESUMO 2.4 A água como reagente

- ▶ A água é tanto o solvente no qual as reações metabólicas ocorrem quanto um reagente em muitos processos bioquímicos, incluindo hidrólise, condensação e reações de oxidação-redução.

## 2.5 O ajuste do meio aquoso em organismos vivos

Os organismos estão efetivamente adaptados aos seus ambientes aquosos e desenvolveram meios de explorar as propriedades incomuns (peculiares) da água. O alto valor do calor específico da água (a energia térmica necessária para aumentar a temperatura de 1 g de água em 1°C) é útil para células e organismos, pois permite que a água atue como “tampão térmico”, mantendo a temperatura de um organismo relativamente constante enquanto a temperatura do meio ambiente flutua e ocorre geração de calor como subproduto do metabolismo. Além disso, alguns vertebrados exploram o alto calor de vaporização da água (Tabela 2-1) pelo uso do excesso de calor do corpo (portanto, perdem calor) para evaporar o suor. O alto grau de coesão interna da água líquida, devido às ligações de hidrogênio, é explorado por plantas como meio de transportar nutrientes das raízes até as folhas durante o processo de transpiração. Até a densidade do gelo, menor que a da água líquida, tem consequências biológicas no ciclo da vida de organismos aquáticos. As lagoas congelam de cima para baixo, e a camada de gelo isola a água de baixo do ar frio, impedindo-a (e os organismos nela) de congelar totalmente. Mais fundamental a

todos os organismos vivos é o fato de muitas propriedades físicas e químicas das macromoléculas celulares, particularmente as proteínas e os ácidos nucleicos, serem derivadas de suas interações com moléculas de água do meio circundante. A influência da água no curso da evolução biológica tem sido determinante e profunda. Se formas de vida se desenvolveram em outro lugar no universo, sua semelhança com as da Terra é improvável, a menos que a água líquida também seja abundante em seu planeta de origem.

## Termos-chave

Os termos em *negrito* estão definidos no glossário.

<b>ligação de hidrogênio</b> 48	<b>produto iônico da água</b>
<b>energia de dissociação de ligação</b> 48	( $K_w$ ) 59
<b>hidrofílico</b> 50	<b>pH</b> 60
<b>hidrofóbico</b> 18	<b>acidose</b> 61
<b>anfipático</b> 52	<b>alcalose</b> 61
<b>micelas</b> 52	<b>par ácido-base conjugado</b>
<b>interações hidrofóbicas</b>	61
53	<b>constante de dissociação</b>
<b>forças de London</b> 53	<b>ácida (<math>K_a</math>)</b> 62
<b>interações de van der Waals</b> 53	<b>p<i>K</i><sub>a</sub></b> 62
osmolaridade 56	<b>curva de titulação</b> 62
<b>osmose</b> 56	<b>tampão</b> 64
isotônico 56	região de tamponamento
hipertônico 56	64
hipotônico 56	<b>equação de Henderson-</b>
<b>constante de equilíbrio</b>	<b>Hasselbalch</b> 64
( $K_{eq}$ ) 59	<b>condensação</b> 69
	<b>hidrólise</b> 69

## Leituras adicionais

### Gerais

**Ball, P.** (2001) *Life's Matrix: A Biography of Water*, University of California Press, Berkeley, CA.

Descrição muito acessível e divertida da água, desde o Big Bang até seus diversos papéis na química da vida.

**Denny, M.W.** (1993) *Air and Water: The Biology and Physics of Life's Media*, Princeton University Press, Princeton, NJ.

Fantástica investigação sobre a relevância biológica das propriedades da água.

**Eisenberg, D. & Kauzmann, W.** (1969) *The Structure and Properties of Water*, Oxford University Press, New York.

Tratamento clássico e avançado sobre as propriedades físico-químicas da água e de interações hidrofóbicas.

**Franks, F. & Mathias, S.F. (eds).** (1982) *Biophysics of Water*, John Wiley & Sons, Inc., New York.

Ampla coleção de artigos sobre a estrutura da água pura e do citoplasma.

**Gerstein, M. & Levitt, M.** (1998) Simulating water and the molecules of life. *Sci. Am.* **279** (November), 100–105.

Descrição bem ilustrada do uso da simulação por computador para estudar as associações biologicamente importantes da água com proteínas e ácidos nucleicos.

**Kandori, H.** (2000) Role of internal water molecules in bacteriorhodopsin. *Biochim. Biophys. Acta* **1460**, 177–191.

Revisão de nível intermediário sobre o papel das cadeias internas das moléculas de água no movimento de prótons através dessa proteína.

**Kornblatt, J. & Kornblatt, J.** (1997) The role of water in recognition and catalysis by enzymes. *The Biochemist* **19** (3), 14–17.

Resumo breve e útil sobre os modos pelos quais a água ligada às proteínas influencia a estrutura e a atividade proteica.

**Lemieux, R.U.** (1996) How water provides the impetus for molecular recognition in aqueous solution. *Acc. Chem. Res.* **29**, 373–380.

Estudo sobre o papel da água na conexão do açúcar com proteínas.

**Luecke, H.** (2000) Atomic resolution structures of bacteriorhodopsin photocycle intermediates: the role of discrete water molecules in the function of this light-driven ion pump. *Biochim. Biophys. Acta* **1460**, 133–156.

Revisão avançada sobre uma bomba de prótons que utiliza uma cadeia interna de moléculas de água.

**Nicolls, P.** (2000) Introduction: the biology of the water molecule. *Cell. Mol. Life Sci.* **57**, 987–992.

Breve revisão sobre as propriedades da água, apresentando muitas revisões avançadas publicadas no mesmo volume (ver especialmente Pocker, 2000, e Rand et al., 2000, adiante).

**Symons, M.C.** (2000) Spectroscopy of aqueous solutions: protein and DNA interactions with water. *Cell. Mol. Life Sci.* **57**, 999–1007.

**Wiggins, P.M.** (1990) Role of water in some biological processes. *Microbiol. Rev.* **54**, 432–449.

Revisão sobre a água na biologia, incluindo uma discussão da estrutura física da água líquida, suas interações com biomoléculas, e o estado da água nas células vivas.

### Osmose

**Cayley, D.S., Guttman, H.J., & Record, M.T., Jr.** (2000)

Biophysical characterization of changes in amounts and activity of *Escherichia coli* cell and compartment water and turgor pressure in response to osmotic stress. *Biophys. J.* **78**, 1748–1764.

Investigação física avançada da fração de água citoplasmática da bactéria *Escherichia coli* cultivada em meios com osmolaridades diferentes. (Ver também Record et al., 1998, abaixo.)

**Rand, R.P., Parsegian, V.A., & Rau, D.C.** (2000) Intracellular osmotic action. *Cell. Mol. Life Sci.* **57**, 1018–1032.

Revisão dos papéis da água na catálise enzimática revelados por estudos em solutos com pouca quantidade de água.

**Record, M.T., Jr., Courtenay, E.S., Cayley, D.S., & Guttman, H.J.** (1998) Responses of *E. coli* to osmotic stress: large changes in amounts of cytoplasmic solutes and water. *Trends Biochem. Sci.* **23**, 143–148.

Revisão de nível intermediário sobre os caminhos nos quais uma célula bacteriana se opõe às alterações na osmolaridade do seu ambiente.

**Zonia, L., & Munnik, T.** (2007) Life under pressure: hydrostatic pressure in cell growth and function. *Trends Plant Sci.* **12**, 90–97.

### Interações fracas em sistemas aquosos

**Baldwin, R.L.** (2007) Energetics of protein folding. *J. Mol. Biol.* **371**, 282–301.

Discussão avançada dos fatores termodinâmicos, incluindo interações fracas, que determina o curso de dobras de proteínas.

**Ball, P.** (2008) Water as an active constituent in cell biology. *Chem. Rev.* **108**, 74–108.

Discussão avançada sobre o papel da água nas estruturas e funções biológicas.

**Blokzijl, W. & Engberts, J.B.F.N.** (1993) Hydrophobic effects. Opinions and facts. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **32**, 1545–1579.

Análise importante, avançada e monumental.

**Chaplin, M.** (2006) Do we underestimate the importance of water in cell biology? *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **7**, 861–866.

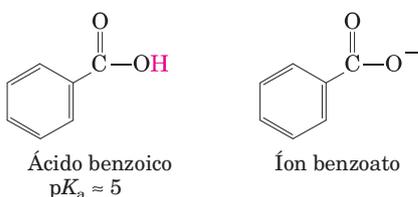


**11. Identificando a base conjugada.** Qual é a base conjugada em cada um dos pares abaixo:

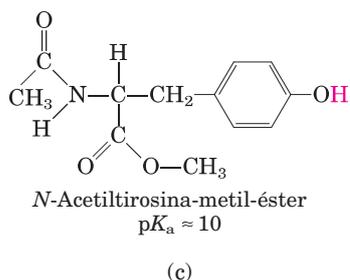
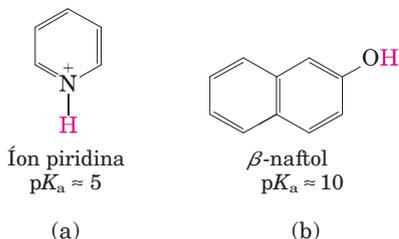
- (a)  $\text{RCOOH}$ ,  $\text{RCOO}^-$  (c)  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ ,  $\text{H}_3\text{PO}_4$   
 (b)  $\text{RNH}_2$ ,  $\text{RNH}_3^+$  (d)  $\text{H}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{HCO}_3^-$

**12. Cálculo do pH de uma mistura de um ácido fraco e sua base conjugada.** Calcule o pH de uma solução diluída que contém a razão molar entre o acetato de potássio e o ácido acético ( $\text{p}K_a = 4,76$ ) de: (a) 2:1; (b) 1:3; (c) 5:1; (d) 1:1; (e) 1:10.

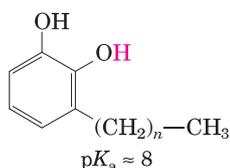
**13. Efeito do pH na solubilidade.** As propriedades altamente polares das ligações de hidrogênio da água a tornam um excelente solvente para espécies iônicas (carregadas). Em contrapartida, moléculas orgânicas não ionizadas e apolares, como benzeno, são relativamente insolúveis em água. Em princípio, a solubilidade aquosa de qualquer ácido ou base orgânica pode ser aumentada pela conversão das moléculas em suas espécies iônicas. Por exemplo, a solubilidade do ácido benzoico em água é baixa. A adição de bicarbonato de sódio em uma mistura de água e ácido benzoico aumenta o pH e desprotona o ácido benzoico, formando benzoato, que é totalmente solúvel em água.



Os compostos a seguir são mais solúveis em solução aquosa de 0,1 M de NaOH ou 0,1 M de HCl? (Os prótons dissociados são mostrados em vermelho.)



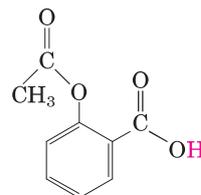
**14. Tratamento de erupções da pele causadas pela hera venenosa.** (*Toxodendron radicans*). Os componentes da hera venenosa que produzem uma coceira característica são catecóis contendo cadeias longas alquil.



Se você fosse exposto à hera venenosa, qual dos tratamentos abaixo você escolheria para aplicar na área afetada? Justifique sua resposta.

- (a) Lavar a área com água fria.  
 (b) Lavar a área com vinagre diluído ou suco de limão.  
 (c) Lavar a área com sabão e água.  
 (d) Lavar a área com sabão, água e bicarbonato de sódio.

**15. pH e absorção de fármacos.** A aspirina é um ácido fraco com  $\text{p}K_a$  de 3,5 (o H ionizável é mostrado em vermelho):

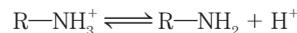


Ela é absorvida para o sangue pelas células que revestem o estômago e o intestino delgado. A absorção requer a passagem através da membrana plasmática, cuja velocidade é determinada pela polaridade da molécula: moléculas carregadas e altamente polares passam lentamente, enquanto moléculas hidrofóbicas neutras passam rapidamente. O pH do conteúdo estomacal é de cerca de 1,5, e o pH do conteúdo do intestino delgado é de aproximadamente 6. A maior quantidade de aspirina na corrente sanguínea foi absorvida no estômago ou no intestino delgado? Justifique claramente a sua escolha.

**16. Cálculo do pH a partir das concentrações molares.** Qual é o pH de uma solução que contém 0,12 mol/L de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  e 0,03 mol/L de NaOH ( $\text{p}K_a$  do  $\text{NH}_4^+/\text{NH}_3$  é 9,25)?

**17. Cálculo do pH após a titulação com um ácido fraco.** Um composto tem  $\text{p}K_a$  de 7,4. Em 100 mL de uma solução de 1,0 M desse composto a pH 8,0 é adicionado 30 mL de uma solução 1,0 M de ácido clorídrico. Qual é o pH da solução resultante?

**18. Propriedades de um tampão.** O aminoácido glicina é frequentemente usado como o ingrediente principal de um tampão em experimentos de bioquímica. O grupo amino da glicina, que tem  $\text{p}K_a$  de 9,6, pode existir tanto na forma protonada ( $-\text{NH}_3^+$ ) quanto como base livre ( $-\text{NH}_2$ ), devido ao equilíbrio reversível:



(a) Em qual intervalo de pH a glicina pode ser usada como tampão efetivo devido ao seu grupo amino?

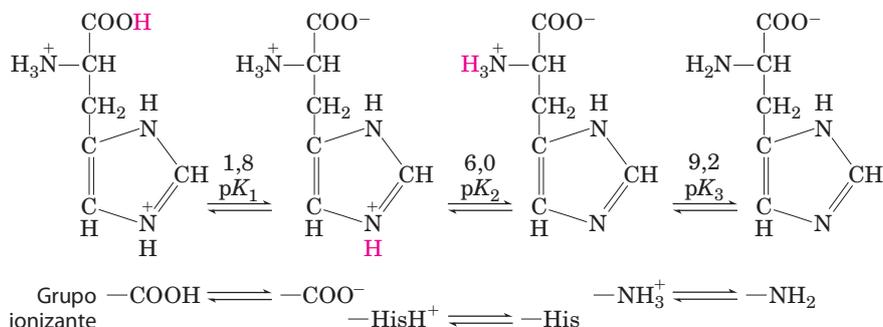
(b) Em uma solução de 0,1 M de glicina em pH 9, qual a fração de glicina que tem os seus grupos amino na forma  $-\text{NH}_3^+$ ?

(c) Quanto de KOH 5 M deve ser adicionado em 1 L de uma solução de glicina de 0,1 M a pH 9,0 para mudar o pH para exatamente 10,0?

(d) Quando 99% da glicina estão na forma  $-\text{NH}_3^+$ , qual é a relação numérica entre o pH da solução e o  $\text{p}K_a$  do grupo amino?

**19. Cálculo do  $\text{p}K_a$  de um grupo ionizável por titulação.** Os valores  $\text{p}K_a$  de um composto com dois grupos ionizáveis são  $\text{p}K_1 = 4,10$  e  $\text{p}K_2$  entre 7 e 10. Uma bioquímica tem 10 mL de uma solução 1,0 M desse composto com um pH em 8,00. Ela adiciona 10,0 mL de 1,00 M de HCl, o que muda o pH para 3,20. Quanto é  $\text{p}K_2$ ?

**20. Cálculo do pH de uma solução de ácido poliprótico.** Histidina tem grupo ionizável com valores  $pK_a$  de 1,8; 6,0 e 9,2, como mostrado abaixo (His = grupo imidazol). Uma bioquímica tem 100 mL de uma solução 0,100 M de histidina com pH 5,40. Ela então adiciona 40 mL de 0,10 M HCl. Qual é o pH da solução resultante?



**21. Cálculo do pH original a partir do pH final após titulação.** Uma bioquímica tem 100 mL de uma solução a 0,10 M de um ácido fraco com  $pK_a$  de 6,3. Ela adiciona 6,0 mL de 1,0 M HCl, o que muda o pH para 5,7. Qual é o pH original da solução?

**22. Preparação de um tampão fosfato.** Qual a razão molar de  $HPO_4^{2-}$  para  $H_2PO_4^-$  em solução que produziria um pH de 7,0? Ácido fosfórico ( $H_3PO_4$ ), um ácido triprótico, tem três valores de  $pK_a$ : 2,14, 6,86 e 12,4. Dica: somente um dos valores de  $pK_a$  é relevante.

**23. Preparação de um tampão-padrão para calibração de um pH-metro.** O eletrodo de vidro usado em pH-metros comerciais fornece uma resposta elétrica proporcional à concentração dos íons de hidrogênio. Para converter essas respostas para uma leitura de pH, o eletrodo deve ser calibrado com soluções padrão de concentração de  $H^+$  conhecida. Determine a massa em gramas de fosfato ácido de sódio ( $NaH_2PO_4 \cdot H_2O$ ; MM 138) e fosfato de dissódico ( $Na_2HPO_4$ ; MM 142) necessária para preparar 1 L de um tampão padrão a pH 7 com concentração total de fosfato de 0,100 M (ver Figura 2-16). Ver no problema 22 os valores de  $pK_a$  do ácido fosfórico.

**24. Cálculo da razão molar entre a base conjugada e o ácido fraco a partir do pH.** Para um ácido fraco com um  $pK_a$  de 6, calcule a razão da base conjugada para o ácido em pH 5,0.

**25. Preparação de um tampão de força e pH conhecidos.** Dadas as soluções de 0,10 M de ácido acético ( $pK_a = 4,76$ ) e acetato de sódio, descreva como você poderia preparar 1,0 L de tampão de acetato de pH 4,0.

**26. Escolha de ácido fraco para tampão.** Qual desses compostos seria o melhor tampão em pH 5,0: ácido fórmico ( $pK_a = 3,8$ ), ácido acético ( $pK_a = 4,76$ ) ou etilamina ( $pK_a = 9,0$ )? Justifique brevemente sua resposta.

**27. Trabalhando com tampões.** Um tampão contém 0,010 mol de ácido láctico ( $pK_a = 3,86$ ) e 0,050 mol de lactato de sódio por litro. (a) Calcule o pH do tampão. (b) Calcule a mudança no pH quando 5 mL de HCl 0,5 M é adicionado em 1 L de tampão. (c) Que mudança de pH você esperaria se adicionasse a mesma quantidade HCl em 1 L de água pura?

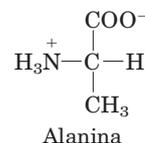
**28. Uso das concentrações molares para cálculo do pH.** Qual é o pH de uma solução que contém 0,20 M de acetato de sódio e 0,60 M de ácido acético. ( $pK_a = 4,76$ )?

**29. Preparação de um tampão acetato.** Calcule as concentrações de ácido acético ( $pK_a = 4,76$ ) e acetato de sódio necessárias para preparar uma solução tampão 0,2 M de pH = 5,0.

**30. pH de uma secreção de defesa de um inseto.** Você já deve ter observado um inseto que se defende dos inimigos pela secreção de um líquido cáustico. Uma análise do líquido mostra uma concentração total de formato mais ácido fórmico ( $K_a = 1,8 \times 10^{-4}$ ) de 1,45 M. A concentração do íon formato é de 0,015 M. Qual é o pH da secreção?

**31. Cálculo de  $pK_a$ .** Um composto desconhecido, X, tem um grupo carboxílico com  $pK_a$  de 2,0 e outro grupo ionizável com  $pK_a$  entre 5 e 8. Quando 75 mL de de NaOH 0,1 M é adicionado a 100 mL de uma solução 0,1 M de X em pH 2,0, o pH aumenta para 6,72. Calcule o  $pK_a$  do segundo grupo ionizável de X.

**32. Formas iônicas da alanina.** A alanina é um ácido diprótico que pode sofrer duas reações de dissociação (consultar na Tabela 3-1 os valores de  $pK_a$ ). (a) Dada a estrutura parcialmente protonada (ou zwitteriônica; ver Figura 3-9) abaixo, desenhe as estruturas químicas das outras duas formas da alanina que predominam em solução aquosa: a forma totalmente protonada e a forma totalmente desprotonada.



Qual das três formas possíveis da alanina pode estar presente em maior concentração em soluções com os seguintes pH: (b) 1,0; (c) 6,2; (d) 8,02; (e) 11,9. Explique sua resposta de acordo com o pH relacionado aos dois valores de  $pK_a$ .

**33. Controle do pH sanguíneo pela taxa de respiração.**

(a) A pressão parcial do  $CO_2$  nos pulmões pode variar rapidamente pela taxa de respiração e profundidade da respiração. Por exemplo, um remédio comum para aliviar soluços é o aumento da concentração de  $CO_2$  nos pulmões. Isso pode ser atingido prendendo a respiração, respirando lenta e superficialmente (hipoventilação) ou respirando dentro de um saco de papel. Sob essas condições, o  $pCO_2$  no espaço aéreo dos pulmões sobe acima do normal. Explique em termos qualitativos o efeito desses procedimentos no pH sanguíneo.

(b) Uma prática comum entre competidores de corrida de curta distância é a respiração rápida e profunda (hiperventilação) por cerca de meio minuto para remover o excesso de  $CO_2$  de seus pulmões um pouco antes da corrida começar. O pH sanguíneo pode aumentar para 7,6. Explique por que o pH sanguíneo aumenta.

(c) Durante uma corrida de curta distância, os músculos produzem grande quantidade de ácido láctico ( $CH_3CH(OH)$

COOH;  $K_a = 1,38 \times 10^{-4}$  M) a partir da glicose armazenada. Tendo em vista esse fato, por que a hiperventilação antes de uma corrida pode ser útil?

**34. Cálculo de pH sanguíneo a partir dos níveis de CO<sub>2</sub> e bicarbonato.** Calcule o pH de uma amostra de plasma sanguíneo com uma concentração de CO<sub>2</sub> total de 26,9 mM e de bicarbonato de 25,6 mM. Lembre-se da p. 67, que o  $pK_a$  relevante do ácido carbônico é 6,1.

**35. Efeito de prender a respiração no pH sanguíneo.** O pH dos fluidos extracelulares é tamponado pela razão entre bicarbonato e ácido carbônico sanguíneo. Prender a respiração pode aumentar os níveis de CO<sub>2</sub> no sangue. Que efeito isso pode ter no pH dos fluidos extracelulares? Explique mostrando a equação(ões) de equilíbrio relevante(s) para esse sistema tampão.

### Problema de análise de dados

**36. Surfactantes “reversíveis”** Moléculas hidrofóbicas não se dissolvem bem em água. Dado que a água é um solvente muito comum, isso torna alguns processos muito difíceis: retirar o resíduo oleoso de alimentos dos pratos, limpar óleo derramado, manter a fase oleosa e a aquosa das saladas bem misturadas e fazer reações químicas que envolvam componentes hidrofílicos e hidrofóbicos.

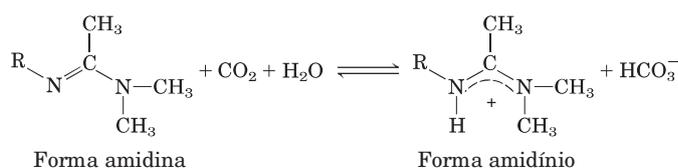
Surfactantes são uma classe de compostos anfipáticos que incluem sabões, detergentes e emulsificantes. Com o uso de surfactantes, compostos hidrofóbicos podem ser suspensos em soluções aquosas pela formação de micelas (ver Figura 2-7). Uma micela tem um núcleo hidrofóbico consistindo em compostos hidrofóbicos e as “caudas” hidrofóbicas do surfactante; “as cabeças” hidrofílicas do surfactante cobrem a superfície da micela. Uma suspensão de micelas é chamada de emulsão. Quanto mais hidrofílico o grupo que compõe a cabeça do surfactante, mais poderoso ele é, ou seja, maior a sua capacidade de emulsificar material hidrofóbico.

Quando se utiliza sabão para remover a gordura de pratos sujos, o sabão forma uma emulsão com a gordura, facilmente removida pela água por meio das interações com a cabeça hidrofílica das moléculas de sabão. Da mesma forma, um detergente pode ser usado para emulsificar óleo derramado para a remoção com água. E emulsificantes em molhos industrializados de saladas mantêm o óleo suspenso na mistura à base de água.

Existem algumas situações nas quais seria muito útil ter um surfactante “reversível”: uma molécula que poderia ser reversivelmente convertida nas formas surfactante e não surfactante.

a) Imagine que esse surfactante coringa exista: como você poderia usá-lo para limpar um derramamento de óleo e depois recuperar o óleo?

Liu e colaboradores descrevem um protótipo de surfactante reversível no artigo de 2006 “surfactantes reversíveis”. A reversibilidade é baseada na seguinte reação:

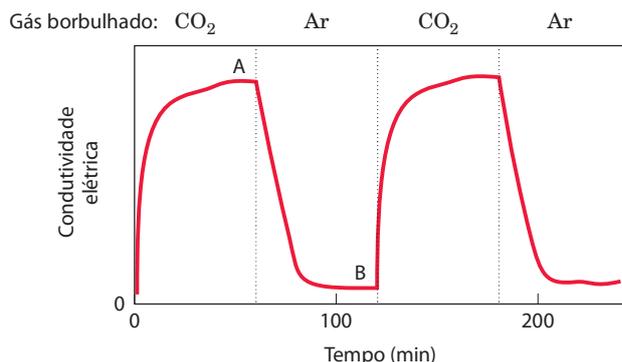


(b) Dado que o  $pK_a$  de um íon amidínio típico é 12,4, em qual direção (esquerda ou direita) você esperaria que o equilíbrio da reação acima de deslocasse? (Ver na Figura 2-16 os valores de  $pK_2$  relevantes.) Justifique sua resposta. Dica: lembre-se da reação  $\text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2 \rightleftharpoons \text{H}_2\text{CO}_3$ .

Liu e colaboradores produziram um surfactante reversível no qual  $\text{R} = \text{C}_{16}\text{H}_{33}$ . Eles não dão nenhum nome à molécula no artigo, sendo aqui chamada de s-surf.

(c) A forma amidínio do s-surf é um surfactante poderoso; a amidina não é. Explique essa observação.

Liu e colaboradores descobriram que poderiam revezar entre as duas formas do s-surf pela mudança do gás que eles borbulhavam através de uma solução do surfactante. Eles demonstraram essa mudança pela medida da condutividade elétrica da solução de s-surf; soluções aquosas de compostos iônicos apresentam maior condutividade que soluções de compostos não iônicos. Eles começaram com uma solução da forma amidina do s-surf em água. Seus resultados estão demonstrados abaixo; as linhas tracejadas indicam a mudança do gás usado.



(d) Em qual forma a maior parte do s-surf encontra-se no ponto A? E no ponto B?

(e) Por que a condutividade elétrica aumenta do tempo 0 ao ponto A?

(f) Por que a condutividade elétrica decresceu do ponto A para o ponto B?

(g) Explique como você poderia usar s-surf para limpar e recuperar óleo de um derramamento de óleo.

### Referência

Liu, Y., Jessop, P.G., Cunningham, M., Eckert, C.A., & Liotta, C.L. (2006) Switchable surfactants. *Science* **313**, 958–960.