

**Reações químicas e enzimáticas**  
Fundamentos de termodinâmica

## Introdução

A caracterização das reações químicas e enzimáticas se completa com as determinações de seus aspectos mecanístico, cinético e termodinâmico. Como em outras áreas de estudos de reações químicas convencionais e enzimáticas, verifica-se aqui, também, que as mesmas leis se aplicam a todos os tipos de reações.

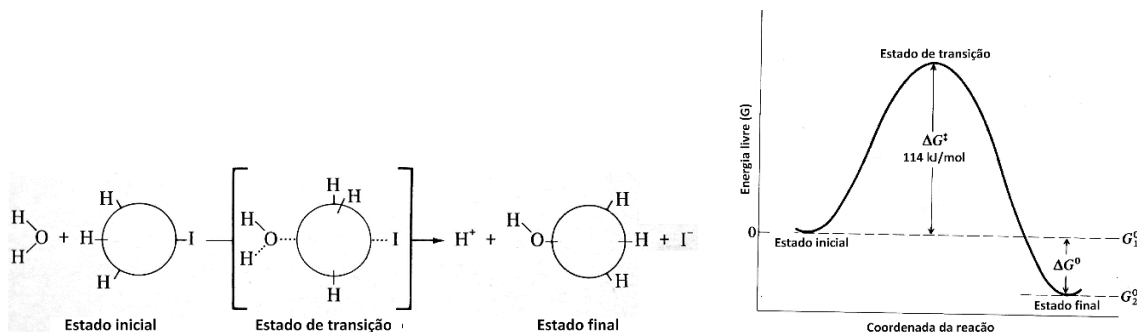
Nesta aula deveremos descrever reações químicas e enzimáticas do ponto de vista termodinâmico, requerendo para isto apresentação de conceitos básicos sobre energia livre e seus componentes entálpico e entrópico, sobre energia de ativação e estado de transição, e sobre o papel de catalisadores químicos e enzimáticos. Equações relacionadas à *teoria do estado de transição* e a da *energia de ativação* de Arrhenius serão apresentadas e discutidas como maneiras de se expressar matematicamente as relações entre variáveis que condicionam as constantes de velocidade das reações. Igualmente, estas equações servirão para estabelecer as bases para descrição de fenômenos relacionados à catálise.

## Reação química simples

Como exemplo de uma reação química convencional, usaremos a reação de substituição nucleofílica entre iodeto de metila e água, com formação de metanol e ácido iodídrico:  $\text{CH}_3\text{I} + \text{H}_2\text{O} \longrightarrow \text{CH}_3\text{OH} + \text{HI}$ . Pela *teoria do estado de transição*, postula-se que os reagentes atingiriam um estado de transição antes de formar o produto metanol, estado este que seria o mesmo para a reação inversa entre metanol e íon iodeto +  $\text{H}^+$ .

No diagrama abaixo, à esquerda, linhas pontilhadas no estado de transição representam as ligações que estariam sendo formadas ou rompidas e que, portanto, são condizentes com reações nos dois sentidos. Notar que no estado de transição o átomo de carbono

seria, aparentemente, pentavalente, uma impossibilidade. A estrutura do estado de transição não corresponde a um composto intermediário, que possa ser isolado; é uma entidade cuja duração é de cerca de  $10^{-13}$  s que, neste caso, se decompõe em  $\text{CH}_3\text{-I}$  ou  $\text{CH}_3\text{-OH}$ .



$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

$$-\Delta G^{\circ} = RT \ln K_{\text{eq}}$$

$$\Delta G^{\ddagger} = \Delta H^{\ddagger} - T\Delta S^{\ddagger}$$

$$k = \frac{kT}{h} e^{-\Delta G^{\ddagger}/RT} \quad \begin{array}{l} k = \text{Const. Boltzmann} \\ h = \text{Const. Planck} \end{array}$$

$$k = A \cdot e^{-E_a/RT} \quad \text{Eq. Arrhenius}$$

O diagrama acima, à direita, descreve o que se imagina que ocorra, do ponto de vista da *teoria do estado de transição*, durante a reação. Basicamente, o diagrama mostra que há uma barreira energética que precisa ser vencida para que as moléculas de reagentes formem os produtos. O estado de transição seria aquele em que o sistema reacional apresentaria a maior energia livre, a chamada *energia livre de ativação*  $\Delta G^{\ddagger}$ . Notar o ‡! As análises das equações mostradas, algumas próprias da *teoria do estado de transição*, serão úteis para revelar conceitualmente a barreira energética que limita a ocorrência da reação por limitar o valor da respectiva constante de velocidade  $k$ . Tais análises dependem de noções claras sobre *energia livre*, *entalpia* e *entropia*. Elas nos levam a refletir sobre a organização que os reagentes precisam atingir para que haja interação produtiva entre eles, bem como sobre a energia cinética dos reagentes que leve à formação ou ruptura de uma ligação química.

### Influência da temperatura na constante de velocidade

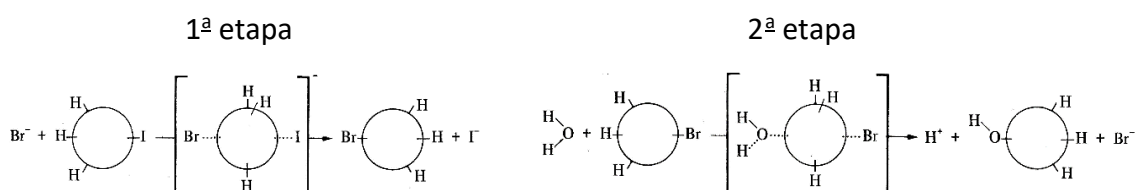
Tanto a equação fundamental da *teoria do estado de transição*  $k = \frac{kT}{h} e^{-\Delta G^{\ddagger}/RT}$  como a equação empírica de Arrhenius  $k = A \cdot e^{-E_a/RT}$  indicam que aumento de temperatura leva a aumento de constante de velocidade da respectiva reação. Nos casos em que a

constante de velocidade tiver sido estimada para uma dada temperatura, será possível calcular a respectiva *energia livre de ativação*  $\Delta G^\ddagger$ .

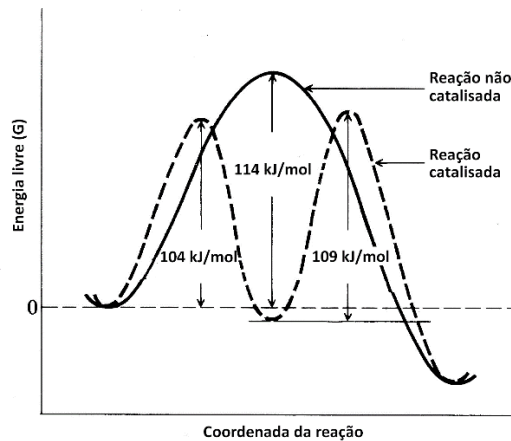
### Catálise química

A mesma reação  $\text{CH}_3\text{I} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{CH}_3\text{OH} + \text{HI}$ , vista acima, será agora estudada quando realizada na presença de íons brometo. Os valores indicados no gráfico de energia livre dos sistemas reativos correspondem aos de uma reação contendo 0.001M de  $\text{CH}_3\text{-I}$  e 0.1M de  $\text{Br}^-$ . A reação geral pode ser indicada como  $\text{Br}^- + \text{H}_2\text{O} + \text{CH}_3\text{I} \rightarrow \text{H}^+ + \text{CH}_3\text{OH} + \text{I}^- + \text{Br}^-$  onde, como visto anteriormente, os produtos serão metanol +  $\text{H}^+$  +  $\text{I}^-$ . Na equação o íon brometo aparece nos dois lados, podendo ser cancelado. Tal cancelamento faz sentido pois o  $\text{Br}^-$  agiu como catalisador, regenerando-se ao final da reação.

Para se entender o papel catalítico do  $\text{Br}^-$ , a reação será analisada em duas etapas: a primeira envolvendo a substituição do átomo de I pelo Br, formando  $\text{CH}_3\text{-Br}$ . A segunda, o ataque nucleofílico da  $\text{H}_2\text{O}$  no  $\text{CH}_3\text{-Br}$  então formado, gerando  $\text{CH}_3\text{-OH} + \text{Br}^- + \text{H}^+$ .



O gráfico do caminho *termodinâmico* desta reação catalisada está indicado abaixo, mostrando que as barreiras energéticas que precisam ser vencidas são menores que a barreira única da reação não catalisada. Segundo a equação fundamental da teoria do estado de transição, a constante de velocidade aumenta *exponencialmente* com a diminuição da  $\Delta G^\ddagger$ . Assim, um número maior de moléculas de reagentes é capaz de ultrapassar as barreiras energéticas da reação catalisada, apesar de serem duas, em comparação à reação não catalisada. Obs.: no exemplo mostrado, a velocidade da reação catalisada foi apenas 5 vezes maior que a da reação não catalisada.



$$k = \frac{kT}{h} e^{-\Delta G^\ddagger/RT}$$

### Fatores entálpicos e entrópicos na catálise enzimática

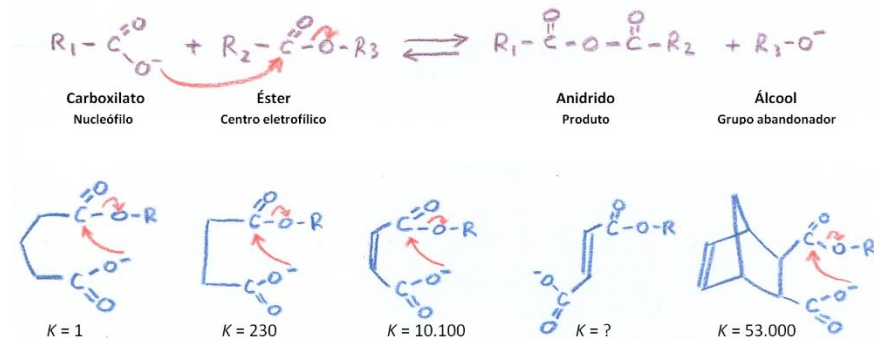
Enzimas são capazes de aumentar as velocidades de certas reações em até milhões de vezes. Isto decorre da possibilidade de decompor o caminho da reação em múltiplas etapas, como todos os catalisadores fazem, de tal forma que as respectivas barreiras energéticas tenham valores menores que a da mesma reação não catalisada. A barreira de maior  $\Delta G^\ddagger$  é considerada o fator limitante da ocorrência da reação. Uma das possibilidades de se decompor o caminho da reação é organizando separadamente etapas de natureza entálpica e entrópica; não sendo simultâneas, a barreira única de valor  $\Delta G^\ddagger = \Delta H^\ddagger - T\Delta S^\ddagger$  pode ser desmembrada em múltiplas barreiras para conter, cada uma, apenas os componentes entálpicos ou entrópicos da  $\Delta G^\ddagger$  da reação original.

O conjunto de reações mostrado a seguir pode evidenciar como componentes de natureza entrópica e entálpica da  $\Delta G^\ddagger$  podem ocorrer em etapas independentes. Todas as reações envolvem a formação de um anidrido que se origina do ataque nucleofílico de um carboxilato a um éster, com saída de grupo abandonador alcóxido.

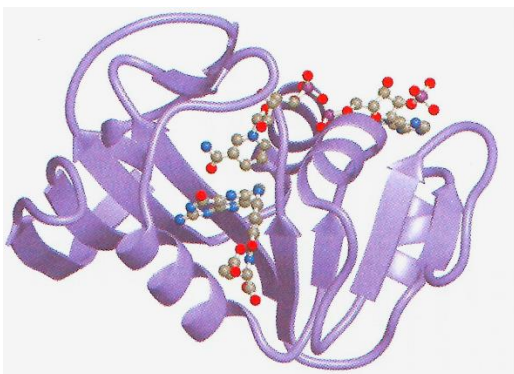
Medidas de velocidade de formação de anidrido a partir dos quatro diferentes compostos mostrados, sob condições comparáveis de concentrações, temperatura e solvente, podem ser feitas em um dado momento num mesmo laboratório. Provavelmente os reagentes usados nos experimentos tenham procedências distintas, fabricantes diferentes e tempo de prateleira desconhecidos. Os resultados indicam grande variação nas constantes de velocidade relativas, assumindo-se  $K = 1$  para o

composto derivado do ácido glutárico. Qual a melhor explicação para estes achados experimentais? Eles apontam para contribuição de natureza entrópica ou entálpica para a catálise?

A constante de velocidade relativa estimada para a formação de anidrido a partir do derivado do ácido maléico foi de 10.100; qual seria o valor esperado para a reação com o derivado do ácido fumárico, um isômero do ácido maléico?



Além de fator entrópico, como visto no exemplo acima, fatores entálpicos também contribuem para a capacidade catalítica das enzimas. Como macromoléculas que ligam seus substratos por forças fracas, as enzimas podem causar mudanças estruturais aos substratos a ela ligados. Lembre-se de que quando uma força age sobre um corpo, ele sofre deslocamento ou deformação. Em alguns casos já se mostrou que o centro ativo da enzima liga e estabiliza o substrato em conformação próxima à requerida para se alcançar o estado de transição. Assim, o componente entálpico da  $\Delta G^\ddagger$ , ou seja, o  $\Delta H^\ddagger$ , fica menor pois o conteúdo de energia livre do estado inicial já era mais próximo da energia livre a ser atingida no estado de transição.



Ligação do substrato no centro ativo da enzima

Papel da estabilização do estado de transição na capacidade catalítica das enzimas

As forças fracas existentes nas interações entre substratos e enzimas podem também causar estiramento ou distorções nas ligações que serão rompidas ou formadas pela ação enzimática, antecipando o quadro a ser alcançado no estado de transição. Como estes eventos podem ocorrer antes do choque entre átomos envolvidos na reação, seria mais uma contribuição para a existência de um caminho de reação complexo, com múltiplas barreiras energéticas cujos respectivos valores de  $\Delta G^\ddagger$  seriam menores que o esperado se todos os eventos, de natureza entrópica ou entálpica, ocorressem simultaneamente.