

Carlo Canepa, Curriculum scientifico

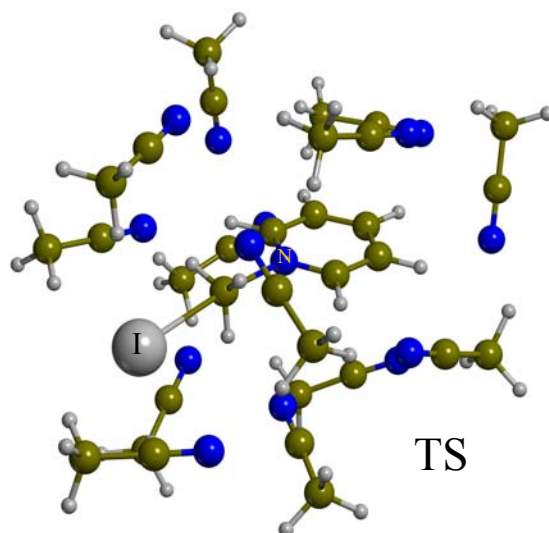
Dopo la laurea in **Chimica** Carlo Canepa ha svolto una borsa di studio su un progetto della **Tecnofarmaci S.p.A.**, la tesi di dottorato in **Scienze Chimiche** e lavorato ad un progetto congiunto con la **Oxon S.p.A.** Ottenuta la posizione di **ricercatore** presso l'Università di Torino è stato **Research Associate** presso la **Wayne State University** (Detroit, Michigan) e la **University of Delaware** (Newark, Delaware). L'attività di ricerca è articolata sui temi elencati di seguito.

1. Cinetiche e Meccanismi di Reazione in Soluzione

Un problema fondamentale dei modelli teorici sulle reazioni chimiche riguarda la trattazione accurata del mezzo di reazione. Mentre per la fase gas sono disponibili teorie che consentono il calcolo di grandezze termodinamiche, una trattazione univoca e computazionalmente accessibile del solvente non è ancora disponibile. Il punto di partenza del modello seguente¹ è dato dalla teoria di Lennard-Jones Devonshire dei liquidi, secondo la quale il moto traslazionale di un soluto nella cavità di raggio x del solvente è limitato al volume

$$v = 4\pi \int_0^x dr r^2 e^{-\beta u(r,x)}$$

Il potenziale tra la particella e la cavità viene ottenuto da una funzione di Morse i cui parametri derivano da calcoli di tipo funzionale della densità su clusters soluto-solvente.



¹ C. Canepa "A Statistical Mechanics/Density Functional Approach to the Thermodynamics of Liquids" *J. Chem. Phys.* **2001**, *115*, 7592-7598.

Il volume effettivo definito sopra viene utilizzato nella funzione di partizione traslazionale, che risulta fortemente corretta rispetto alla corrispondente in fase gas. La componente rotazionale della funzione di partizione viene costruita come una combinazione di funzioni di partizione corrispondenti a rotazioni libere e librazioni, pesate secondo i fattori $\alpha_g = e^{-\beta \epsilon}$ e $\alpha_h = 1 - e^{-\beta \epsilon}$

$$z_r = \alpha_g z_{r(g)} + \alpha_h z_h.$$

La componente z_h viene ottenuta dagli autovalori dell'equazione di Schrödinger per una rotazione impedita

$$-\frac{h^2}{8\pi^2 I_i} \frac{\partial^2 \psi}{\partial \varphi^2} + \frac{1}{2} \epsilon (1 - \cos n_i \varphi) \psi = E \psi, \quad i = 1, 2, 3$$

e risulta

$$z_h = z_{h,1} z_{h,2} z_{h,3}, \quad \text{con} \quad z_{h,i} = \frac{e^{-\theta_i/2T}}{1 - e^{-\theta_i/T}}.$$

La funzione di partizione totale per il soluto viene usata sia per il calcolo di proprietà termodinamiche indipendenti dalla pressione, sia per fornire un'equazione di stato per i liquidi della forma

$$\frac{PV}{NkT} = N \frac{\pi}{6} x^3 \frac{(\partial_V z)_T}{z},$$

dove

$$\frac{(\partial_V z)_T}{z} = \beta \partial_V \epsilon + \frac{\partial_V v}{v} + \frac{1}{4T} \left(\frac{\partial_V \epsilon}{\epsilon} \sum_{i=1}^3 \theta_i + \sum_{i=1}^3 \theta_i \frac{\partial_V B_i}{B_i} \right) + \beta h \sum_{i=1}^{3a-6} \frac{1 + e^{-\theta_{v,i}/T}}{1 - e^{-\theta_{v,i}/T}} \partial_V \omega_i.$$

Una forma approssimata valida a basse pressioni basse è data da

$$\frac{PV}{NkT} \cong \frac{x}{3} \frac{(\partial_x v)_T}{v}.$$

Di seguito vengono riportate le grandezze termodinamiche calcolate relative al passaggio di stato liquido-vapore per comuni solventi organici e l'acqua.

Entalpie ($kcal\ mol^{-1}$), entropie di vaporizzazione e calori specifici a volume costante ($cal\ mol^{-1}\ K^{-1}$) di liquidi a 298.15 K calcolate con la teoria di campo medio.

<i>Liquido</i>	ΔH_v	ΔS_v	$C_{V(l)}$
CH ₂ Cl ₂	0.816	19.465	18.328
CH ₃ CN	8.761	27.497	15.783
CH ₃ OH	11.618	28.645	14.744
H ₂ O	8.832	28.339	10.830

Il confronto con i dati sperimentali e quelli nella tabella seguente, ottenuta con metodi basati sul mezzo continuo polarizzabile, evidenziano le buone prestazioni del modello di campo medio.

Entalpie ($kcal\ mol^{-1}$), entropie di vaporizzazione e calori specifici ($cal\ mol^{-1}\ K^{-1}$) di liquidi a 298 K calcolate con il metodo SCRF (mezzo continuo polarizzabile).

<i>Liquido</i>	ΔH_v	ΔS_v	C_V
CH ₂ Cl ₂	2.34	-0.025	10.268
CH ₃ CN	0.93	-0.094	10.399
CH ₃ OH	7.17	-0.038	8.888
H ₂ O	7.60	-0.049	6.020

Entalpie ($kcal\ mol^{-1}$), entropie di vaporizzazione e calori specifici molari a volume costante ($cal\ mol^{-1}\ K^{-1}$) di liquidi a 298.15 K misurati sperimentalmente.

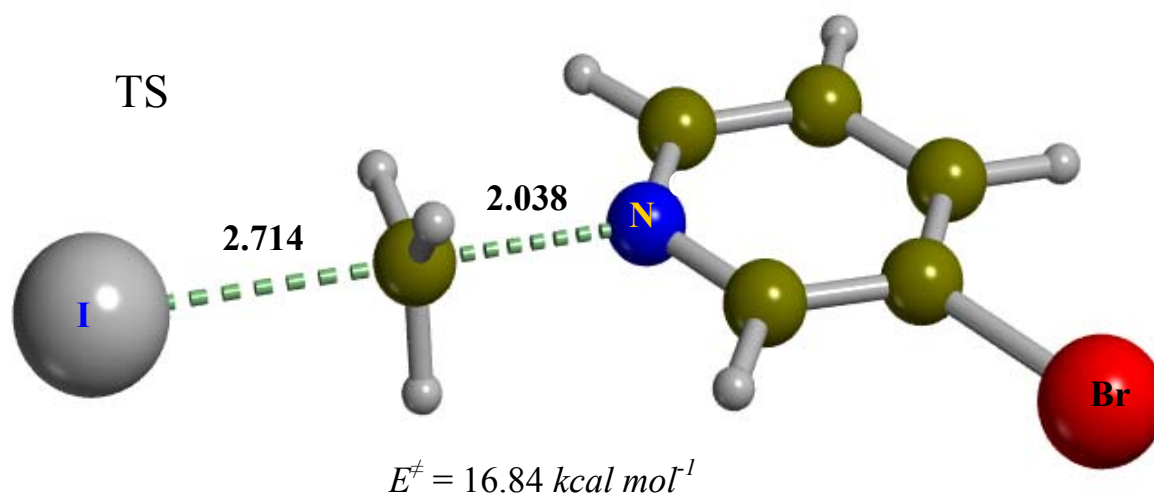
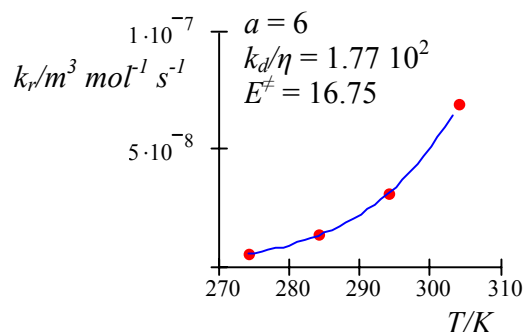
<i>Liquido</i>	ΔH_v	ΔS_v	$C_{p(l)}$
CH ₂ Cl ₂	6.90	23.15	24.45
CH ₃ CN	7.94	26.65	21.91
CH ₃ OH	9.04	30.34	19.00
H ₂ O	10.52	33.29	18.01

La teoria riassunta sopra non è limitata ai liquidi puri, ma si estende al calcolo di funzioni di partizione, costanti cinetiche e costanti termodinamiche per processi coinvolgenti specie molecolari in soluzione. A questo riguardo si è considerata la discrepanza tra la barriera di reazione della sostituzione nucleofila tra metile ioduro e 3-bromopiridina in acetonitrile ottenuta per regressione all'equazione di Eyring ($13.82\ kcal\ mol^{-1}$) e la corrispondente calcolata via DFT (density functional theory, $16.84\ kcal\ mol^{-1}$). L'estensione del numero degli stati facenti parte della struttura di transizione nello spazio della fasi conduce all'espressione per la costante cinetica bimolecolare²

$$k_r(\bar{x}) = \frac{k_d}{\eta} \frac{z_{v,TS}}{z_v} \frac{\Gamma(a, \bar{x})}{\Gamma(a)}$$

² C. Canepa, "Rate-determining Cooperative Effects of Bimolecular Reactions in Solution" *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 13290-13294.

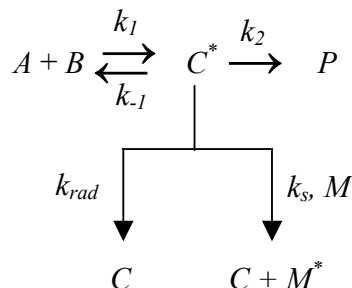
La regressione delle costanti cinetiche osservate all'equazione precedente fornisce una barriera di $16.75 \text{ kcal mol}^{-1}$, in migliore accordo con la corrispondente grandezza calcolata per via indipendente quantomeccanicamente.



2. Cinetiche e Meccanismi di Reazione in Fase Gas

Il calcolo di costanti di velocità rappresenta un criterio stringente per confermare la validità di un meccanismo di reazione per confronto con il dato sperimentale. La valutazione delle costanti cinetiche per reazioni in fase gas viene tradizionalmente effettuata con diverse formulazioni: teoria dello stato di transizione (TST), “variational transition state theory” (VTST) e teoria RRKM per le reazioni con barriera, “flexible transition state theory” (FTST) per reazioni senza barriera. Tutte queste formulazioni conseguono da una definizione di stato di transizione corrispondente ad una regione dello spazio delle fasi nella immediata prossimità della sella del primo ordine. Un’estensione della definizione di stato di transizione a regioni dello spazio delle fasi non adiacenti alla sella del primo ordine, ma ad essa connesse da traiettorie percorribili in tempi relativamente

brevi, conduce ad una formulazione più generale delle costanti cinetiche elementari dipendenti dall'energia.³ In uno schema di reazione quale il seguente



è quindi possibile esprimere le quantità k_1 , k_{-1} e k_2 in funzione dell'energia e mediare sulla distribuzione di Boltzmann ottenendo un'espressione per la costante cinetica osservata al processo dai reagenti ai prodotti

$$k_r(\bar{x}, f) = \beta^{-1} \int_{(1-f)\bar{x}}^{\infty} dy \int_{f\bar{x}}^{\infty} dx v(x) \sigma(x) P(x+y) \frac{\rho(x+y)}{z_v} e^{-(x+y)},$$

dove la quantità x rappresenta l'energia ridotta E/kT . La costante di velocità precedente è valida per una particolare distribuzione dell'energia totale necessaria a superare la barriera, ovvero una frazione $f\bar{x}$ proveniente dalla componente traslazionale ed una corrispondente $(1-f)\bar{x}$ dalla componente interna. Le costanti cinetiche relative ai processi competitivi di deattivazione dell'intermedio vibrazionalmente eccitato C^* mediante emissione di radiazione (k_{rad}) e collisione (k_s) vengono considerate trascurabili rispetto alla corrispondente costante di evoluzione verso i prodotti (k_2). La costante cinetica dipendente dalla temperatura si ottiene dopo una successiva integrazione sul parametro f

$$k_r(\bar{x}) = \int_0^1 df k_r(\bar{x}, f).$$

Una volta ottenute espressioni esplicite per la velocità relativa dei frammenti $v(x)$ e la sezione d'urto $\sigma(x)$ si arriva all'espressione finale

$$k_r(\bar{x}, f) = \frac{k_0}{\Gamma(s)} \int_{(1-f)\bar{x}}^{\infty} dy e^{-y} \int_{f\bar{x}}^{\infty} dx x^{1/2-2/\alpha} P(x+y) (x+y)^{s-1} e^{-x},$$

³ C. Canepa "A Statistical/Collisional Approach to Rates of Bimolecular Reactions at Low Pressure" *Int. J. Chem. Kinet.* **2005**, 37, 233-242.

dove

$$k_0 = \pi q(\alpha) \left(\frac{2kT}{\mu} \right)^{1/2} \left(\frac{\lambda}{kT} \right)^{2/\alpha}$$

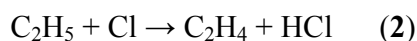
e

$$P(x+y) = \frac{\rho^\ddagger(x+y, \bar{x})}{\eta\rho(x+y) + \rho^\ddagger(x+y, \bar{x})} = \left(\frac{z_v}{z_v^\ddagger} \frac{\eta}{\psi_a} + 1 \right)^{-1},$$

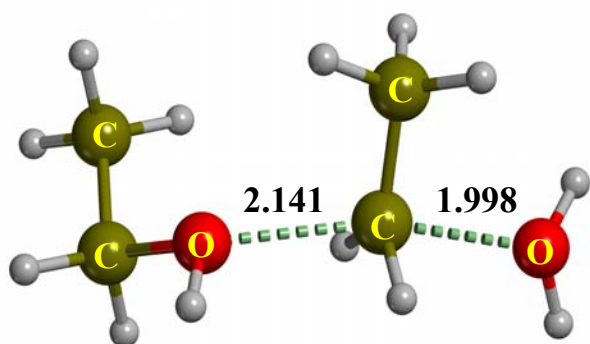
con

$$\psi_a(u) = \sum_{i=0}^{a-1} \binom{s-1}{i} u^i (1-u)^{s-1-i}, \quad u = \bar{x}/(x+y).$$

Nelle espressioni precedenti μ rappresenta la massa ridotta, λ ed α sono due parametri che compaiono nella forma funzionale del potenziale tra le due particelle reagenti $u(r) = -\lambda/r^\alpha$, ed η è uguale al rapporto tra le frequenze con cui il complesso attivato C^* dissocia nei reagenti e nei prodotti. Il modello esposto è stato applicato alle tre seguenti reazioni, che presentano un comportamento della costante cinetica in funzione della temperatura differente



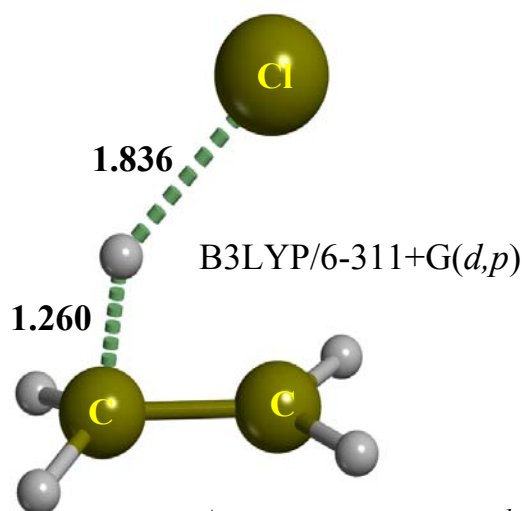
Oltre alla definizione delle selle del primo ordine per i tre processi e delle relative barriere di energia potenziale sono anche stati ottenuti i profili energetici per varie distanze tra i reagenti.



MPW1K/6-31+G(d,p)

$$\Delta U_{ZPE}^\ddagger = -8.9 \text{ kJ mol}^{-1}$$

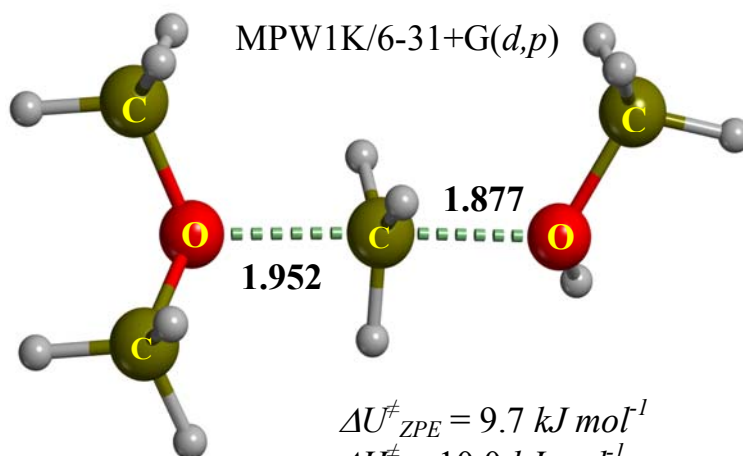
$$\Delta H^\ddagger = -7.5 \text{ kJ mol}^{-1}$$



B3LYP/6-311+G(d,p)

$$\Delta U_{ZPE}^\ddagger = -104.3 \text{ kJ mol}^{-1}$$

$$\Delta H^\ddagger = -109.6 \text{ kJ mol}^{-1}$$

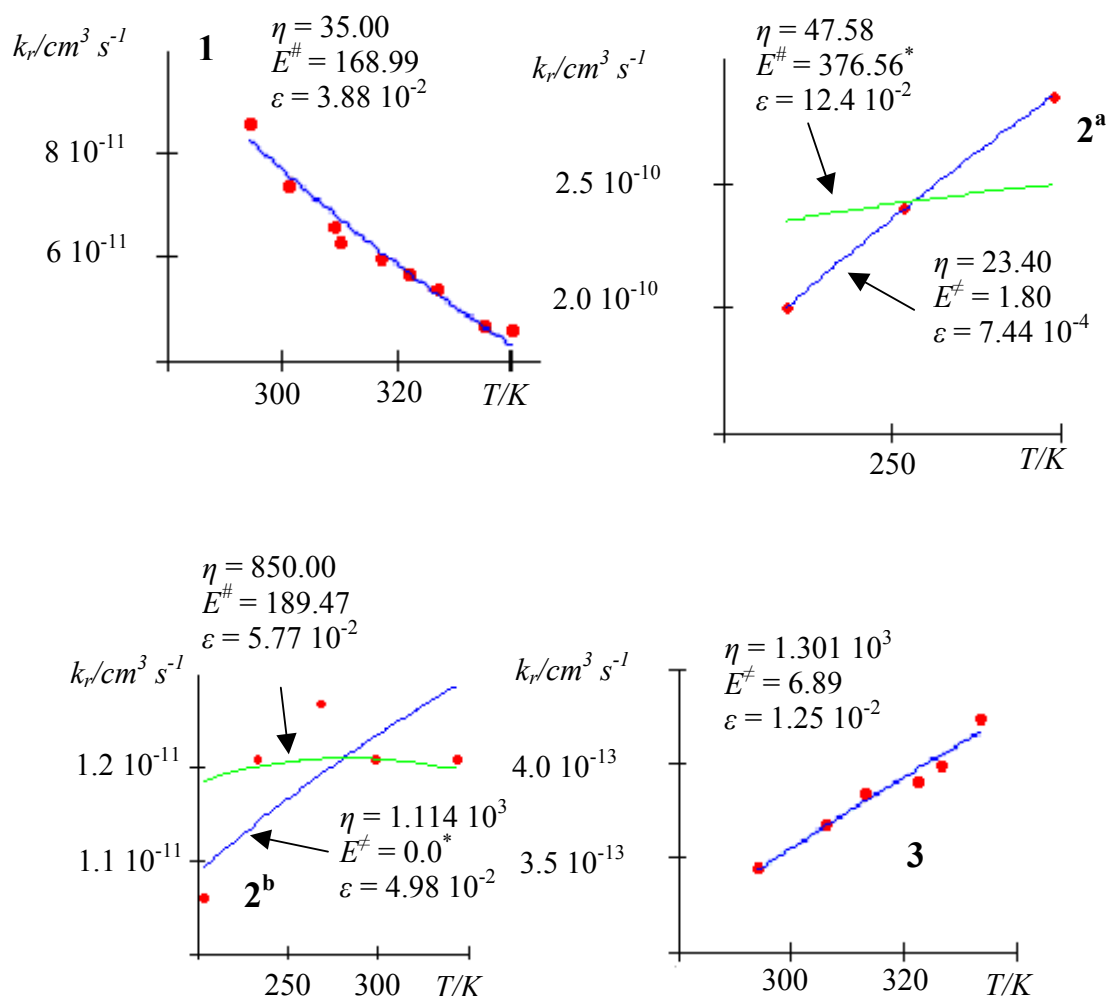


MPW1K/6-31+G(d,p)

$$\Delta U_{ZPE}^\ddagger = 9.7 \text{ kJ mol}^{-1}$$

$$\Delta H^\ddagger = 10.0 \text{ kJ mol}^{-1}$$

Da una regressione dei dati sperimentali all'espressione per la costante cinetica si ottengono i grafici seguenti, dove i punti rappresentano i dati misurati e le curve le corrispondenti grandezze ottenute dal calcolo.

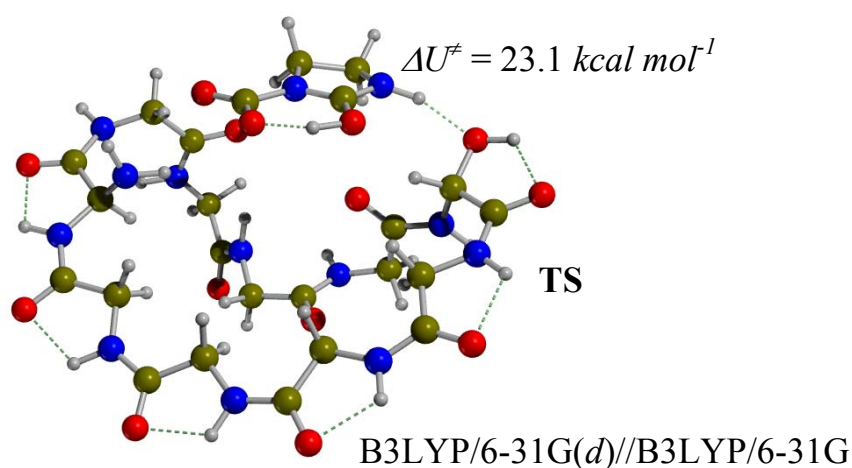


Le deviazioni standard relative sono pari o inferiori a qualche unità percentuale, sia per processi con una dipendenza positiva della costante cinetica dalla temperatura, sia per processi con una dipendenza negativa. Il modello esposto sopra è in grado quindi di dare una trattazione omogenea sia delle reazioni organiche con barriera, sia prive di barriera. Nonostante i casi studiati non presentino effetti cooperativi tra modi normali attivi e la coordinata di reazione, non è escluso che ciò non accada in sistemi di dimensioni più elevate.

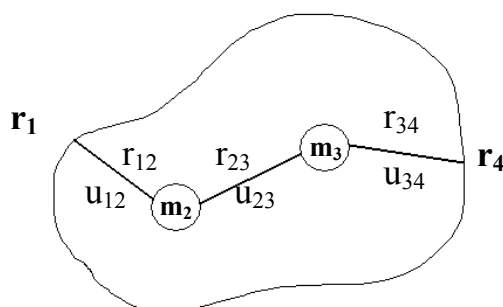
3. Catalisi Enzimatica

Con indagini computazionali sulle reazioni enzimatiche di decarbossilazione di aminoacidi e di ossidazione con la C4a-idroperossiflavina non è stato possibile individuare per modelli neutri un meccanismo con barriera di attivazione inferiore alle 20 kcal mol^{-1} . Esiste quindi una discrepanza tra le barriere ottenute per via quantomeccanica e le corrispondenti barriere derivate da un'analisi secondo l'equazione di Eyring delle costanti cinetiche misurate.

Questo studio inizia dall'indagine teorica sull'effetto di interazioni con il solvente sulla reazione di decarbossilazione dell'*N*-carbossi-2-imidazolidinone, un modello della biotina la cui perdita di CO₂ in comuni solventi è stata studiata anche sperimentalmente.⁴ Anche in questo caso l'effetto del mezzo di reazione sulla barriera calcolata in fase gas è minimo, sia facendo uso di modelli in cui il solvente viene trattato esplicitamente, sia usando modelli basati su di un mezzo continuo polarizzabile. Anche l'interazione con aminoacidi in una cavità costituita da una struttura ciclica di 10 unità di glicina lascia la barriera pressoché invariata, un'indicazione del fatto che la barriera in fase gas sia una proprietà intrinseca, poco influenzabile da interazioni con il mezzo di reazione.



Nell'intento di ampliare i modelli statici basati sul profilo di energia potenziale si è studiato un modello molto semplificato di una reazione di decarbossilazione, che può essere costituito da due masse connesse da un potenziale la cui forma analitica venga derivata dalla costante di forza del legame *N-C* dell'*N*-carbossi-2-imidazolidinone, ottenuta per via quantomeccanica.



⁴ C. Canepa, R. D. Bach "A Rate Expression for Enzymatic Reactions. The Dynamical Relation between Coupled Oscillators at the Active Site and the Rate Enhancement of Enzyme-Catalysed Processes" *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2001**, 3, 4072-4081.

Le due masse sono contenute in una cavità fissa e la modulazione dei vari potenziali indicati nello schema riportato sopra consente la simulazione dell'interazione del substrato modello con acqua o proteine. La soluzione numerica del sistema di equazioni seguente fornisce le variabili dinamiche del sistema in funzione del tempo

$$\ddot{\mathbf{r}}_3 = \frac{1}{m_3} \left(\frac{du_{23}}{d\mathbf{r}_{23}} + \frac{du_{34}}{d\mathbf{r}_{34}} - \beta c_b(0) (r_{34} - r_{34}^*) \frac{\mathbf{r}_{34}}{r_{34}} - \beta \int_0^t dt' c_b(t-t') \dot{\mathbf{r}}_3(t') + \mathbf{F}(t) \right)$$

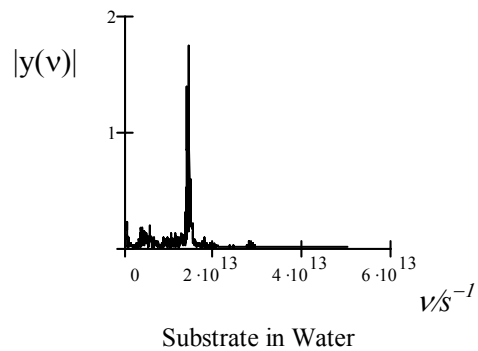
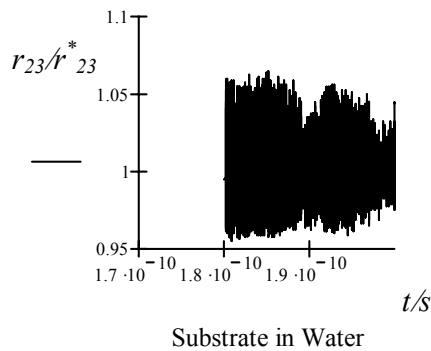
$$c_b(t) = \frac{1}{3} \lim_{\tau \rightarrow \infty} \frac{1}{\tau} \int_0^\tau dt' \mathbf{F}(t') \cdot \mathbf{F}(t' + t)$$

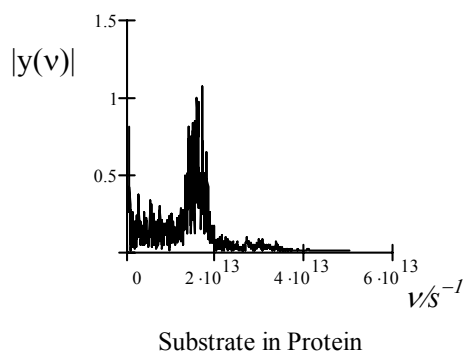
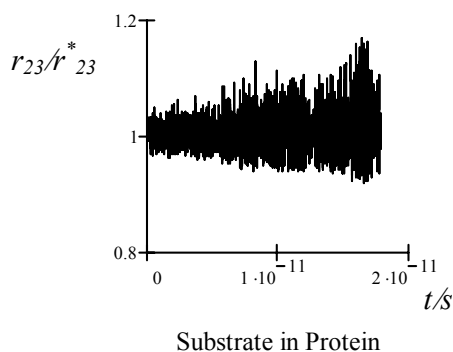
$$\mathbf{F}(t) = \alpha f_b < r_b > \int_0^{\omega_m} d\omega (e^{\beta \hbar \omega} - 1)^{-1} \rho(\omega) \mathbf{e}(\omega) \sin(\omega t + \varphi(\omega))$$

$$\alpha = s \left(\int_0^{\omega_m} d\omega \rho(\omega) \right)^{-1}$$

Il comportamento del sistema modello risulta determinato prevalentemente dalla forma della densità degli stati vibrazionali $\rho(\omega)$. Gli schemi seguenti illustrano come la densità degli stati dell'acqua induca oscillazioni limitate del legame *N-C*. Una densità degli stati propria di una proteina induce invece oscillazioni di ampiezza crescente fino a rottura del legame tra le due particelle.

Intensità e spettro di Fourier del segnale $r_{23}(t)$ negli ultimi $2.0 \cdot 10^{-11}$ s di simulazione del sistema di oscillatori accoppiati





Il problema della catalisi enzimatica viene ora formulato a partire da una estensione dello stato di transizione ad un volume che comprende il dominio che conduce ai prodotti in un tempo proprio di risposta del sistema v^{-1} .⁵ Il rapporto tra il volume corrispondente allo stato di transizione ed il volume totale associato ai reagenti è una grandezza fondamentale nello sviluppo della teoria e può essere espresso come

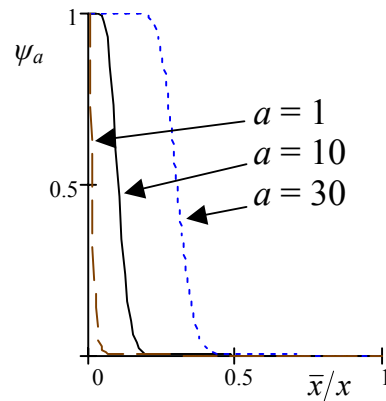
$$\frac{z_v^\ddagger}{z_v} \psi_a(\bar{x}, x), \quad \text{con} \quad \psi_a(\bar{x}, x) = 1 - \frac{B(a, s-a; \bar{x}/x)}{B(a, s-a)}.$$

Nelle precedenti relazioni $\bar{x} = \beta E^\ddagger$ (barriera ridotta di energia potenziale) $x = \beta E$ (energia totale ridotta di un sistema con s modi di vibrazione di cui un numero a sono attivi). Le funzioni z_v^\ddagger e z_v sono le funzioni di partizione vibrazionali dello stato di transizione e del complesso enzima-substrato corrispondente ai reagenti. I modi attivi sono accoppiati alla coordinata di reazione e sono ad essa equivalenti dal punto di vista energetico. Una energia pari o superiore alla soglia E^\ddagger in un qualunque oscillatore attivo (o insieme di oscillatori attivi) conduce ai prodotti in un tempo v^{-1} . Le funzioni

$$B(a, b; \bar{x}/x) = \int_0^{\bar{x}/x} dx x^{a-1} (1-x)^{b-1} \quad \text{e} \quad B(a, b) = \int_0^1 dx x^{a-1} (1-x)^{b-1}$$

sono rispettivamente la beta completa ed incompleta di Euler. La figura seguente mostra l'andamento della funzione ψ_a per diversi valori di a . Il caso $a = 1$ riconduce alla teoria dello stato di transizione.

⁵ C. Canepa "Rates of Catalyzed Processes in Enzymes and Other Cooperative Media" *J. Phys. Chem. B* **2003**, *107*, 4437-4443.

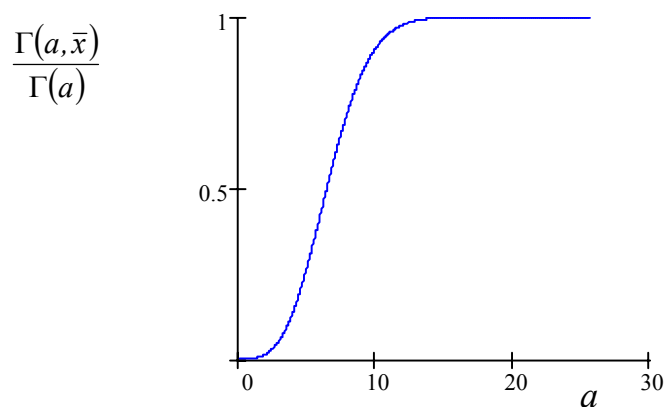


È evidente che i contributi ad energie prossime alla barriera ($\bar{x}/x \approx 0.5$) siano molto piccoli per ψ_1 e significativi per ψ_a . La media termodinamica della quantità $\psi_a(\bar{x}, x) z_v^\ddagger / z_v$ conduce alla seguente espressione per la costante cinetica del primo ordine dello stadio catalitico (corrispondente a k_2 o k_{cat} dello schema di Michaelis-Menten)

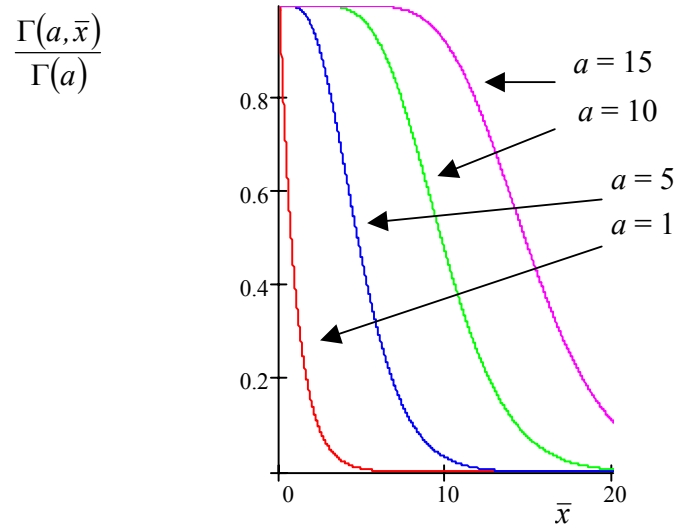
$$k_a(\bar{x}) = \nu \frac{z_v^\ddagger}{z_v} \frac{\Gamma(a, \bar{x})}{\Gamma(a)}, \text{ dove}$$

$$\Gamma(a) = \int_0^\infty dx x^{a-1} e^{-x} \quad \text{e} \quad \Gamma(a, \bar{x}) = \int_{\bar{x}}^\infty dx x^{a-1} e^{-x}$$

sono le funzioni gamma completa e gamma incompleta di Euler. Il comportamento del rapporto $\Gamma(a, \bar{x})/\Gamma(a)$ è qui rappresentato in funzione di a



e dimostra che esiste comunque un valore di a in grado di dare $\Gamma(a, \bar{x})/\Gamma(a) \approx 1$, ovvero $k_a(\bar{x}) \approx \nu$ per qualunque valore della barriera. La stessa funzione può essere rappresentata per valori tipici di a al variare della barriera ridotta \bar{x} .



Nella derivazione della costante cinetica si è fatto uso del nuovo teorema sulle funzioni gamma incomplete di Euler

$$\frac{1}{\Gamma(s)} \int_{\bar{x}}^{\infty} dx \psi_a x^{s-1} e^{-x} = \frac{1}{\Gamma(a)} \int_{\bar{x}}^{\infty} dx x^{a-1} e^{-x}.$$

Per valori interi di a le funzioni gamma possono essere integrate analiticamente dando il risultato

$$k_a = \nu \frac{z_v^\#}{z_v} e^{-\bar{x}} \sum_{i=0}^{a-1} \frac{\bar{x}^i}{i!},$$

da cui la teoria dello stato di transizione viene recuperata nel caso particolare $a = 1$

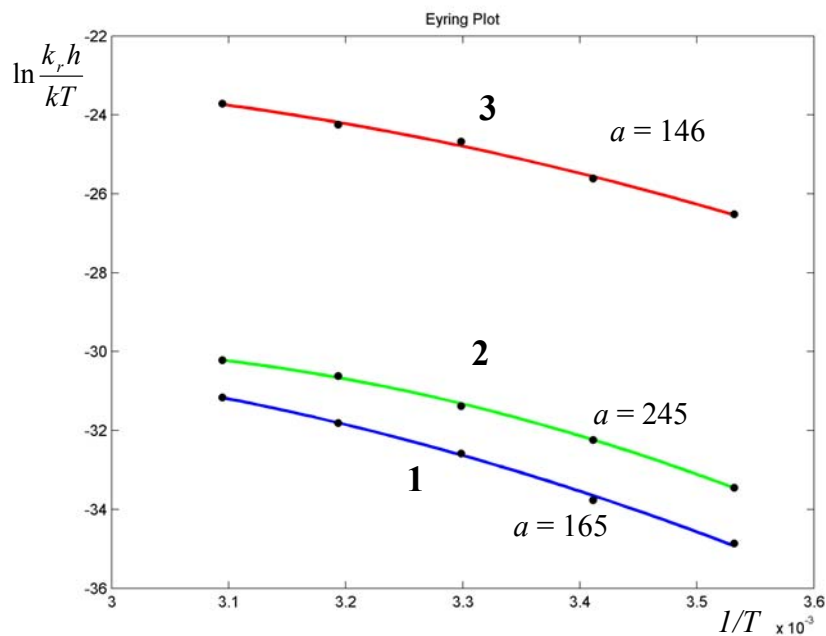
$$k_1 = \nu \frac{z_v^\#}{z_v} e^{-\bar{x}}.$$

È interessante notare che il fattore di accelerazione $\sum_{i=0}^{a-1} \bar{x}^i/i!$ dipende sia dal numero di oscillatori attivi sia dalla barriera E^\ddagger e che la dipendenza della costante cinetica dalla barriera è del tutto diversa rispetto alla corrispondente con un solo modo attivo (puramente esponenziale).

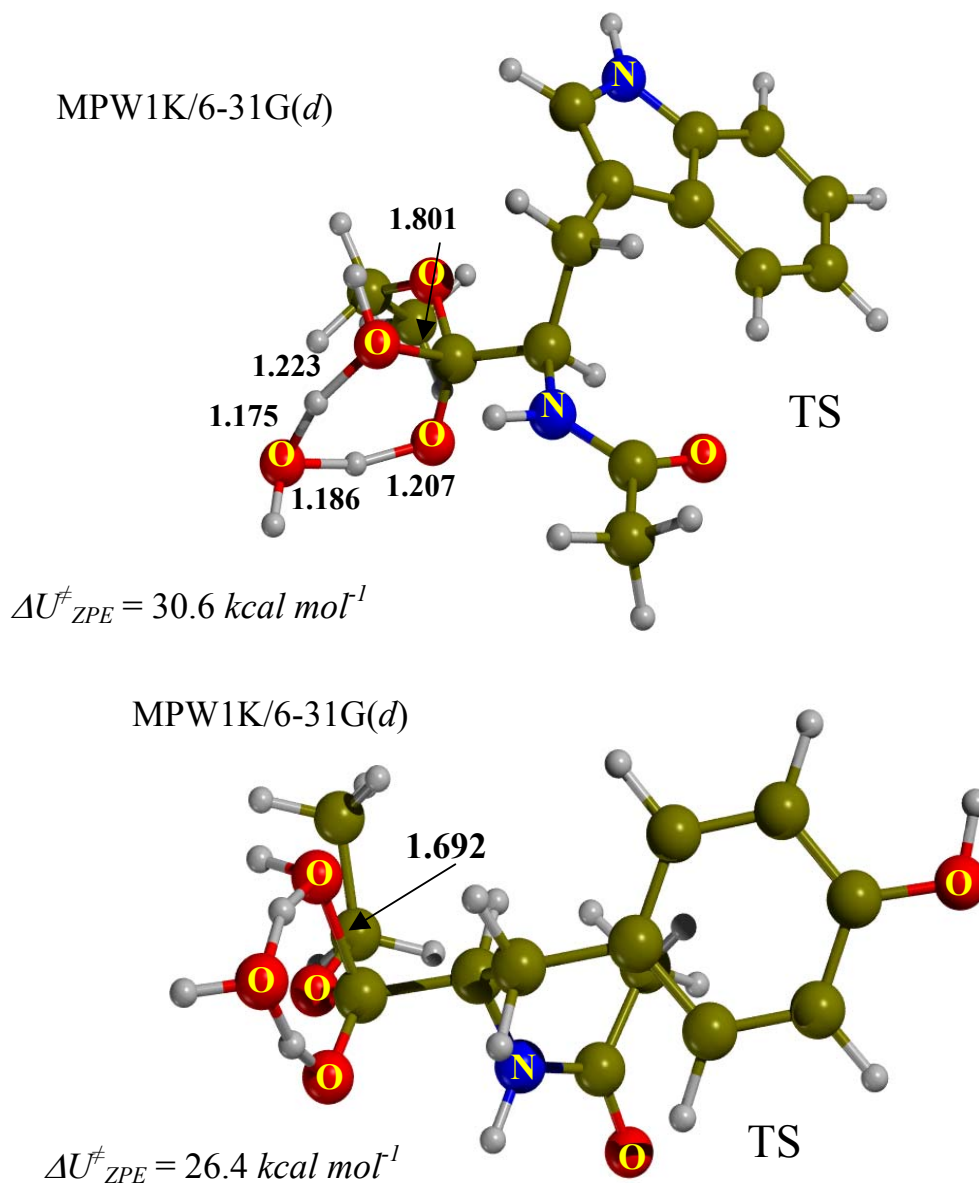
Effetto della barriera di reazione (E^\ddagger) sulla costante cinetica di reazione, rispettivamente con 30 ed 1 modi attivi a $T = 298\text{ K}$

$E^\ddagger / \text{kcal mol}^{-1}$	k_a / ν	k_1 / ν
0.0	1.00	1.00
5.0	1.00	$2.16 \cdot 10^{-4}$
10.0	1.00	$4.67 \cdot 10^{-8}$
15.0	0.80	$1.01 \cdot 10^{-11}$
20.0	0.24	$2.18 \cdot 10^{-15}$
25.0	$2.07 \cdot 10^{-2}$	$4.72 \cdot 10^{-19}$
30.0	$6.90 \cdot 10^{-4}$	$1.02 \cdot 10^{-22}$
35.0	$1.12 \cdot 10^{-5}$	$2.20 \cdot 10^{-26}$
40.0	$1.05 \cdot 10^{-7}$	$4.77 \cdot 10^{-30}$
45.0	$6.40 \cdot 10^{-10}$	$1.03 \cdot 10^{-33}$

Gli enzimi che hanno evoluto un sufficiente numero di modi di vibrazione attivi hanno costanti cinetiche dell'ordine della frequenza fondamentale di reazione ν , indipendentemente dalla barriera energetica. La teoria sopra esposta spiega l'osservazione sperimentale dei grafici di Eyring curvi ottenuti da Stein per l'idrolisi di peptidi catalizzata da α -chimotripsina, mostrata di seguito per tre diversi substrati.



Ad ulteriore supporto del modello illustrato sopra è stata studiata l'idrolisi degli esteri etilici dell'*N*-acetil-*L*-triptofano e della *N*-acetil-*L*-tirosina. Le barriere di attivazione per le reazioni di idrolisi non catalizzata sono riportate nella figure seguenti



L'effetto elettronico del sito attivo sulla barriera di energia potenziale per l'idrolisi è stata valutata sul metile acetato. La reazione non catalizzata presenta una barriera corrispondente al substrato *N*-acetil-*L*-tirosina ($25.1 \text{ kcal mol}^{-1}$). L'interazione con l'amminoacido istidina è stata approssimata con un anello imidazolico ed abbassa la barriera di attivazione di alcune kcal mol^{-1} . Tuttavia la regressione di costanti cinetiche sperimentali all'equazione di Arrhenius fornisce energie di attivazione molto inferiori; di $12.2 \text{ kcal mol}^{-1}$ per l'idrolisi del *N*-acetil-*L*-triptofano catalizzata da α -chimotripsina e $10.9 \text{ kcal mol}^{-1}$ per la reazione corrispondente della *N*-acetil-*L*-tirosina. L'abbassamento della barriera di reazione dovuto ai residui amminoacidici del sito attivo valutato

per via teorica è di $5.7 \text{ kcal mol}^{-1}$, e quindi insufficiente a ridurre l'energia di attivazione per l'idrolisi a $10\text{-}12 \text{ kcal mol}^{-1}$. Una regressione delle costanti cinetiche sperimentali alla nuova funzione con $a \approx 15$ fornisce invece energie di attivazione in accordo con i dati calcolati. È quindi evidente che il meccanismo di idrolisi illustrato nella figura precedente è da ritenersi valido nonostante la barriera di energia potenziale sia significativamente maggiore di quella ottenuta da un'analisi secondo Arrhenius.

Regressione di costanti cinetiche sperimentali relative all'idrolisi dell'*N*-acetil-*L*-triptofano e *N*-acetil-*L*-tirosina catalizzate da α -chymotripsina. I punti rappresentano i dati sperimentali e le curve grafici dell'equazione $k_a = \nu e^{-\bar{x} \sum_{i=0}^{a-1} \bar{x}^i / i!}$ per i valori specificati di a ed E^\ddagger (kcal mol^{-1}). La teoria classica fornisce rispettivamente barriere di 12.2 e $10.9 \text{ kcal mol}^{-1}$.

