

INTRODUÇÃO AO METABOLISMO, BIOENERGÉTICA E ATP

1-SET-2017

QBQ 0230 – Biologia Noturno

O que é metabolismo

- Os organismos vivos não estão em equilíbrio.
- Eles necessitam de um influxo contínuo de energia para manter a ordem.
- Um ser humano, ao longo de sua vida, terá consumido toneladas de nutrientes e ingerido mais de 30.000 L de água.
- Metabolismo (do grego *metabolismos*, μεταβολισμός, que significa "mudança", "troca") é o conjunto de transformações sofridas em um organismo vivo pelas substâncias que o constituem.
- O metabolismo pode ser dividido em dois tipos:
 - as reação de síntese (anabolismo)
 - e as reação de degradação, que libertam energia (catabolismo).
- Para que a célula possa sintetizar seus componentes, ela precisa de matéria prima, ou seja, substancias que possam ser convertidas ou transformadas nas moléculas necessárias para os processos biológicos.

Quais os principais elementos necessários para a vida?

1 H																		2 He
3 Li	4 Be											5 B	6 C	7 N	8 O	9 F	10 Ne	
11 Na	12 Mg											13 Al	14 Si	15 P	16 S	17 Cl	18 Ar	
19 K	20 Ca		21 Sc	22 Ti	23 V	24 Cr	25 Mn	26 Fe	27 Co	28 Ni	29 Cu	30 Zn	31 Ga	32 Ge	33 As	34 Se	35 Br	36 Kr
37 Rb	38 Sr		39 Y	40 Zr	41 Nb	42 Mo	43 Tc	44 Ru	45 Rh	46 Pd	47 Ag	48 Cd	49 In	50 Sn	51 Sb	52 Te	53 I	54 Xe
55 Cs	56 Ba	57–70 Lanthanides	71 Lu	72 Hf	73 Ta	74 W	75 Re	76 Os	77 Ir	78 Pt	79 Au	80 Hg	81 Tl	82 Pb	83 Bi	84 Po	85 At	86 Rn
87 Fr	88 Ra	89–102 Actinides	103 Lr	104 Rf	105 Db	106 Sg	107 Bh	108 Hs	109 Mt	110 Ds	111 Rt	112 Uub						

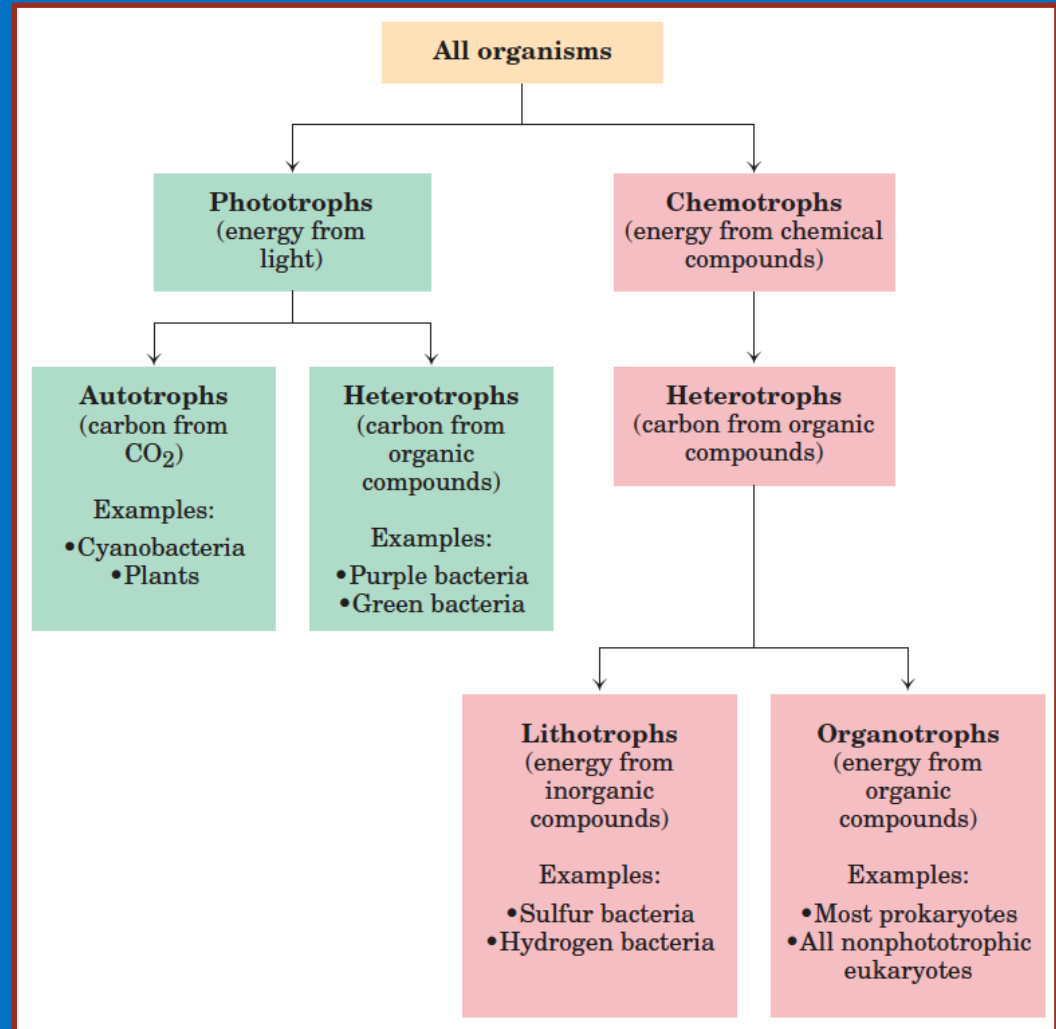
Major elements
 Trace elements

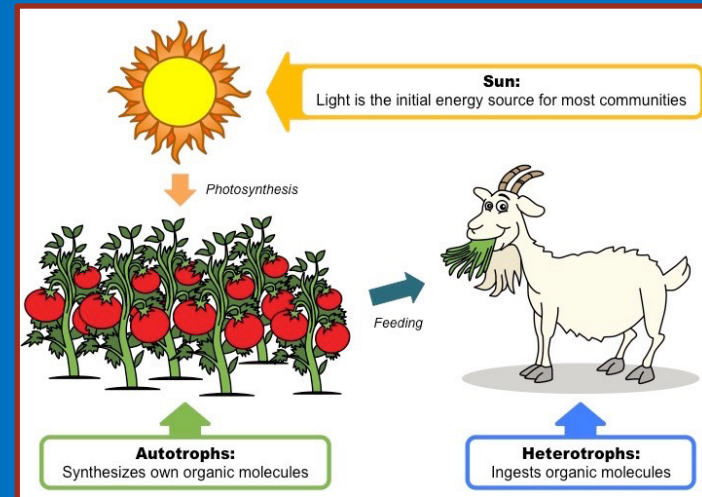
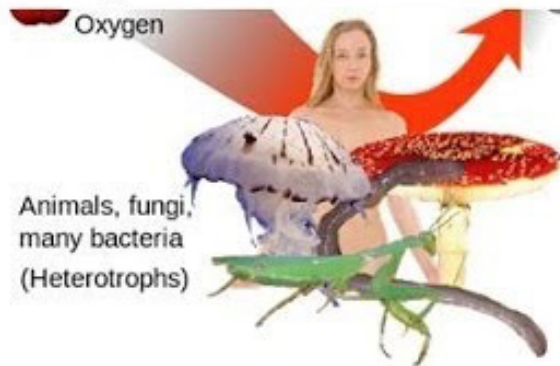
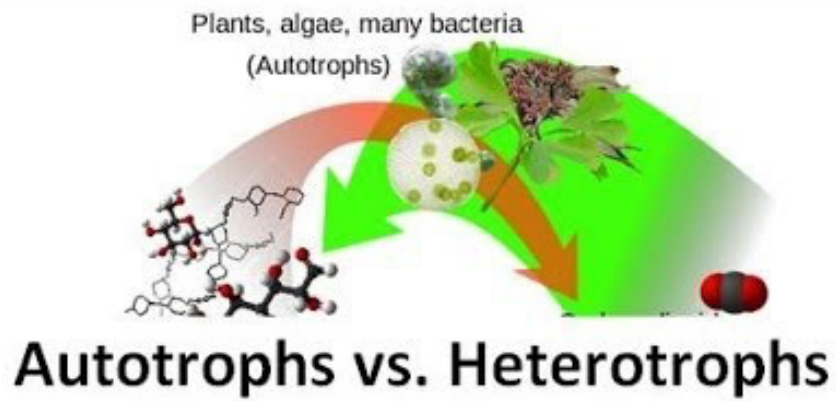
Figure 1-37 Periodic table in which the 26 elements utilized by living systems are highlighted in blue.

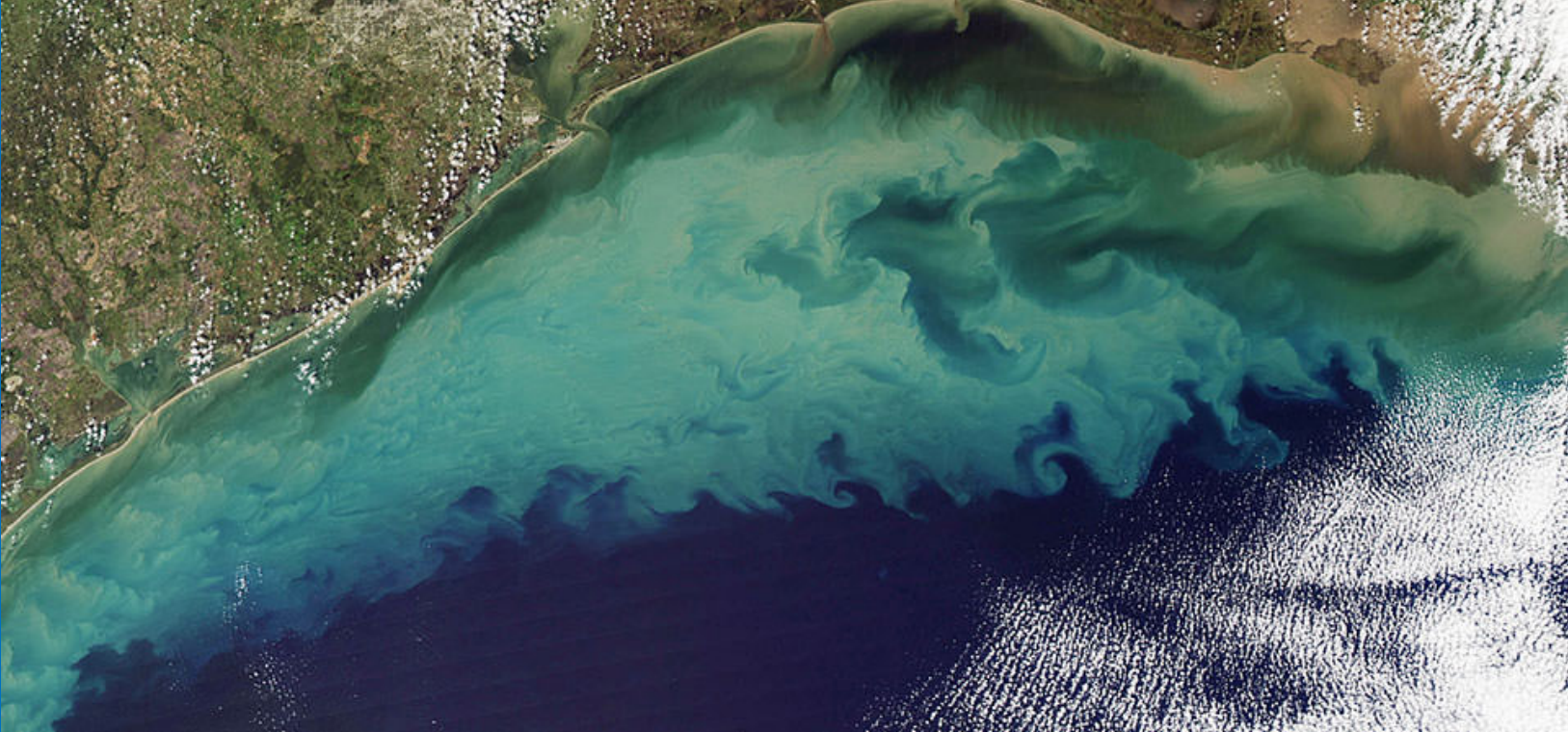
- Os elementos majoritários compõem os carboidratos, gorduras e proteínas, os principais componentes de uma célula, além do eletrólitos (Na, Ca, Mg, K, Cl).
- Os elementos minoritários são cofatores para enzimas e outras proteínas estruturais.

Os organismos podem ser classificados de acordo com a fonte de energia e de carbono

- Todos os seres vivos necessitam de fontes de energia e matéria prima para viver.
- A matéria prima é necessária para sintetizar os compostos que uma célula precisa.
- A fonte de energia é utilizada para que as reações químicas possam ocorrer.
- Os organismos autotróficos são capazes de sintetizar todos os compostos necessários para a vida a partir de água, CO₂ e sais minerais, utilizando a luz como fonte de energia.
- Organismos heterotróficos precisam de compostos orgânicos como fonte de carbono (p.ex., glicose).

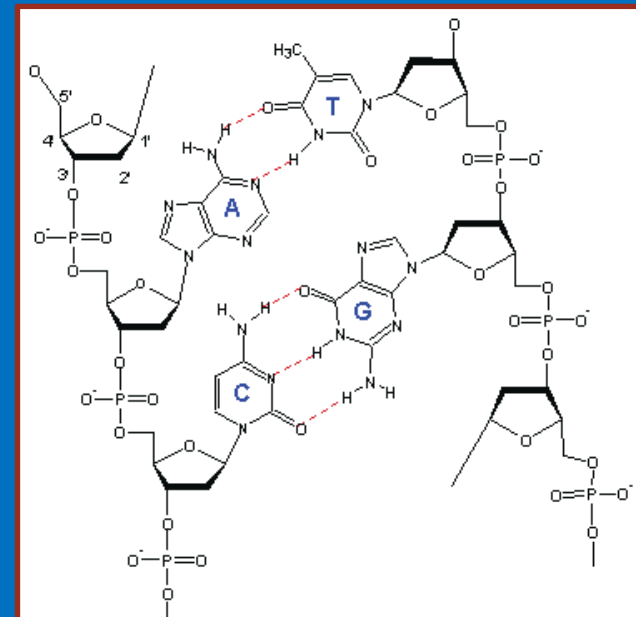
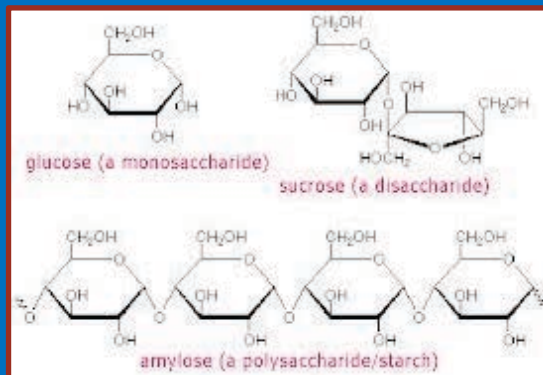
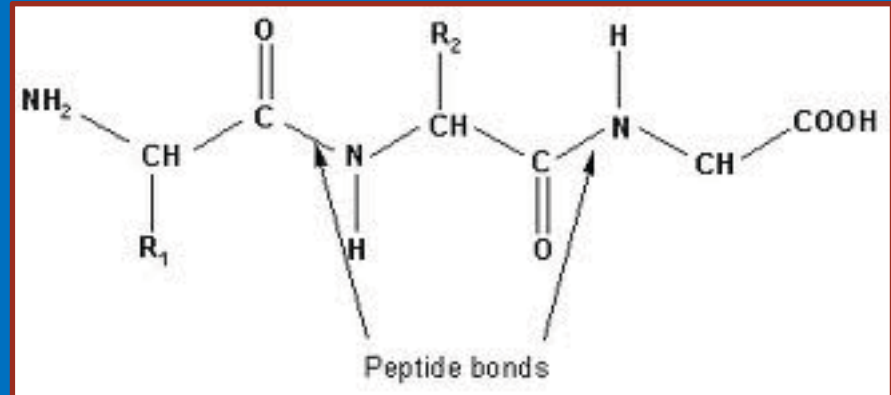






As fontes de carbono e nitrogênio

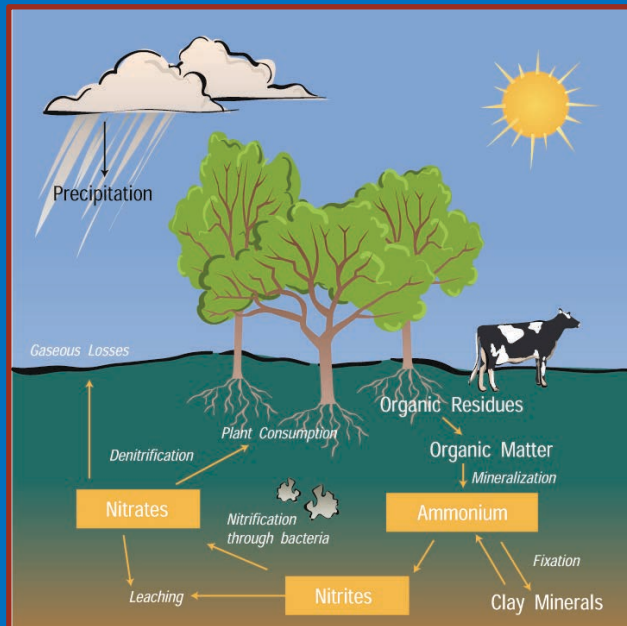
- Os organismos autotróficos são capazes de sintetizar todos os compostos necessários para a vida a partir de água, CO₂ e sais minerais, utilizando a luz como fonte de energia.
- Para isso, eles necessitam apenas de fontes de carbono (p.ex., CO₂) e nitrogênio (N₂, NO₂/NO₃, amônio).



As fontes de carbono e nitrogênio



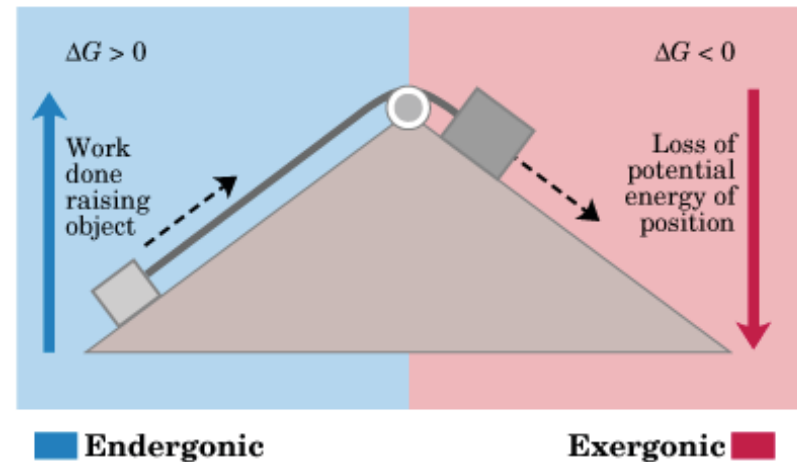
- Organismos complexos, como nós, precisam obter a matéria prima de outros organismos.
- Por isso, dependemos de:
 - bactérias e outros microorganismos para obtermos o Nitrogênio;
 - plantas para obtermos carboidratos (carbono) e o oxigênio;
 - outros animais como fonte de proteína.



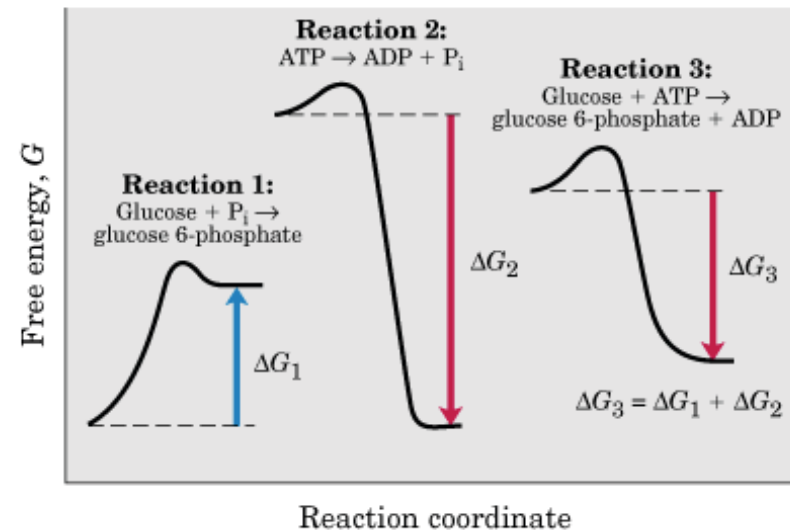
Termodinâmica e as reações biológicas

- As reações biológicas obedecem as leis da termodinâmica e dependem da energia livre de Gibbs (G) disponível para que a reação ocorra a uma dada temperatura e pressão constantes.
- Em termodinâmica, a energia de Gibbs (G) se refere a quantidade máxima de energia que pode ser extraída de um sistema fechado.
- Assim, quando uma reação química ocorre (transformação), há uma mudança nos níveis de energia de Gibbs entre o sistema inicial e final.
- Esta diferença é conhecida como $\Delta G = G_{\text{final}} - G_{\text{inicial}}$.

(a) Mechanical example



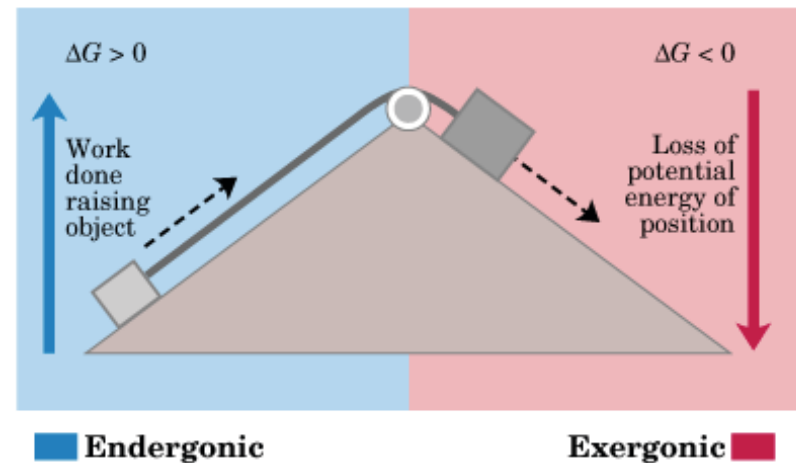
(b) Chemical example



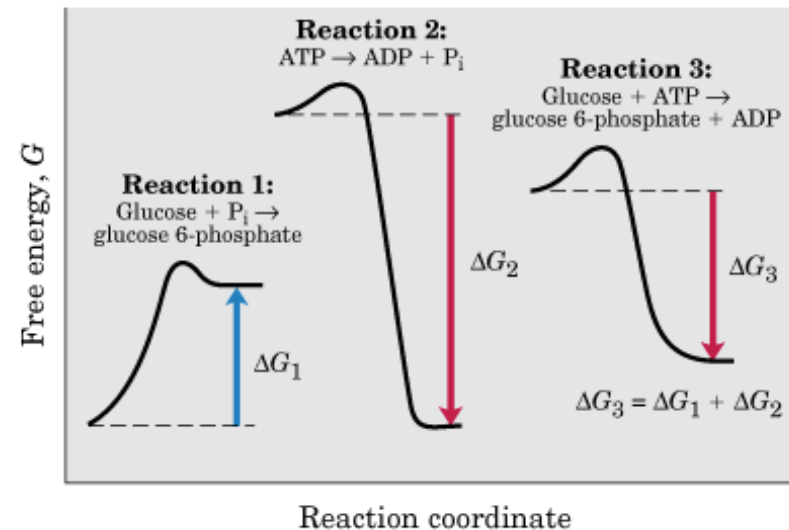
Reações exergônicas e endergônicas

- Uma reação que libera energia livre ($\Delta G < \text{zero}$), é chamada de reação exergônica.
- Reações exergônicas são favoráveis e muitas vezes espontâneas.
- Já reações com aumento de energia livre ($\Delta G > \text{zero}$), são chamadas de reações endergônicas.
- As reações endergônicas são desfavoráveis termodinamicamente e não espontâneas.
- Ou seja, é necessária a adição de energia para que a reação ocorra.
- Reações endergônicas podem ocorrer, se acopladas a reação exergônica, de tal forma, que ao final, a soma da energia livre do sistema seja menor que zero ($\Delta G < \text{zero}$).

(a) Mechanical example



(b) Chemical example



Entalpia (H)

- É a energia térmica de uma molécula.

$$H = U + PV$$

U = energia interna (J)

P = pressão (pascal)

V = volume (m³)

- Toda reação química tem uma diferença de entalpia (ΔH) que pode ser expressa como:

$$\Delta H = H_{\text{produto}} - H_{\text{reagentes}}$$

Se $\Delta H < \text{zero}$ a reação é exotérmica (libera calor)

Se $\Delta H > \text{zero}$ a reação é endotérmica (absorve calor)

TABLE 1-1 Strengths of Bonds Common in Biomolecules

Type of bond	Bond dissociation energy* (kJ/mol)	Type of bond	Bond dissociation energy (kJ/mol)
Single bonds		Double bonds	
O—H	470	C=O	712
H—H	435	C=N	615
P—O	419	C=C	611
C—H	414	P=O	502
N—H	389	Triple bonds	
C—O	352	C≡C	816
C—C	348	N≡N	930
S—H	339		
C—N	293		
C—S	260		
N—O	222		
S—S	214		

Entropia: o que é??

"SPONTANEOUS" REACTION

as time elapses



ORGANIZED EFFORT REQUIRING ENERGY INPUT

ΔG , ΔG° e $\Delta G^\circ'$

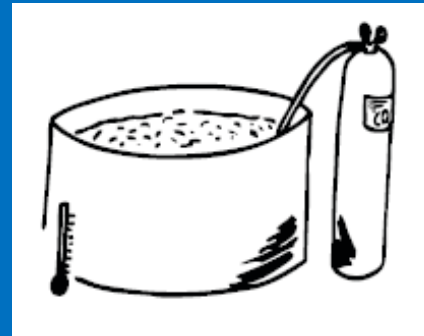
- Numa reação, a variação da energia livre é dada pela equação:

$$G(p,T) = U + pV - T.S \quad \text{ou} \quad \Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

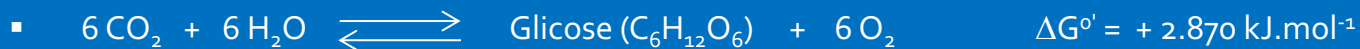
- Como a energia livre depende da concentração dos reagentes, temperatura e outras variáveis do sistema, utiliza-se a energia livre padrão, que é a energia livre quando a concentração dos reagentes e produtos é 1M, temperatura 25°C e pH = 0 (ΔG°).
- Isto porque, a energia contida em 1 mol de reagentes é o dobro da energia contida em 0,5 mol dos mesmos reagentes.
- Da mesma forma, a concentração altera a velocidade e o equilíbrio de uma reação, modificando a quantidade de energia liberada.

ΔG , ΔG° e $\Delta G^\circ'$

- Assim, para reações biológicas, as medidas são efetuadas em pH = 7 (ao invés de pH = 0), e por isso, denominamos a energia livre padrão' $\Delta G^\circ'$.



- O sinal do $\Delta G^\circ'$ indica em que sentido a reação ocorre.



ΔG e ΔG°

- Considere a reação:



- Como a energia livre depende da concentração dos reagentes, Gibbs demonstrou que:

$$\Delta G = \Delta G^{\circ} + RT \ln [C].[D] / [A].[B]$$

R = constante dos gases

T = temperatura (K)

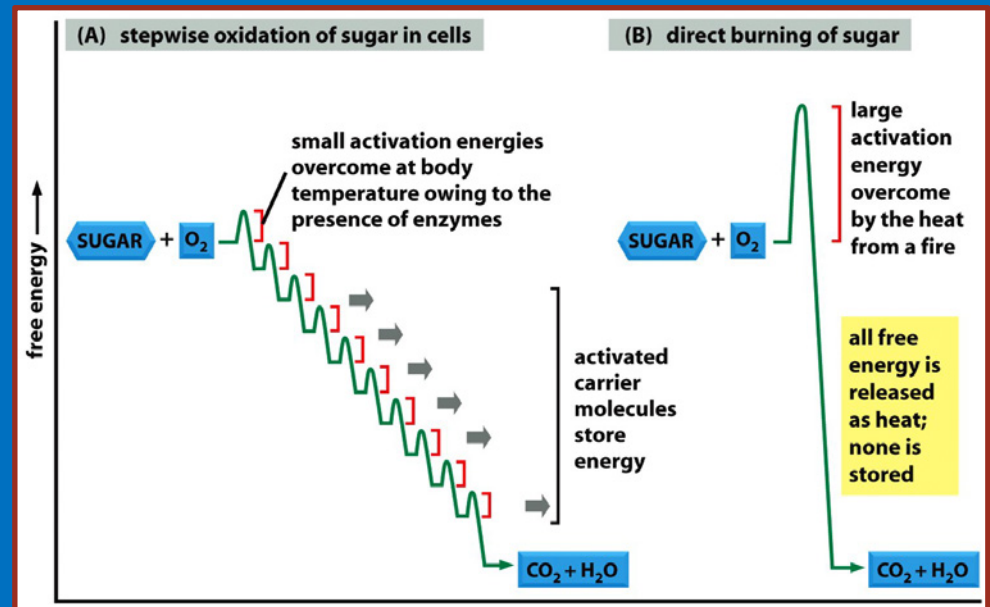
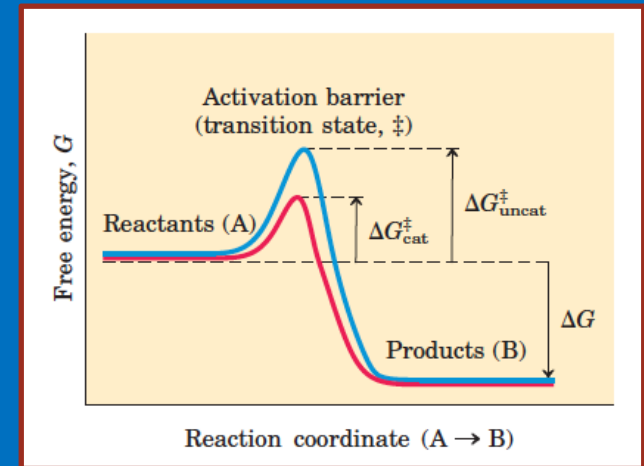
- No equilíbrio, $[C].[D] / [A].[B] = K_{eq}$ e $\Delta G = zero$, assim:

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

- Desta forma, temos uma maneira fácil de determinar o valor de ΔG° .
- ΔG° é, portanto, uma constante que indica qual o sentido de uma reação e até que ponto esta reação irá ocorrer.

Energia de ativação

- O valor de ΔG° não diz com que velocidade uma reação irá ocorrer.
- Por isso, enzimas são importantes, diminuindo a barreira energética para que uma reação ocorra.
- Organismos vivos utilizam várias reações individuais, em etapas, para se chegar ao resultado final.
- Por exemplo, para se oxidar a glicose diretamente a CO_2 e H_2O , é preciso vencer a alta energia de ativação.
- Ou, utilizando-se várias reações individuais, cada uma com energia de ativação baixa, podemos obter o mesmo resultado.



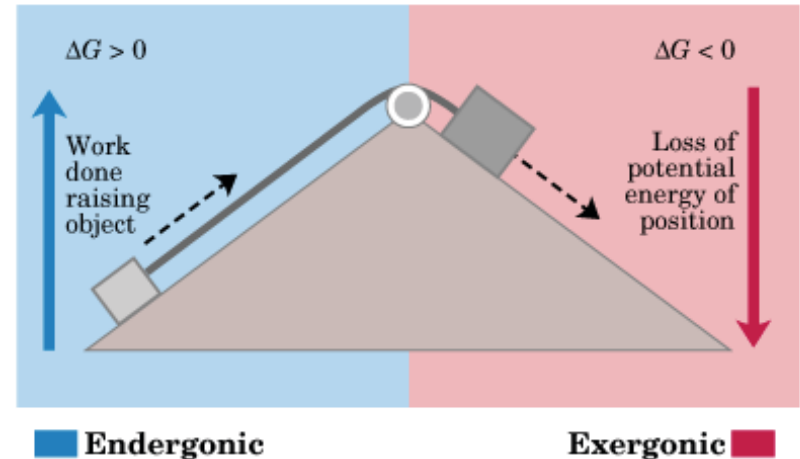
ΔG de reações acopladas

- Porém, como os organismos podem sintetizar glicose se o ΔG é maior que zero?
- Tomemos a seguinte reação da etapa inicial da via glicolítica:

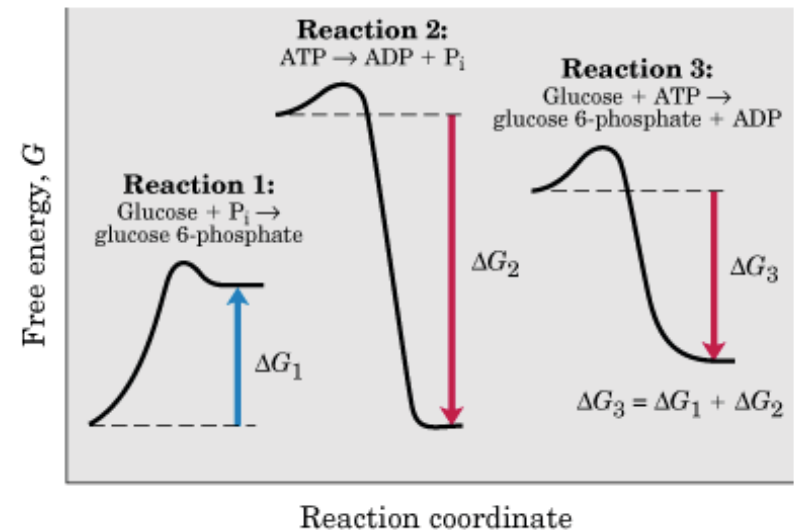


- Acoplando-se a hidrólise da molécula de ATP ($\text{ATP} \rightleftharpoons \text{ADP} + \text{P}_i$) à reação acima, temos um $\Delta G^\circ < \text{zero}$.

(a) Mechanical example

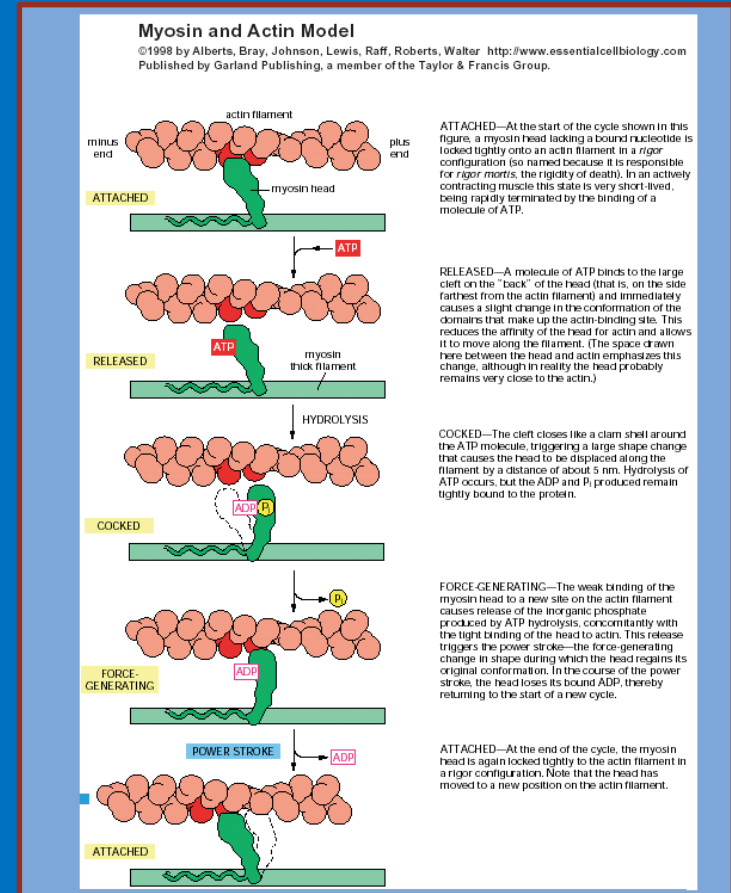
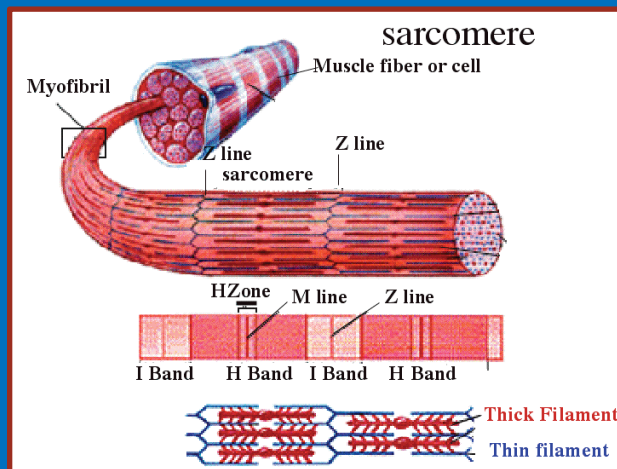


(b) Chemical example



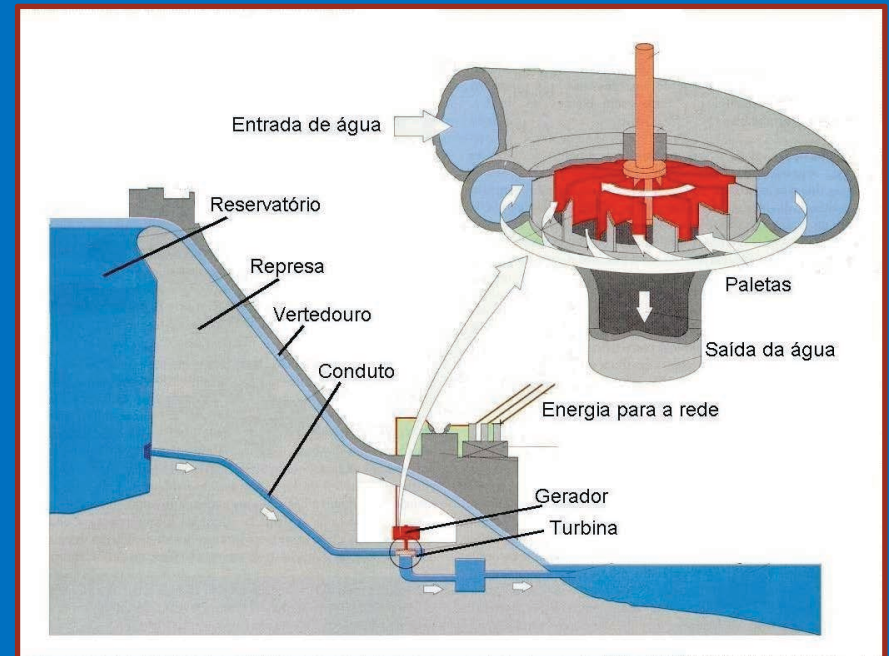
A obtenção de energia em sistemas biológicos segue a mesma lógica de outros sistemas

- A energia potencial contida nas ligações químicas são a fonte de potência dos sistemas biológicos.
- Por exemplo, a energia liberada na hidrólise do ATP pode ser utilizada para "movimentar" as proteínas no músculo.
- Isto resulta na contração muscular.

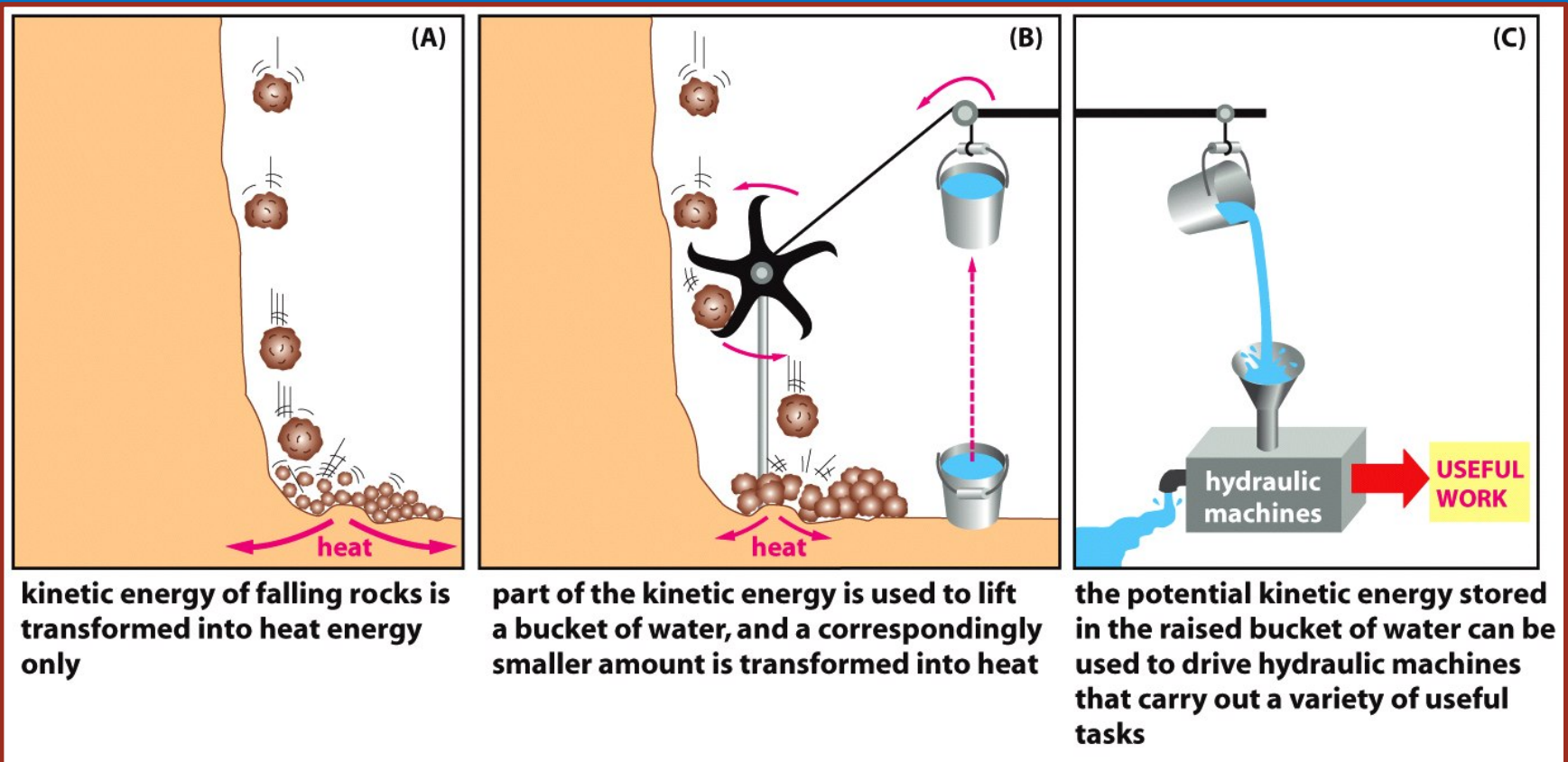


A obtenção de energia em sistemas biológicos segue a mesma lógica de outros sistemas

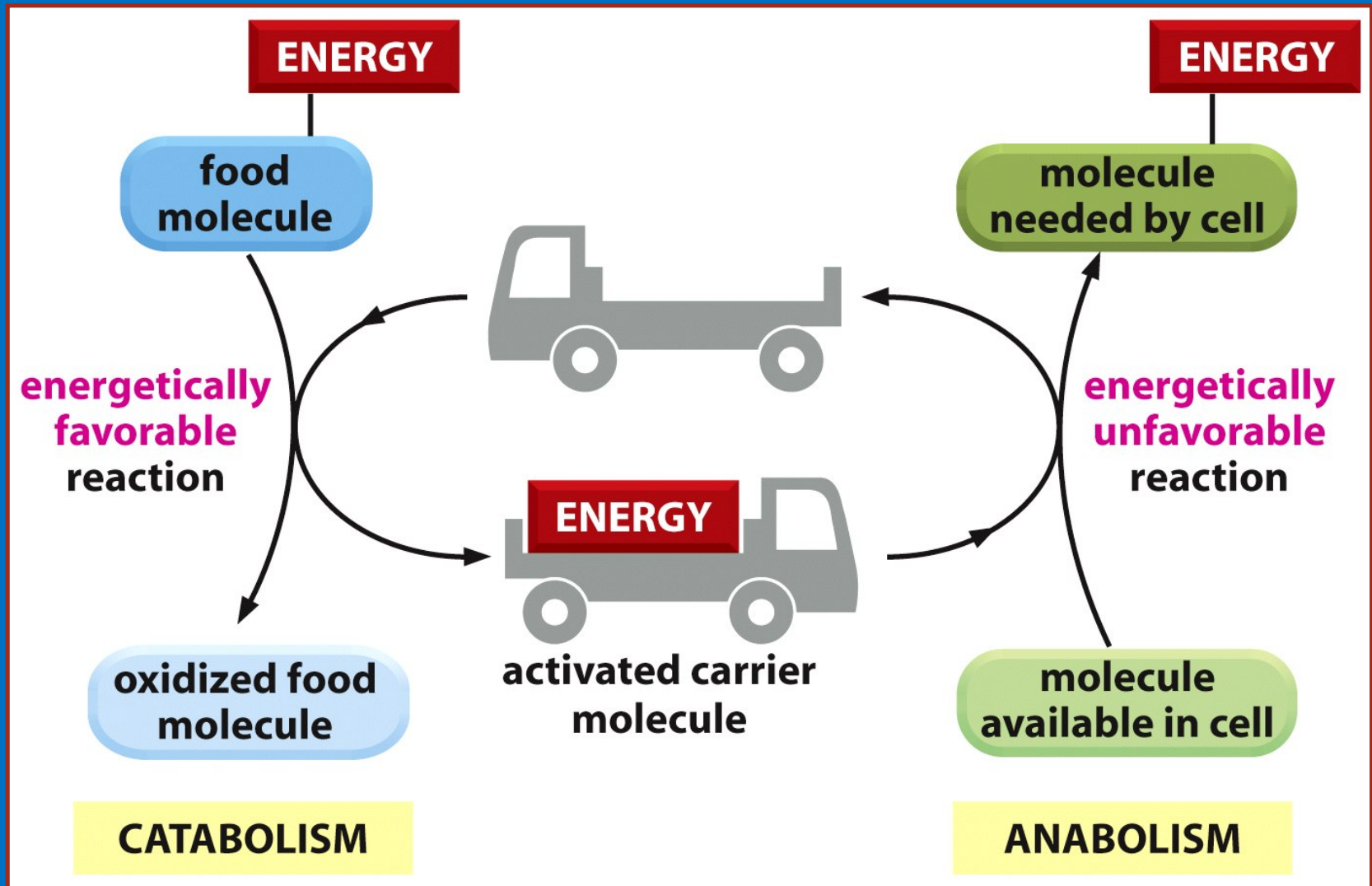
- A energia potencial contida nas ligações químicas são a fonte de potência dos sistemas biológicos.
- Esta energia potencial pode ser utilizada para sintetizar o ATP.



No metabolismo celular, a energia das moléculas é transferida de uma reação para outra

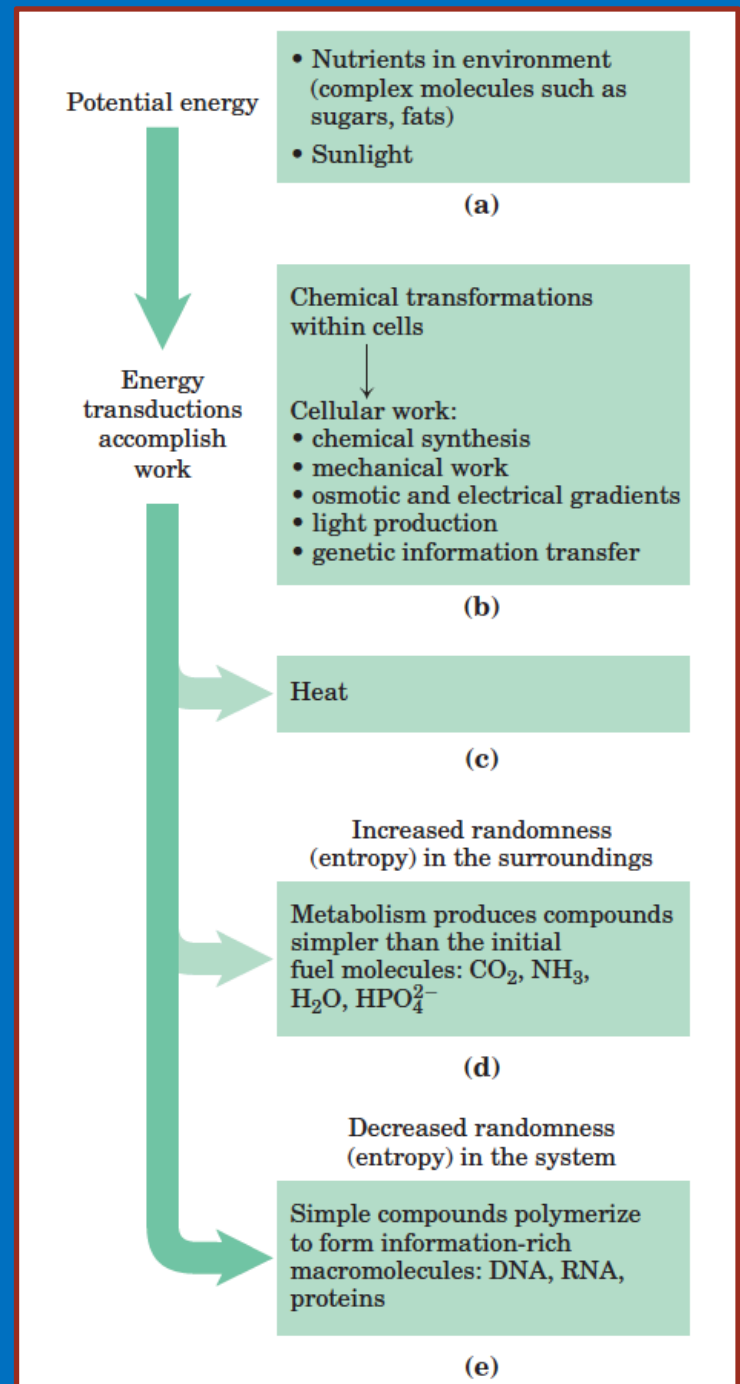


As reações metabólicas: catabolismo e anabolismo



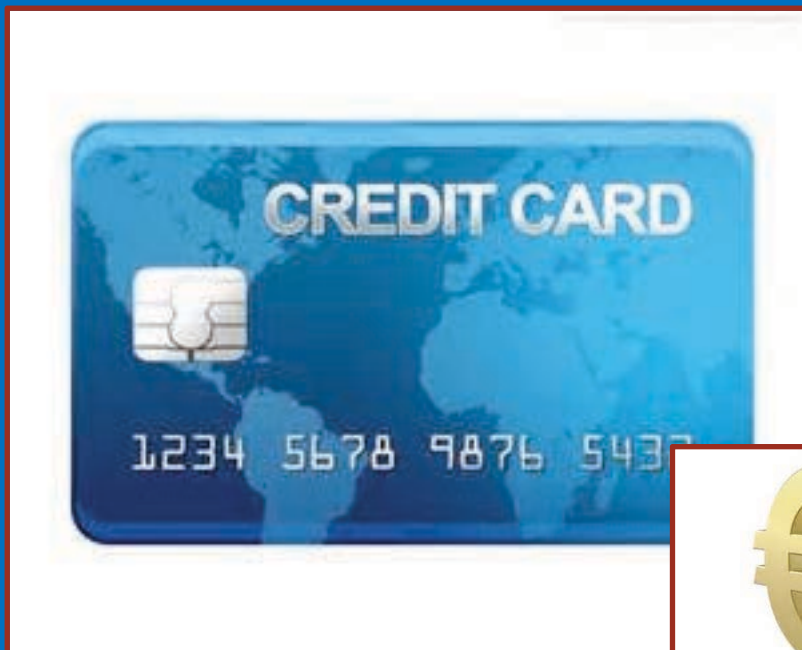
Em resumo

- As vias metabólicas permitem que uma célula e o organismo como um todo realizem transformações químicas complexas.
- Estas transformações precisam sempre de uma fonte de energia (química ou solar) e de matéria prima (alimentos ou moléculas simples, como o CO_2 , O_2 e N_2).



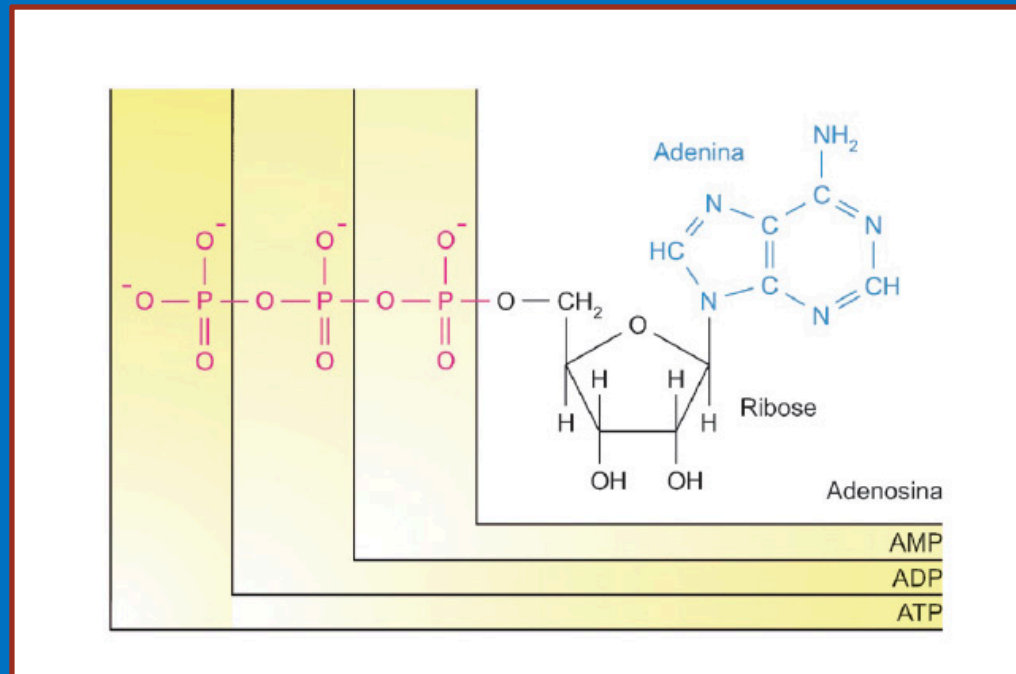
Moeda de troca

- Para que a energia obtida das reações catabólicas possam ser utilizadas pelas reações anabólicas, é preciso que hajam moléculas que transportem esta energia.
- Estas moléculas são como cartões de crédito, real, dólar ou euro!



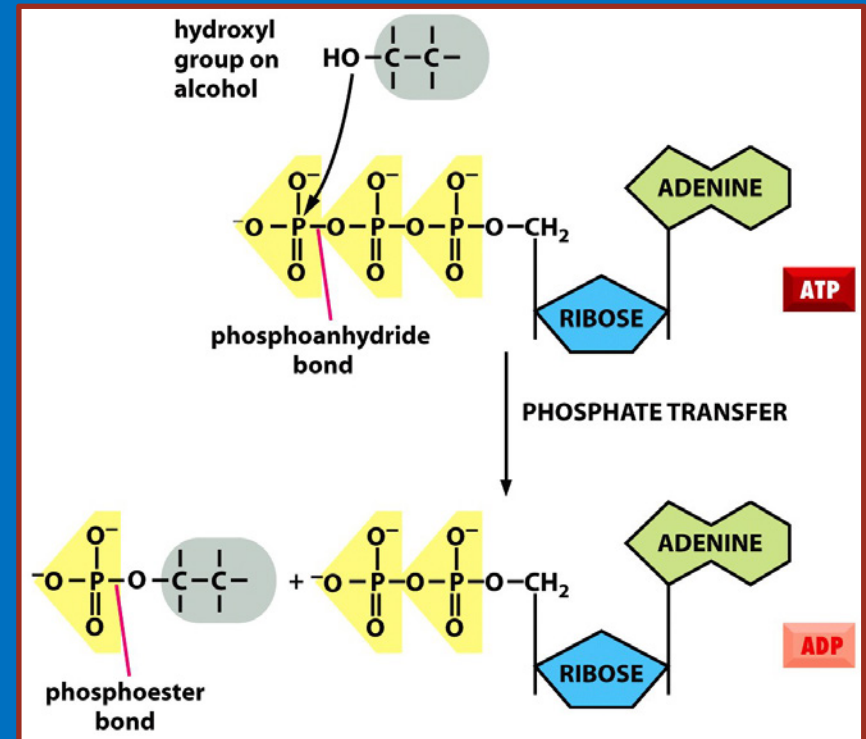
O ATP é uma molécula transportadora de energia

- O ATP é a moeda energética dos organismos (das bactérias ao homem).
- O ATP é composto de uma base adenosina (adenina + ribose) contendo 3 fosfatos ligados à hidroxila da ribose.
- Estas ligações fosfato são de alta energia ($\Delta G^{\circ} = - 31 \text{ kJ.mol}^{-1}$).



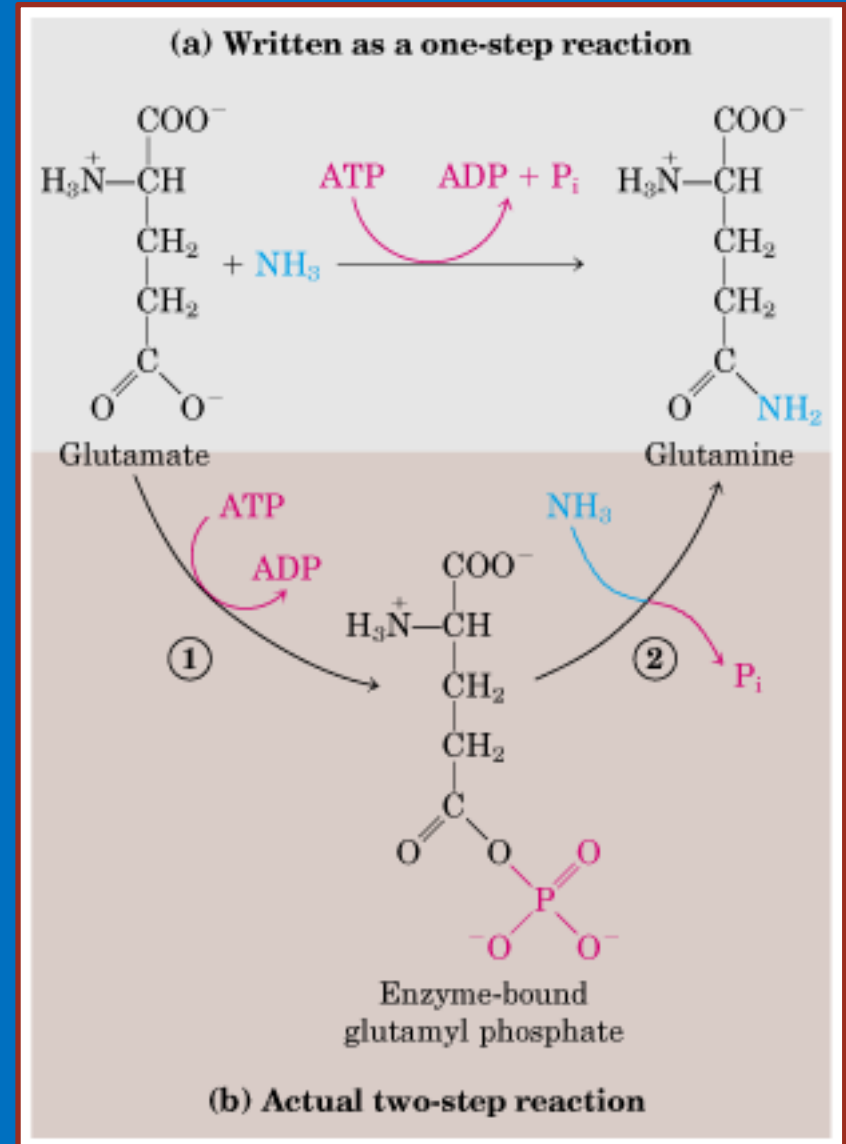
O ATP foi selecionado ao longo da evolução

- O ATP foi selecionado evolutivamente porque:
- Apesar de termodinamicamente favorável, sua hidrólise em meio aquoso não é cineticamente favorável (energia de ativação alta).
- O ATP não doa seu fosfato diretamente para outros compostos da célula, também.
- Para que a hidrólise da ligação fosfato anidro ocorra, é necessária a presença de enzimas.
- Esta propriedade é crucial para que o ATP seja a moeda de troca energética numa célula.



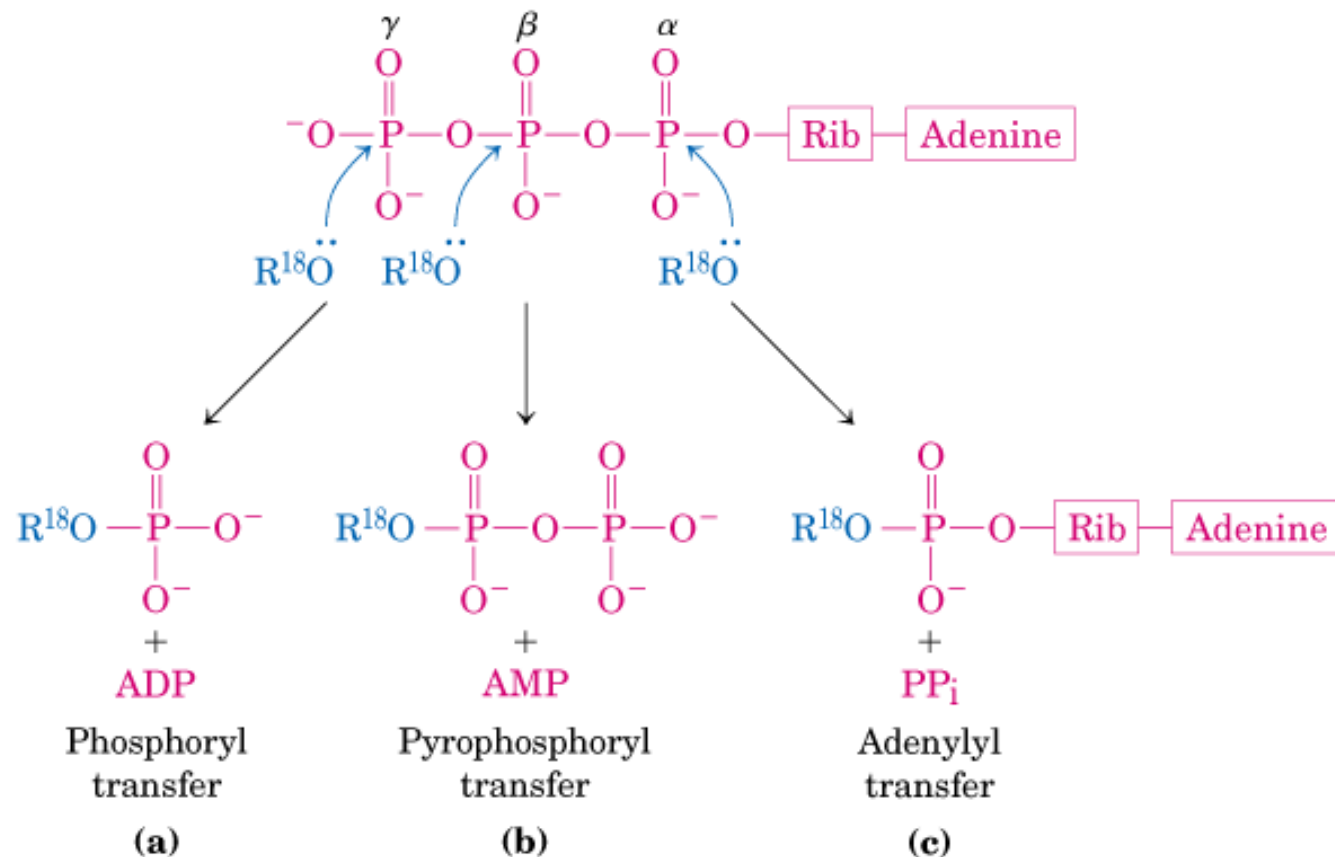
O ATP não doa seu fosfato diretamente para o meio

- O ATP quando hidrolisado, não libera o grupo fosfato diretamente para o meio.
- Ele é transferido para uma molécula (ou para a própria enzima), formando uma ligação de alta energia.
- Esta é então hidrolisada, liberando o fosfato, associada a próxima etapa da reação.



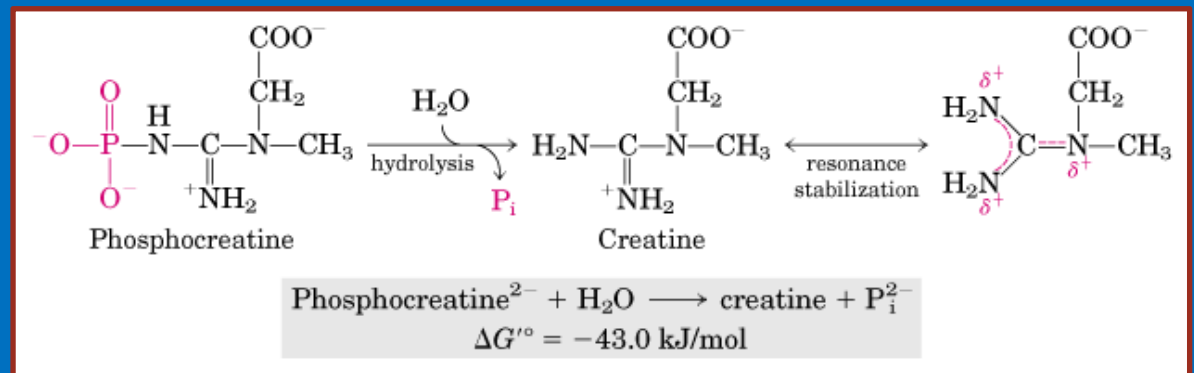
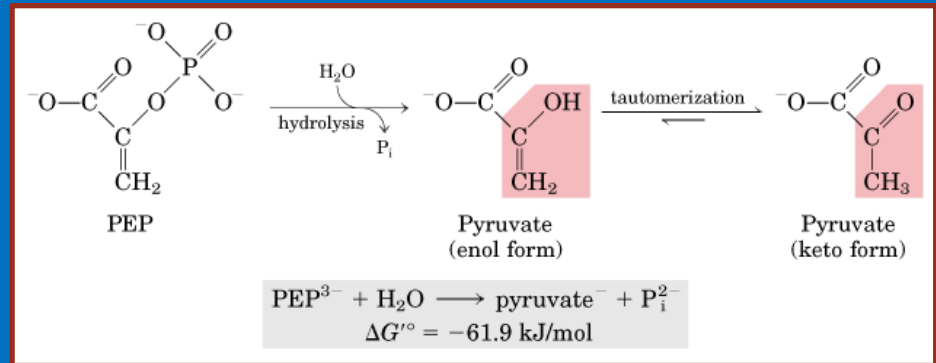
A hidrólise do ATP pode ocorrer em 3 pontos

Three positions on ATP for attack by the nucleophile $R^{18}\ddot{O}$

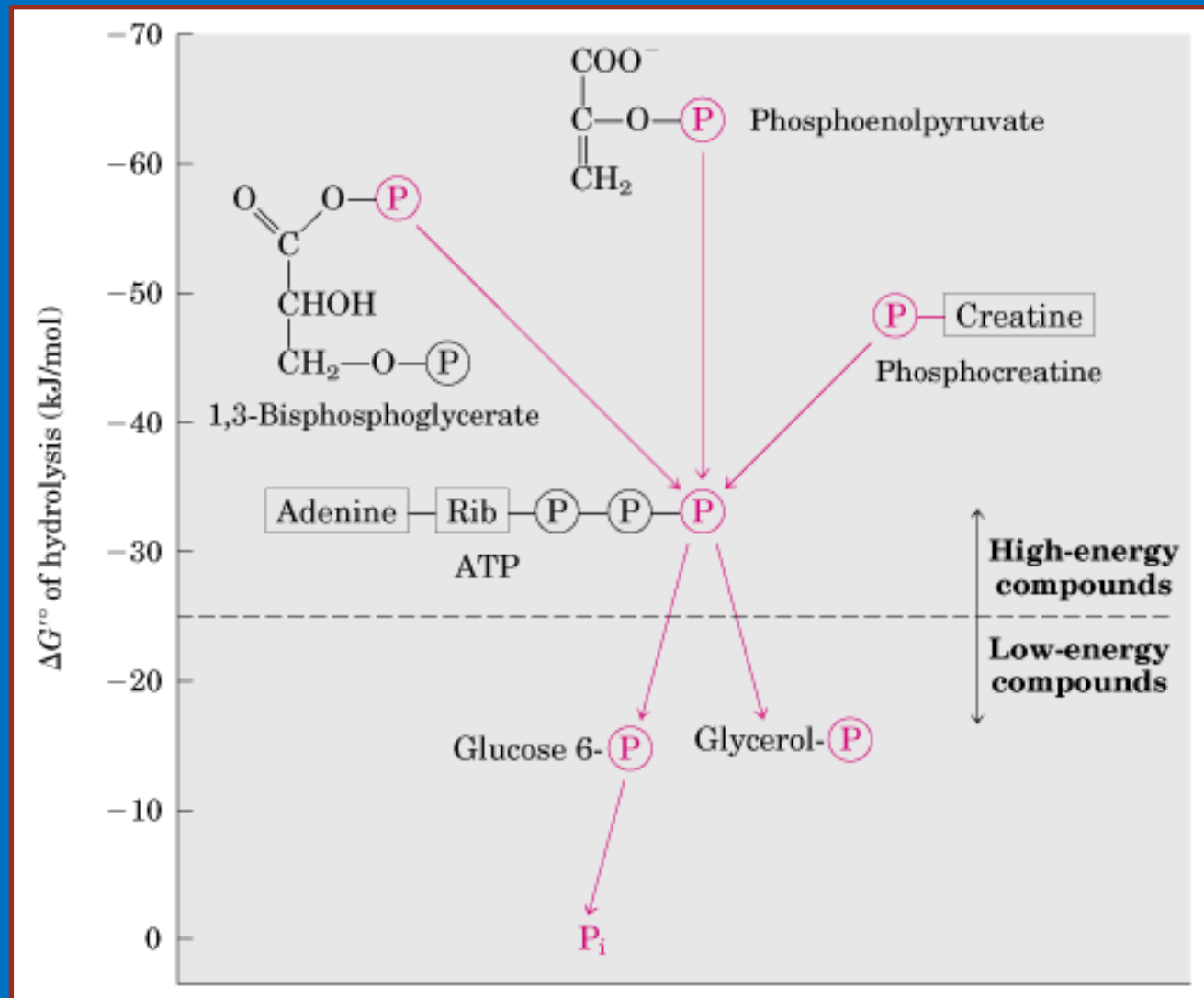


Outras moléculas contêm ligações de alta energia

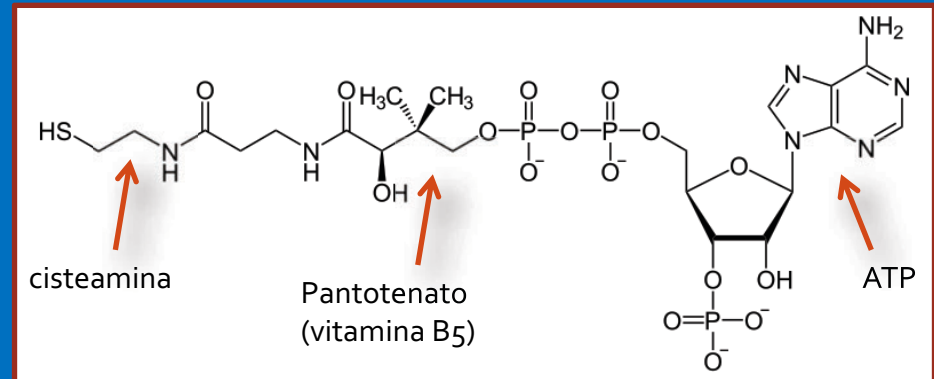
- Há outras moléculas na célula com ligações fosfato de alta energia.
- O fosfoenolpiruvato e a fosfocreatina são algumas destas moléculas.
- De fato, a fosfocreatina é uma molécula de reserva importante para o músculo.



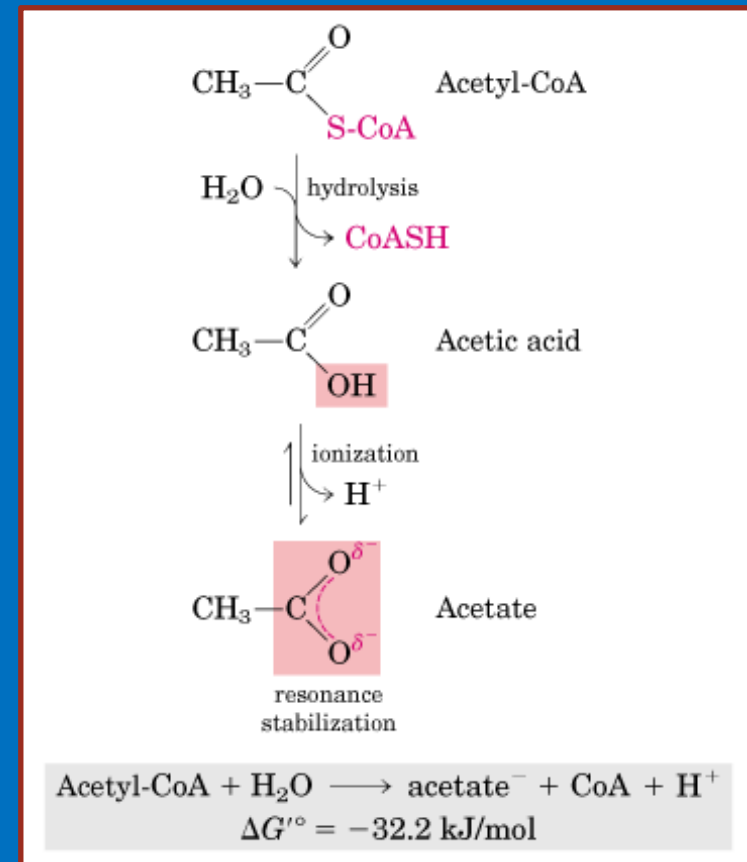
Moléculas com ligações de alta energia podem passar seus grupos fosfato para o ATP



A Co-enzima A e o Acetil-CoA

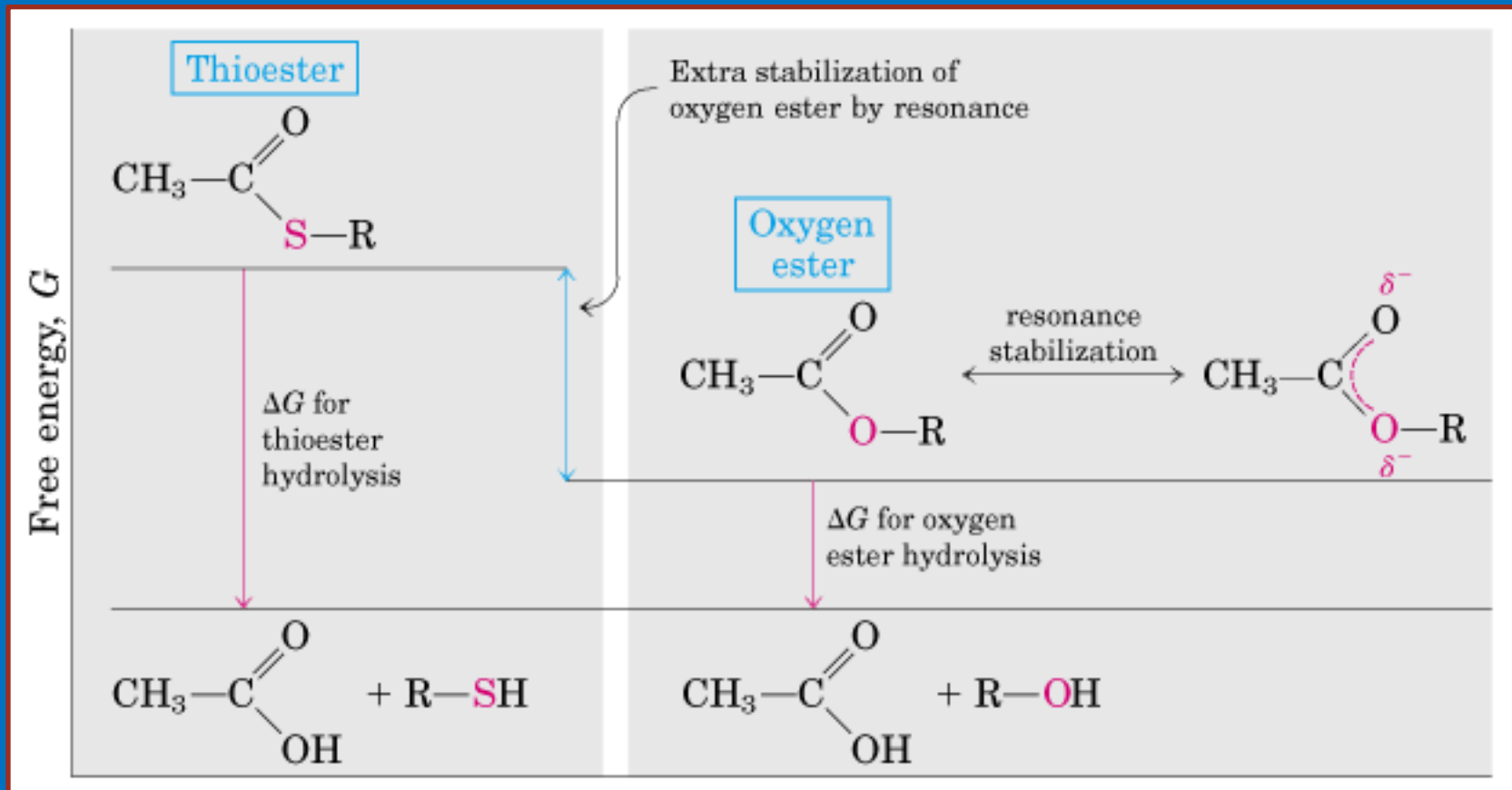


- A ligação tioéster entre o grupo acetil e a Coenzima A é de alta energia.
- A coenzima A é sintetizada a partir da cisteamina, pantotenato (vit.B5) e ATP.
- A acetil-CoA é uma molécula importante em várias vias metabólicas.



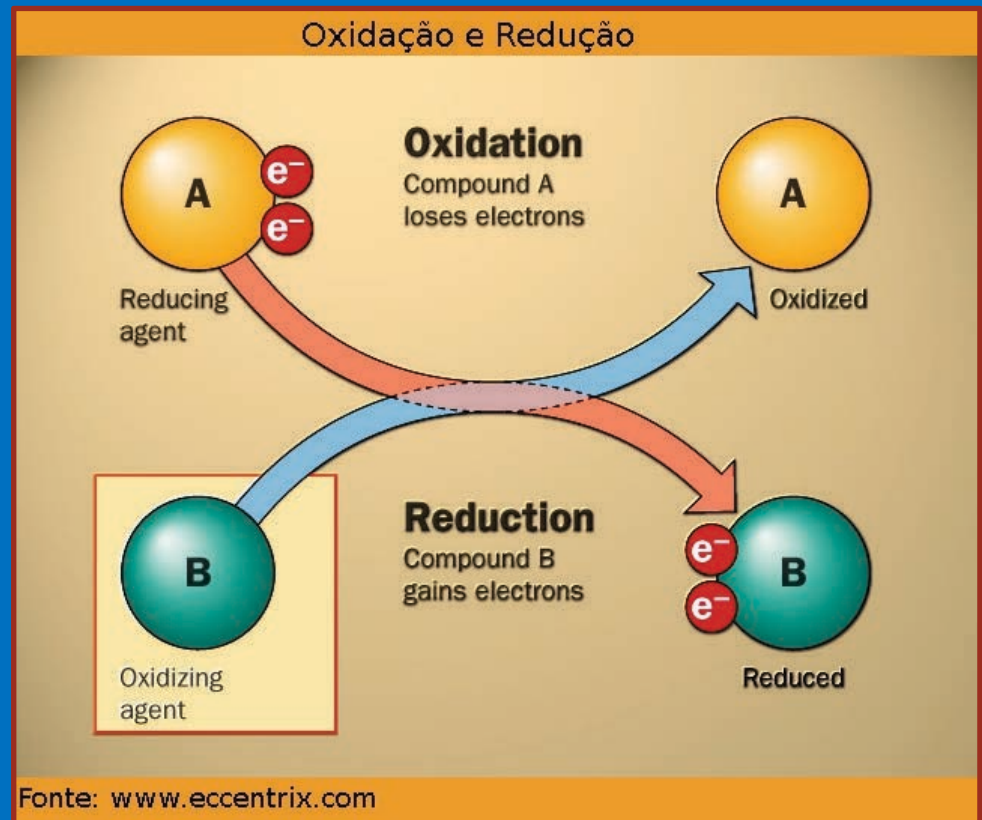
A acetil-CoA é um molécula com alta energia livre

- Não há ressonância entre os átomos de carbono e enxofre no caso da ligação tioéster, aumentando a energia livre da molécula.



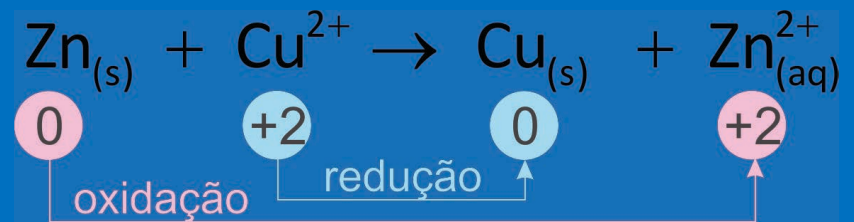
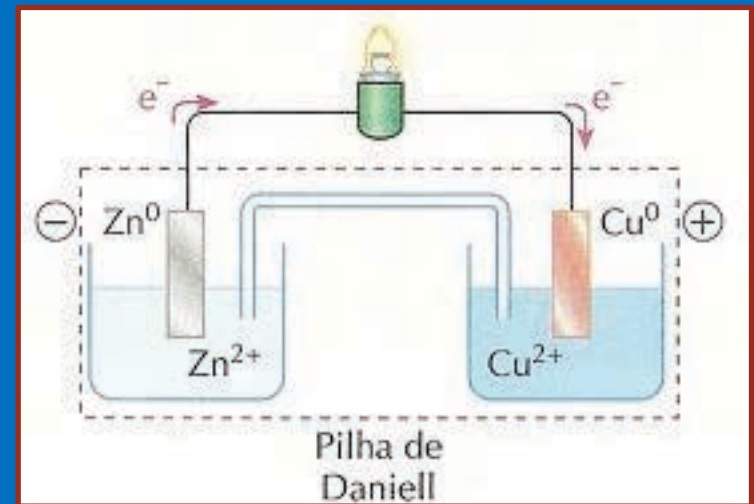
Os elétrons também carregam energia

- As reações que envolvem a transferência de elétrons são tão importantes quanto as de transferência de fosfatos.
- Estas são as reações de óxido-redução e têm um papel fundamental nas vias biológicas.
 - Oxidação é a perda de um elétron e aumento no estado oxidativo;
 - Redução é o ganho de um elétron e diminuição do estado oxidativo.



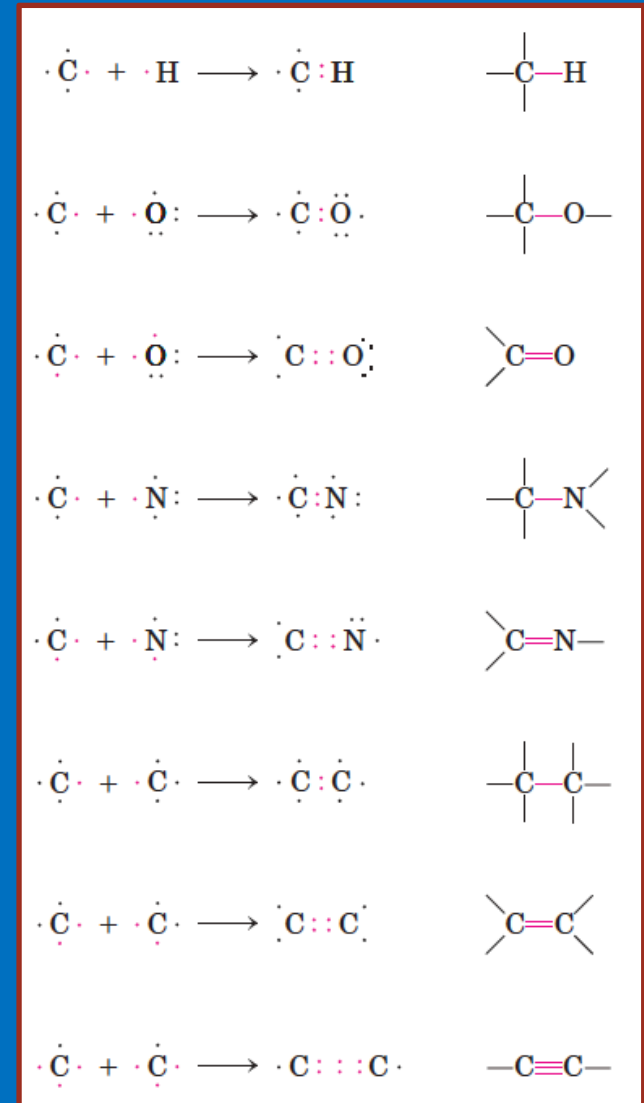
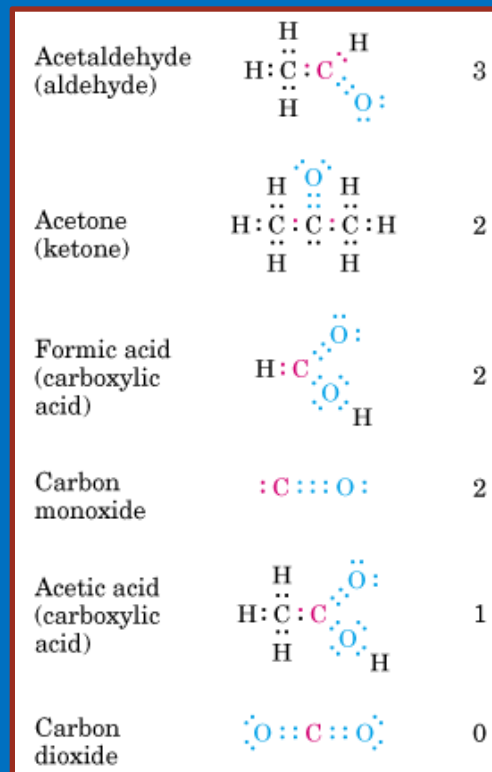
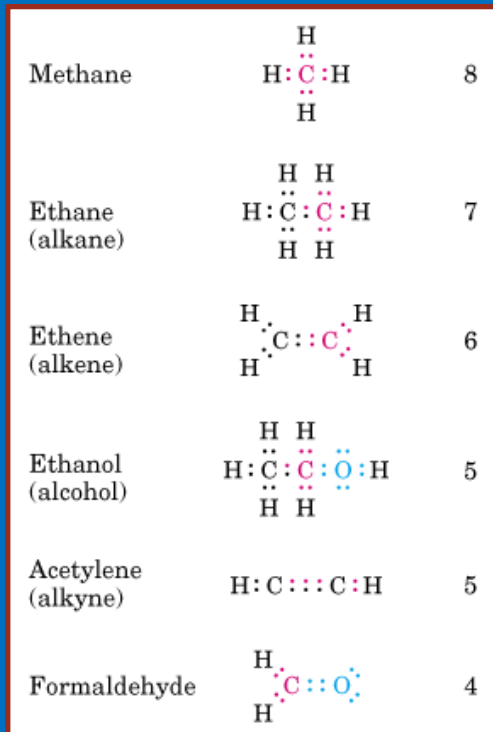
Óxido-redução

- As reações de oxiredução fazem parte do nosso dia a dia.
- Por exemplo, a pilha e a bateria do carro são exemplos de reações oxi-redox.



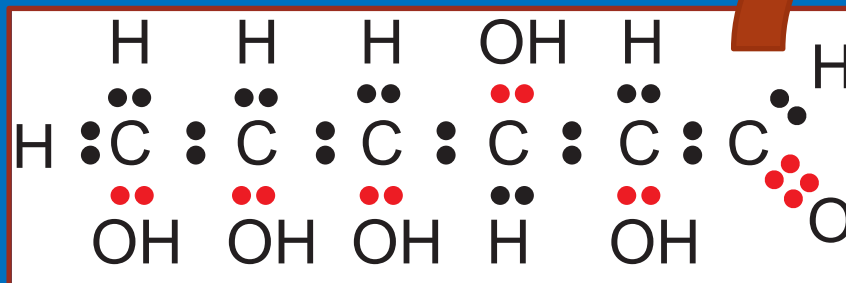
Óxido-redução de moléculas de carbono é central no metabolismo celular

- A oxidação da glicose a CO₂ resulta na liberação de elétrons de alta energia.
- Estes elétrons são canalizados para a síntese de outras moléculas.



Óxido-redução de moléculas de carbono é central no metabolismo celular

- A oxidação da glicose a CO₂ resulta na liberação de elétrons de alta energia.
- Estes elétrons são canalizados para a síntese de outras moléculas.



As reações de óxido-redução em sistemas biológicos

- As formas oxidadas e reduzidas do composto (A_{ox}/A_{red}) são chamadas de par redox.



- Redução e oxidação são processos acoplados, ou seja, um composto oxida-se reduzindo outra molécula.



- Em sistemas biológicos, muitas das reações de óxido-redução envolvem a transferência de prótons (um átomo de Hidrogênio).



- A energia livre da reação depende do potencial redutor (ΔE) do agente oxidante.

Potencial redutor de diversos sistemas biológicos

- Assim como no caso da energia livre (G), o potencial redutor depende da concentração.

$$E' = E^{\circ} + \frac{2,3RT}{nF} \cdot \log \frac{[A_{oxi}]}{[A_{red}]}$$

- A energia livre também está relacionada com o potencial redutor do sistema:

$$\Delta G = -n.F. \Delta E^{\circ}$$

- F = constante de Faraday.

table 14-7

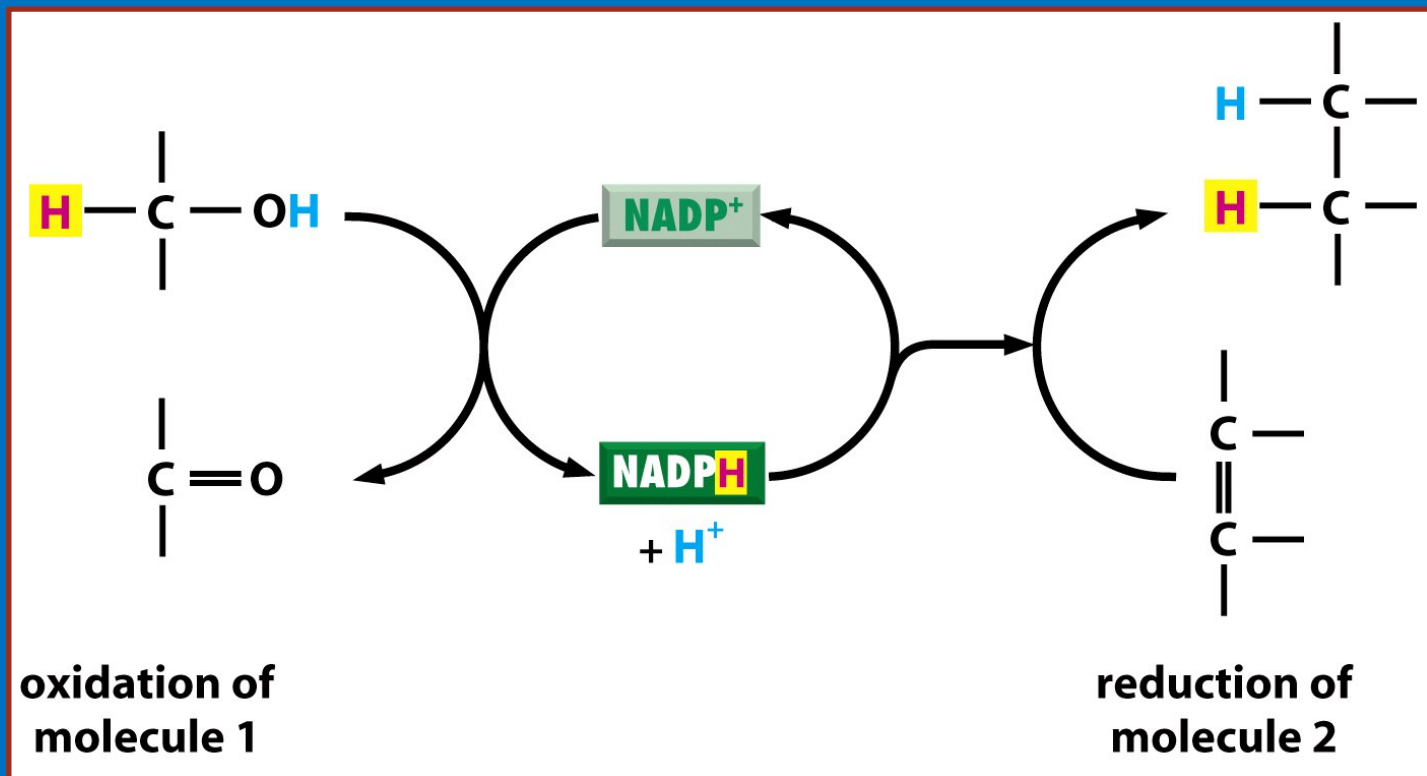
Standard Reduction Potentials of Some Biologically Important Half-Reactions, at 25 °C and pH 7

Half-reaction	E° (V)
$\frac{1}{2}O_2 + 2H^+ + 2e^- \longrightarrow H_2O$	0.816
$Fe^{3+} + e^- \longrightarrow Fe^{2+}$	0.771
$NO_3^- + 2H^+ + 2e^- \longrightarrow NO_2^- + H_2O$	0.421
Cytochrome <i>f</i> (Fe^{3+}) + $e^- \longrightarrow$ cytochrome <i>f</i> (Fe^{2+})	0.365
$Fe(CN)_6^{3-}$ (ferricyanide) + $e^- \longrightarrow Fe(CN)_6^{4-}$	0.36
Cytochrome <i>a</i> ₃ (Fe^{3+}) + $e^- \longrightarrow$ cytochrome <i>a</i> ₃ (Fe^{2+})	0.35
$O_2 + 2H^+ + 2e^- \longrightarrow H_2O_2$	0.295
Cytochrome <i>a</i> (Fe^{3+}) + $e^- \longrightarrow$ cytochrome <i>a</i> (Fe^{2+})	0.29
Cytochrome <i>c</i> (Fe^{3+}) + $e^- \longrightarrow$ cytochrome <i>c</i> (Fe^{2+})	0.254
Cytochrome <i>c</i> ₁ (Fe^{3+}) + $e^- \longrightarrow$ cytochrome <i>c</i> ₁ (Fe^{2+})	0.22
Cytochrome <i>b</i> (Fe^{3+}) + $e^- \longrightarrow$ cytochrome <i>b</i> (Fe^{2+})	0.077
Ubiquinone + $2H^+ + 2e^- \longrightarrow$ ubiquinol + H_2	0.045
Fumarate ²⁻ + $2H^+ + 2e^- \longrightarrow$ succinate ²⁻	0.031
$2H^+ + 2e^- \longrightarrow H_2$ (at standard conditions, pH 0)	0.000
Crotonyl-CoA + $2H^+ + 2e^- \longrightarrow$ butyryl-CoA	-0.015
Oxaloacetate ²⁻ + $2H^+ + 2e^- \longrightarrow$ malate ²⁻	-0.166
Pyruvate ⁻ + $2H^+ + 2e^- \longrightarrow$ lactate ⁻	-0.185
Acetaldehyde + $2H^+ + 2e^- \longrightarrow$ ethanol	-0.197
$FAD + 2H^+ + 2e^- \longrightarrow FADH_2$	-0.219*
Glutathione + $2H^+ + 2e^- \longrightarrow$ 2 reduced glutathione	-0.23
$S + 2H^+ + 2e^- \longrightarrow H_2S$	-0.243
Lipoic acid + $2H^+ + 2e^- \longrightarrow$ dihydrolipoic acid	-0.29
$NAD^+ + H^+ + 2e^- \longrightarrow NADH$	-0.320
$NADP^+ + H^+ + 2e^- \longrightarrow NADPH$	-0.324
Acetoacetate + $2H^+ + 2e^- \longrightarrow$ β -hydroxybutyrate	-0.346
α -Ketoglutarate + $CO_2 + 2H^+ + 2e^- \longrightarrow$ isocitrate	-0.38
$2H^+ + 2e^- \longrightarrow H_2$ (at pH 7)	-0.414
Ferredoxin (Fe^{3+}) + $e^- \longrightarrow$ ferredoxin (Fe^{2+})	-0.432

Data mostly from Loach, P.A. (1976) In *Handbook of Biochemistry and Molecular Biology*, 3rd edn (Fasman, G.D., ed.), *Physical and Chemical Data*, Vol. 1, pp. 122-130, CRC Press, Boca Raton, FL.

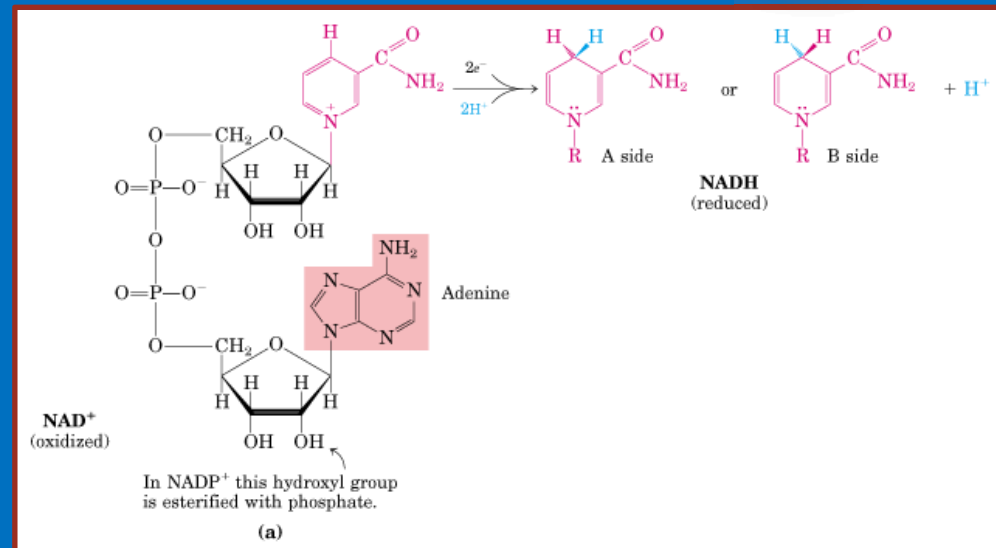
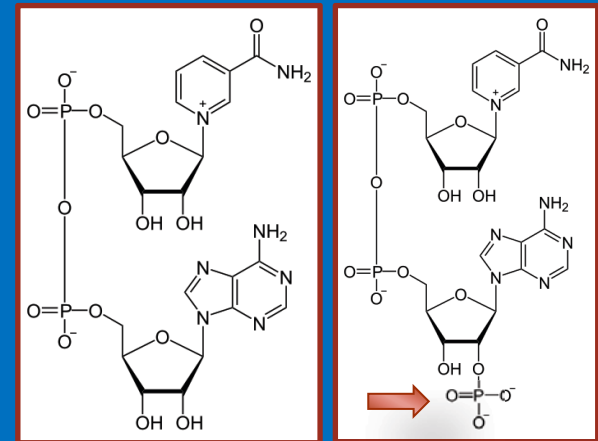
*This is the value for free FAD; FAD bound to a specific flavoprotein (for example succinate dehydrogenase) has a different E° .

As células utilizam co-enzimas para transferir elétrons nas reações de óxido-redução



Existem várias co-enzimas numa célula

- As coenzimas derivadas da nicotinamida adenina (NAD e NADP) são solúveis em água.
- Elas se difundem pela célula e podem se mover de uma enzima para outra.

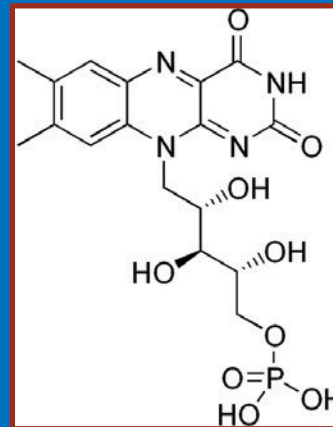
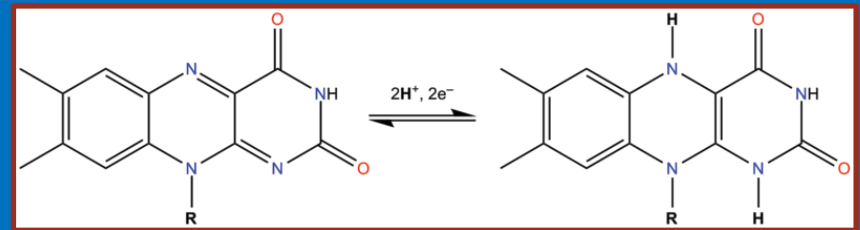


A célula utiliza várias co-enzimas para transferir elétrons nas reações de óxido-redução

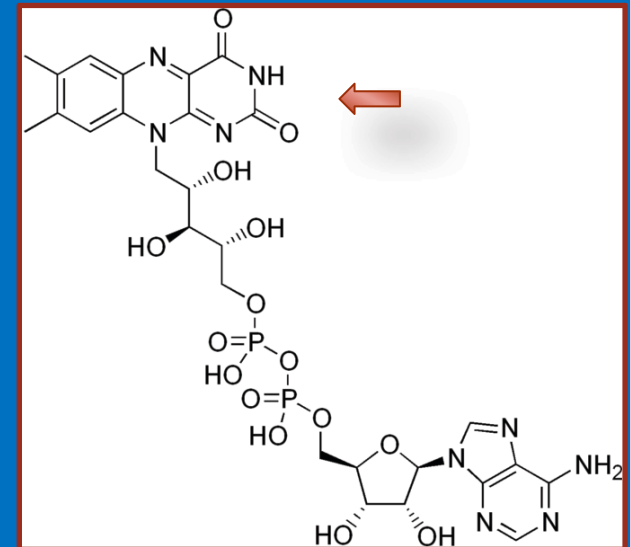
- Já as coenzimas derivadas da flavina, flavina adenina dinucleotídeo (FAD) e flavina mononucleotídeo (FMN), encontram-se fortemente ligadas as enzimas.
- O FAD ou FMN funcionam como cofatores para estas enzimas.
- Enzimas contendo FAD ou FMN como cofator são chamadas de flavoproteínas ou flavoenzimas.

FAD

FADH₂



FMN



FAD

As enzimas são específicas para os fatores NAD ou NADP

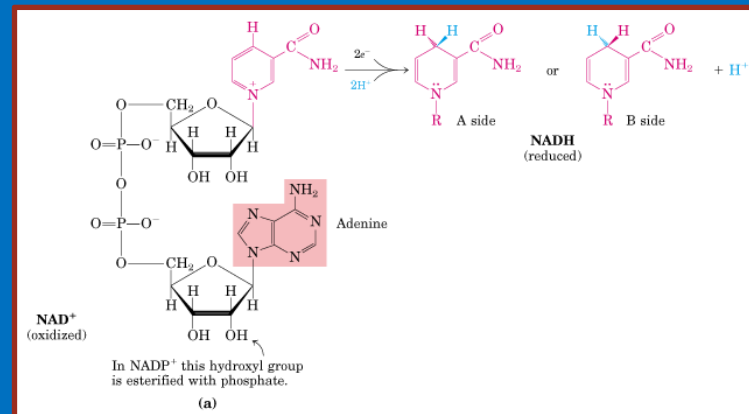
- As enzimas, de forma geral, são seletivas para NAD ou NADP.
- NAD e NADP têm funções específicas na célula, como veremos mais adiante.
- A concentração de NAD^+ é maior do que de NADH, favorecendo a transferência de elétrons para o NAD^+ .
- Já a concentração de NADPH é maior do que a de NADP^+ .

table 14-8

Stereospecificity of Dehydrogenases That Employ NAD^+ or NADP^+ as Coenzymes

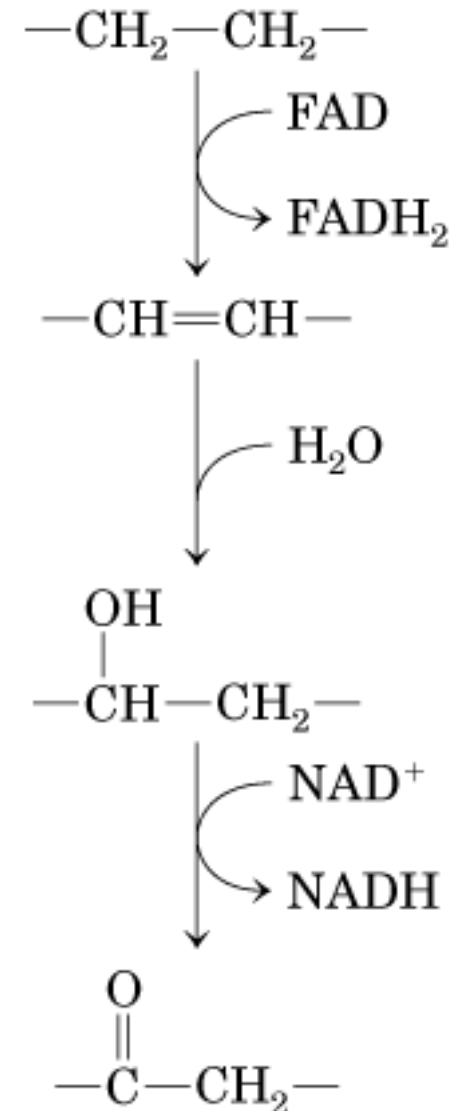
Enzyme	Coenzyme	Stereochemical specificity for nicotinamide ring (A or B)
Isocitrate dehydrogenase	NAD^+	A
α -Ketoglutarate dehydrogenase	NAD^+	B
Glucose 6-phosphate dehydrogenase	NADP^+	B
Malate dehydrogenase	NAD^+	A
Glutamate dehydrogenase	NAD^+ or NADP^+	B
Glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase	NAD^+	B
Lactate dehydrogenase	NAD^+	A
Alcohol dehydrogenase	NAD^+	A

- Assim, o NAD funciona como um oxidante e o NADP como um redutor.
- O NAD participa da degradação (catabolismo) enquanto NADP participa da síntese (anabolismo) de compostos.



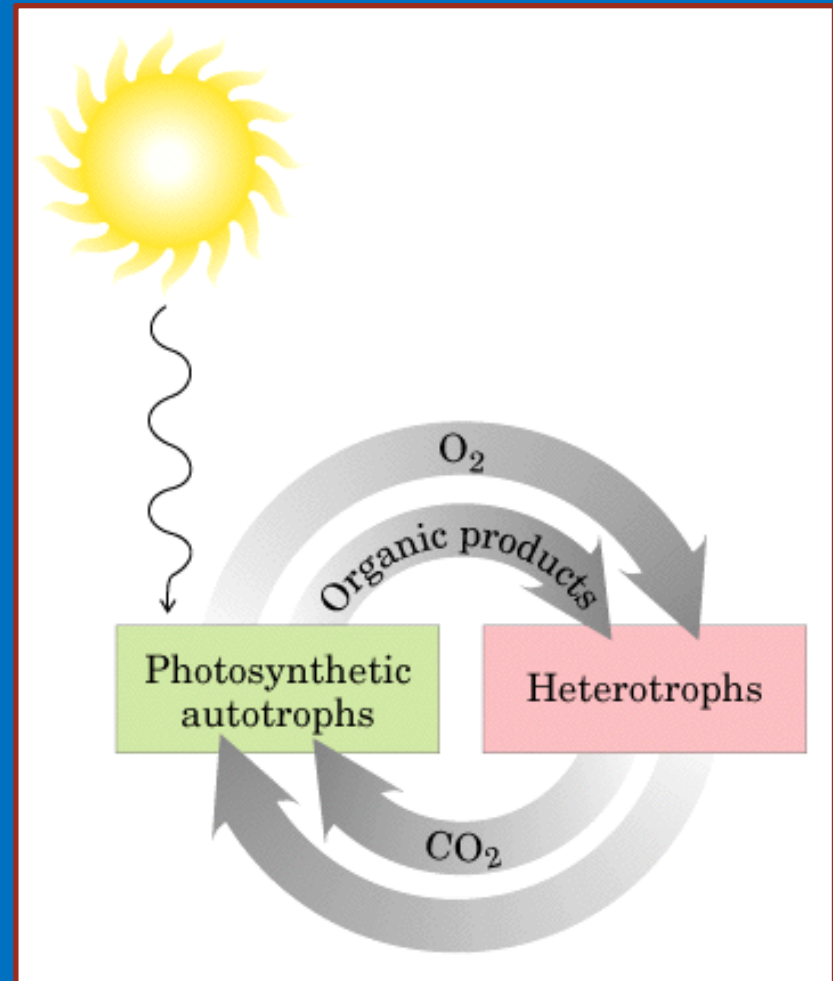
As reações de óxido-redução

- As enzimas, de forma geral, são seletivas para NAD ou NADP.
- NAD e NADP têm funções específicas na célula, como veremos mais adiante.
- A concentração de NAD^+ é maior do que de NADH , favorecendo a transferência de elétrons para o NAD^+ .
- Já a concentração de NADPH é maior do que a de NADP^+ .
- Assim, o NAD funciona como um oxidante e o NADP como um redutor.
- O NAD participa da degradação (catabolismo) enquanto NADP participa da síntese (anabolismo) de compostos.



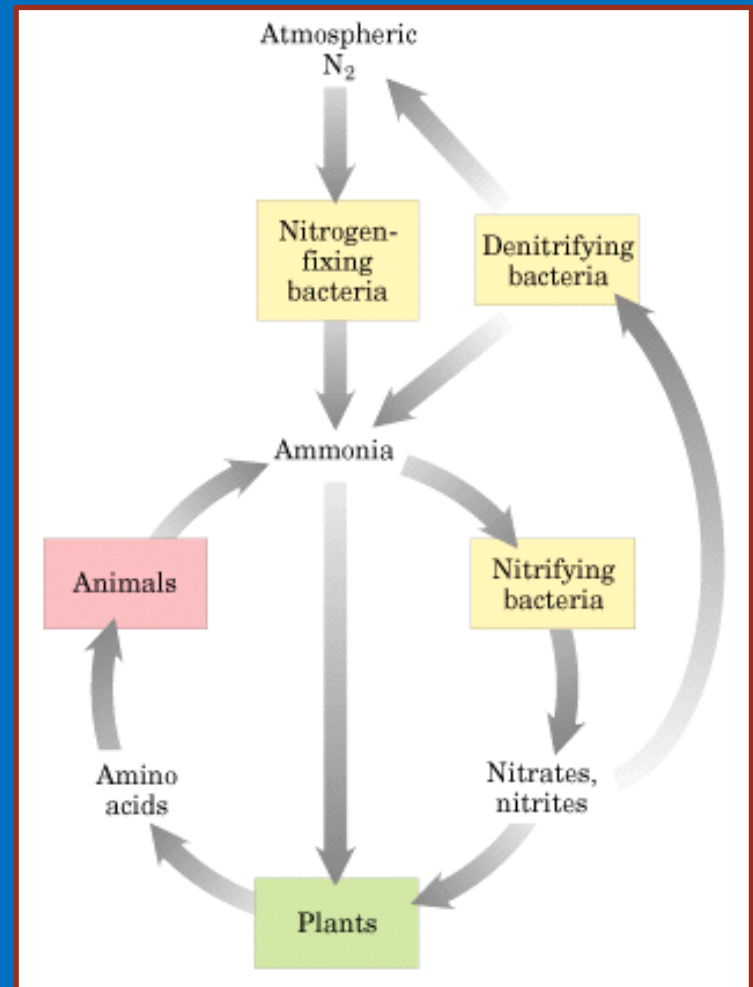
Introdução ao metabolismo

- Organismos autotróficos e fotossintéticos produzem oxigênio e nutrientes, necessário para organismos heterotróficos.

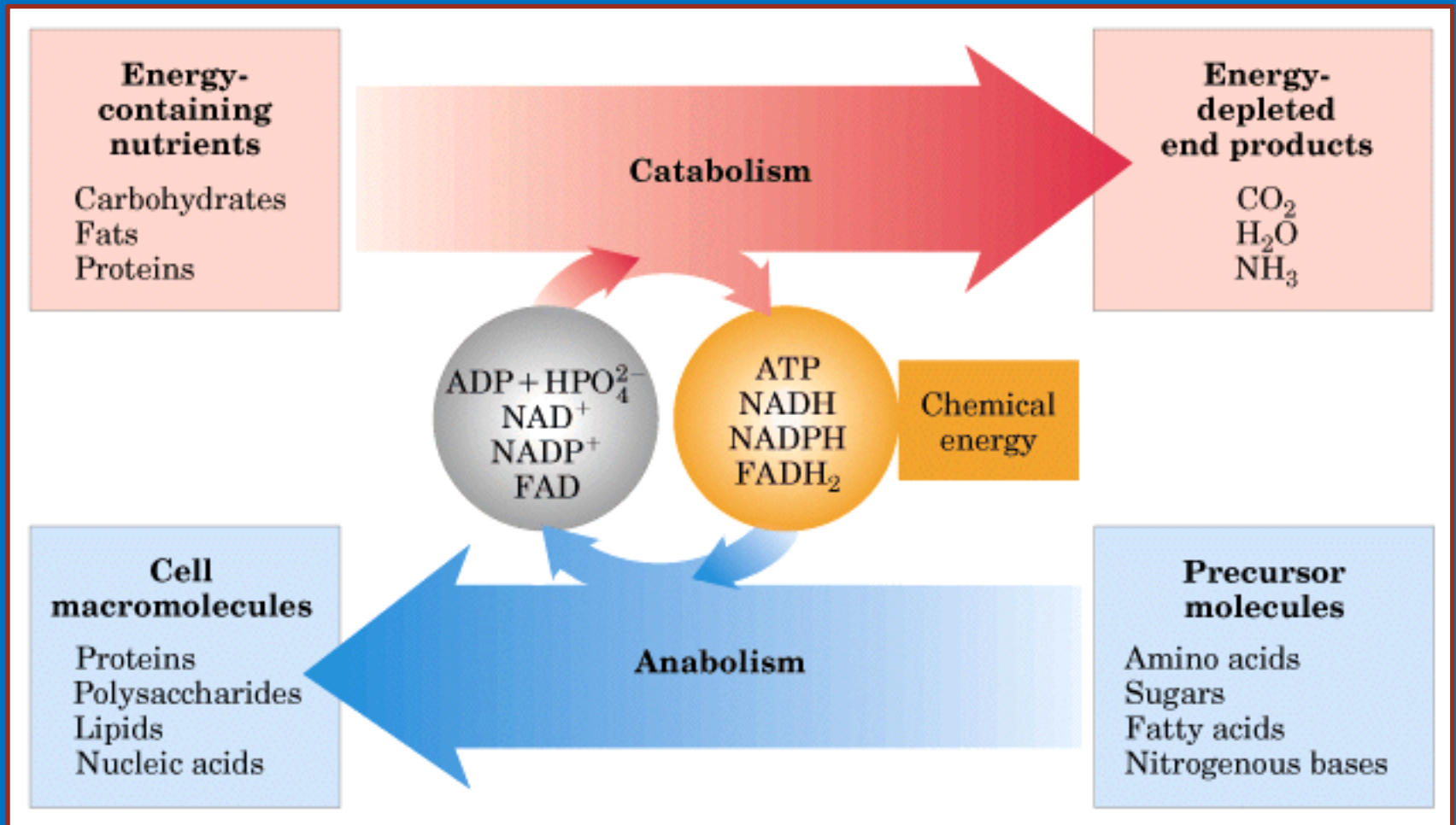


O nitrogênio é um elemento essencial para a vida

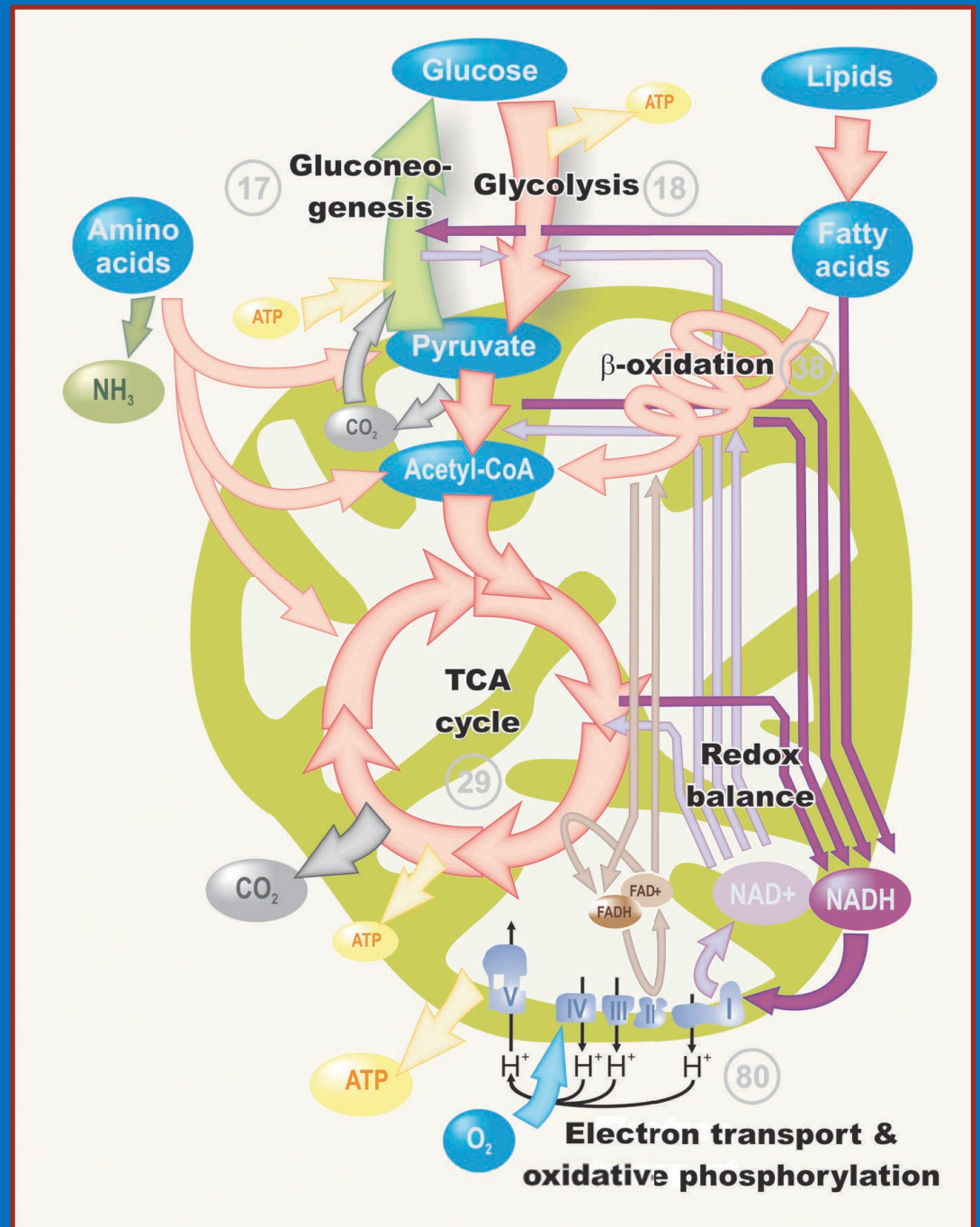
- Nitrogênio é obtido da atmosfera a partir de N_2 .
- Bactérias são os principais organismos fixadores de nitrogênio.



O metabolismo energético da vida

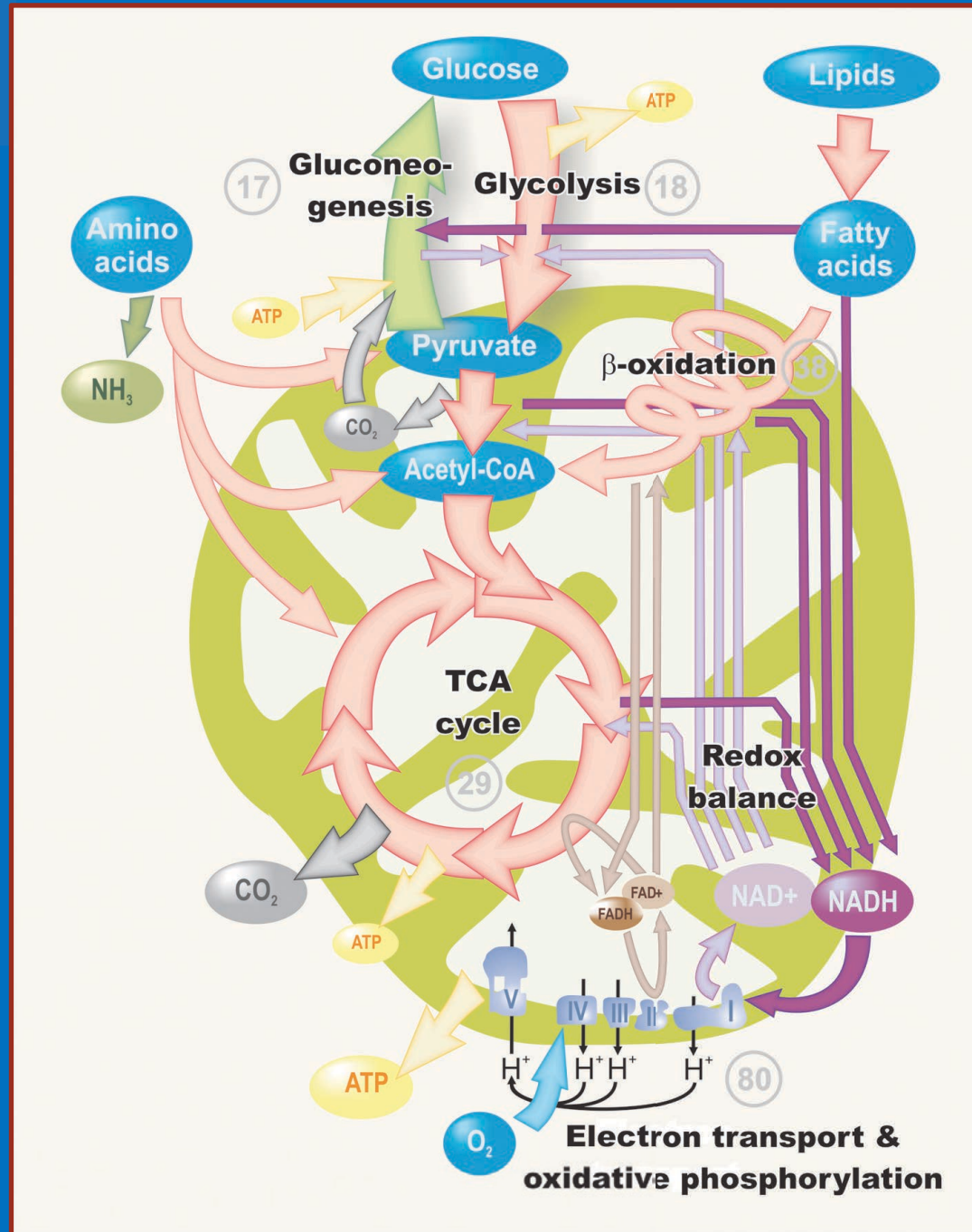
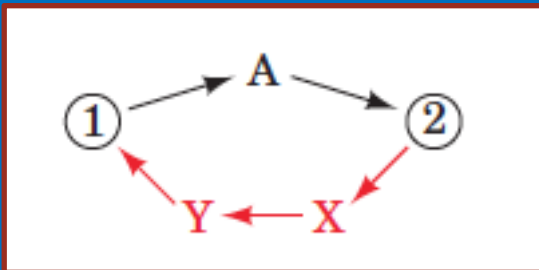


As vias metabólicas



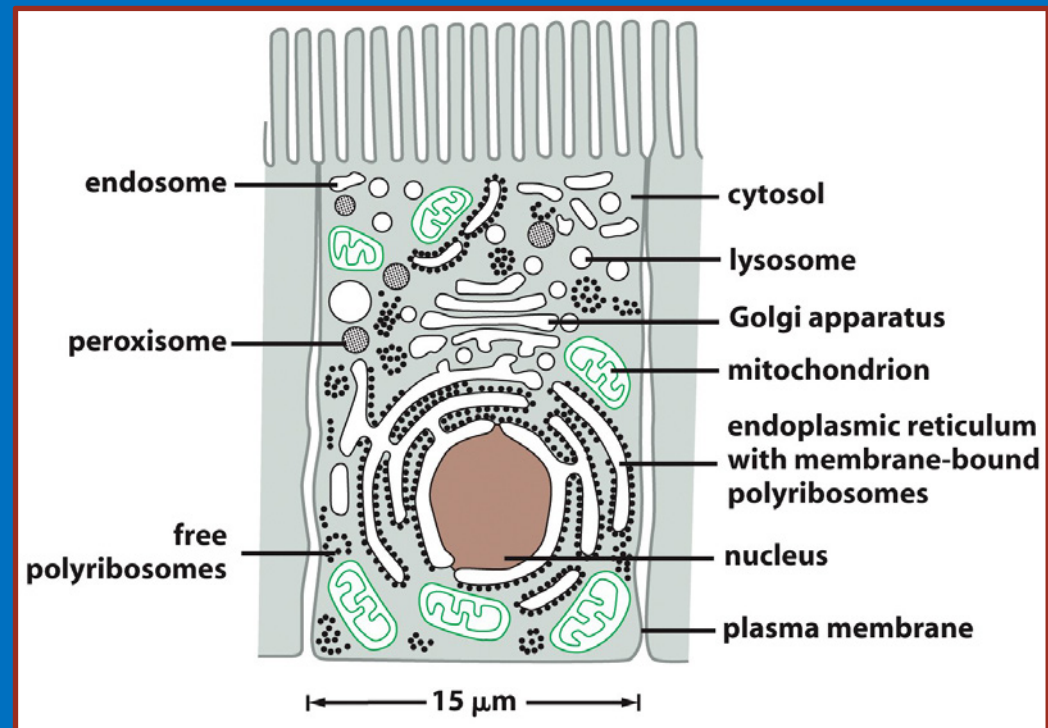
Estratégias metabólicas

- As vias metabólicas são irreversíveis (de forma geral).
- Os processos catabólicos e anabólicos precisam ser diferentes.
- Ciclo fútil.
- As vias tem uma etapa (geralmente a primeira), que comete o substrato para aquela via.
- As vias metabólicas podem ser localizadas em organelas específicas na células (separação física).



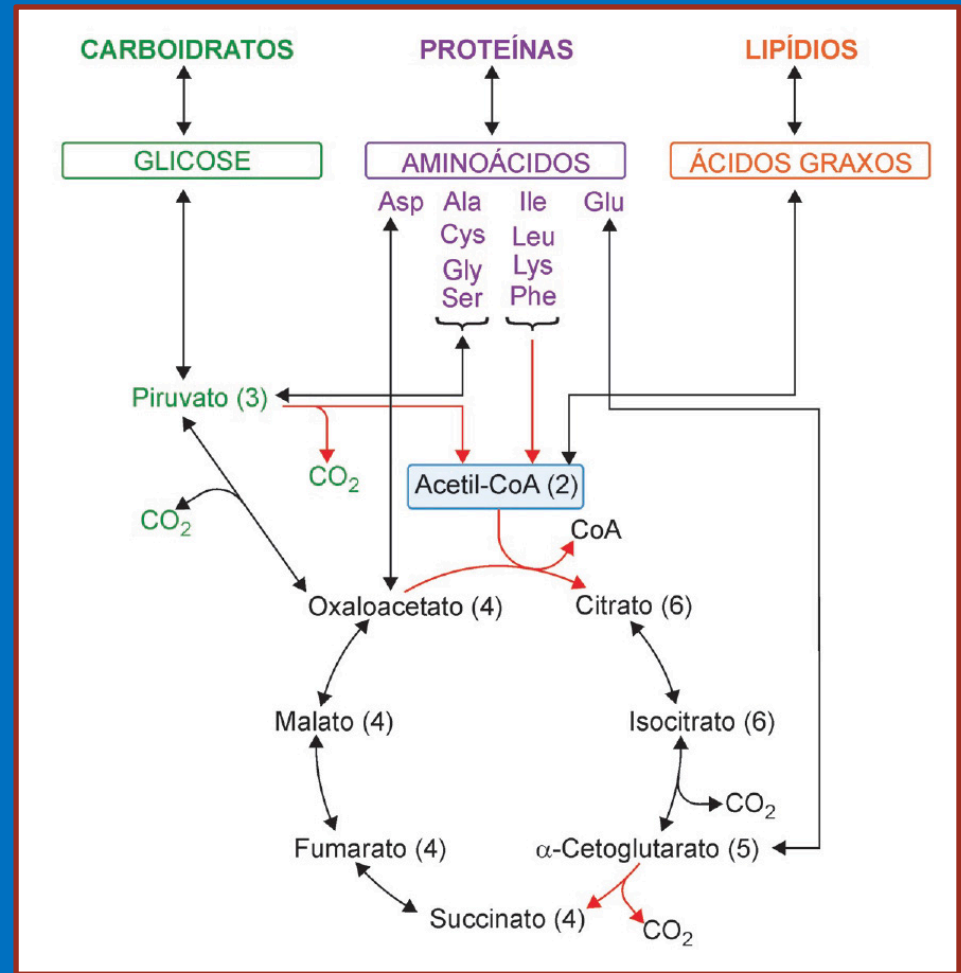
Os processos metabólicos são organizados numa célula

- Um dos mecanismos utilizados para organizar o metabolismo é a separação física de vias metabólicas.
- As vias metabólicas da glicose se encontram no citossol.
- Como veremos, a mitocôndria é organela responsável pela geração de energia na célula (ciclo de Krebs e fosforilação oxidativa).
- A síntese de ácidos graxos é realizada no citossol, enquanto sua degradação é feita dentro da mitocôndria.
- A síntese de DNA e RNA é feita no núcleo enquanto a síntese de proteínas, no citossol e no ER.



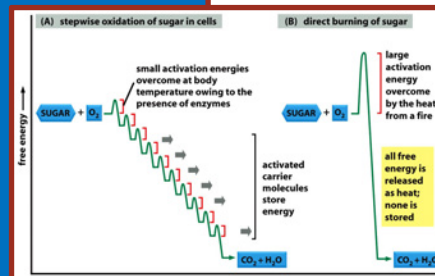
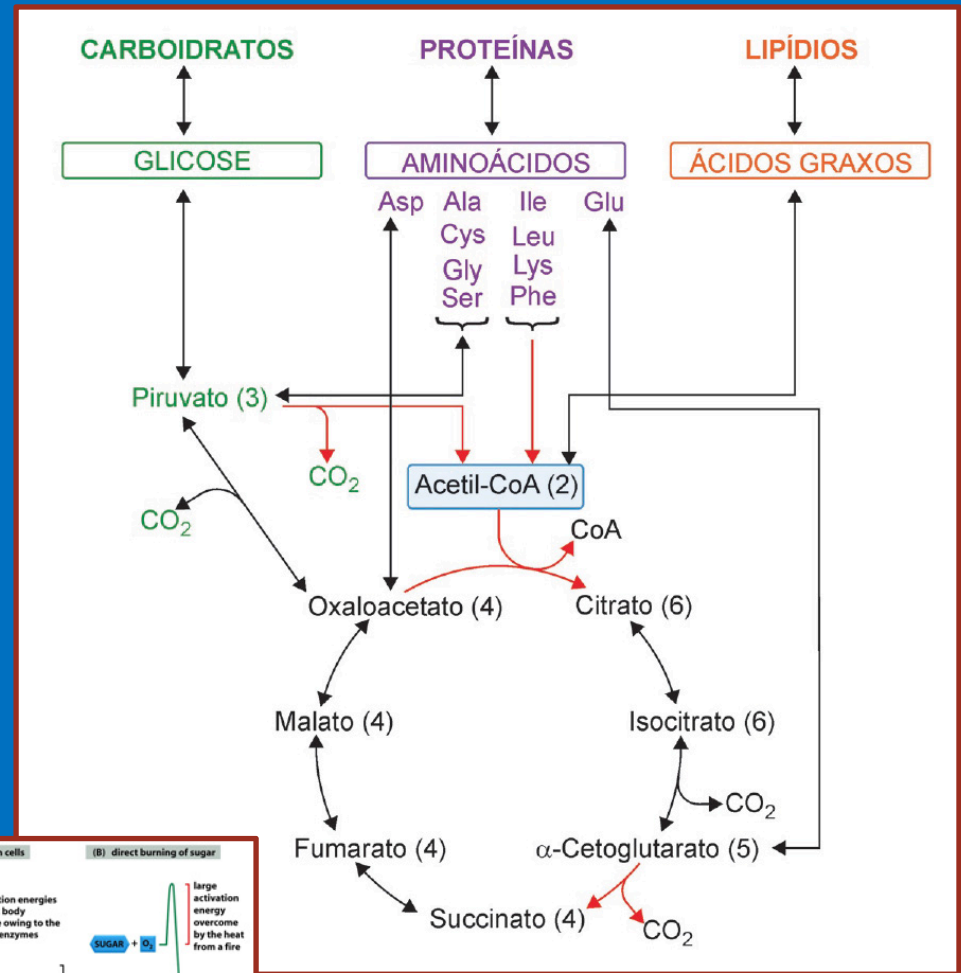
As vias metabólicas de uma célula

- Três tipos de compostos orgânicos – carboidratos, lipídios e proteínas – são os componentes mais importantes dos nutrientes.
- Eles são denominados de macronutrientes.
- No intestino, eles são degradados nas suas unidades constituintes: glicose, ácido graxo e aminoácidos.
- Ao longo das próximas aulas, estaremos discutindo como estes compostos são metabolizados pela célula (organismo).

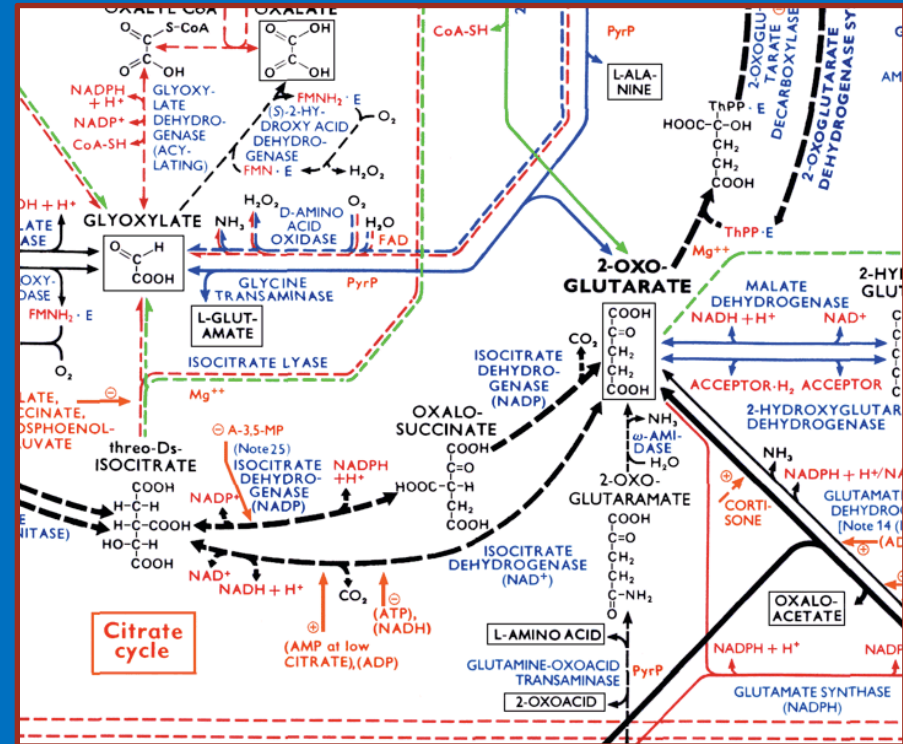


Conversão entre macronutrientes

- Alguns macronutrientes podem ser convertidos pela célula.
- A glicose pode ser transformada em ácidos graxos.
- As proteínas podem ser convertidas em glicose e ácidos graxos.
- Porém, nem todas as conversões são possíveis.
- Ácidos graxos **não** podem dar origem a glicose ou proteínas.
- A glicose também não pode ser convertida em proteína.



Mapas metabólicos



- <http://web.expasy.org/pathways/>
- <http://www.iubmb-nicholson.org/>
- <http://www.genome.jp/kegg/pathway.html>
- <http://www.genome.jp/kegg/pathway.html#metabolism>

Bibliografia

- Lehninger, Princípios de bioquímica, 5ed, Parte II: Capítulo 13, Bioenergética e tipos de reação.
- Marzozco e Torres, Bioquímica básica, 3ed, Capítulo 4, Sentido das reações e Capítulos 8, Introdução ao metabolismo.