

LICENCIATURA EM BIOLOGIA

DISCIPLINA
BIOQUÍMICA

Ano Lectivo de 2013/2014

Aula nº 3

3ª aula – 19 FEV Ricardo Boavida Ferreira

Sala 40

Hidratos de carbono (cont.)

Monossacáridos e seus derivados de maior importância biológica. Referência particular aos ésteres fosfóricos dos açúcares e à vitamina C.

Oligossacáridos: definição. Ligação glicosídica e sua versatilidade. Nomenclatura e propriedades redutoras. Oligossacáridos de maior importância biológica. Os conceitos de glicoma, exoglicoma e perfil glicómico.

O terceiro “alfabeto da vida”: o código dos açúcares e a sua capacidade codificante. A versatilidade dos monossacáridos na formação de oligossacáridos. Sua importância e implicações biológicas.

Material de estudo: diapositivos das aulas e bibliografia recomendada.

LICENCIATURA EM BIOLOGIA

DISCIPLINA
BIOQUÍMICA

Ano Lectivo de 2013/2014

Aula nº 4

4ª aula – 21 FEV

Ricardo Boavida Ferreira

Laboratório 46

Hidratos de carbono (cont.)

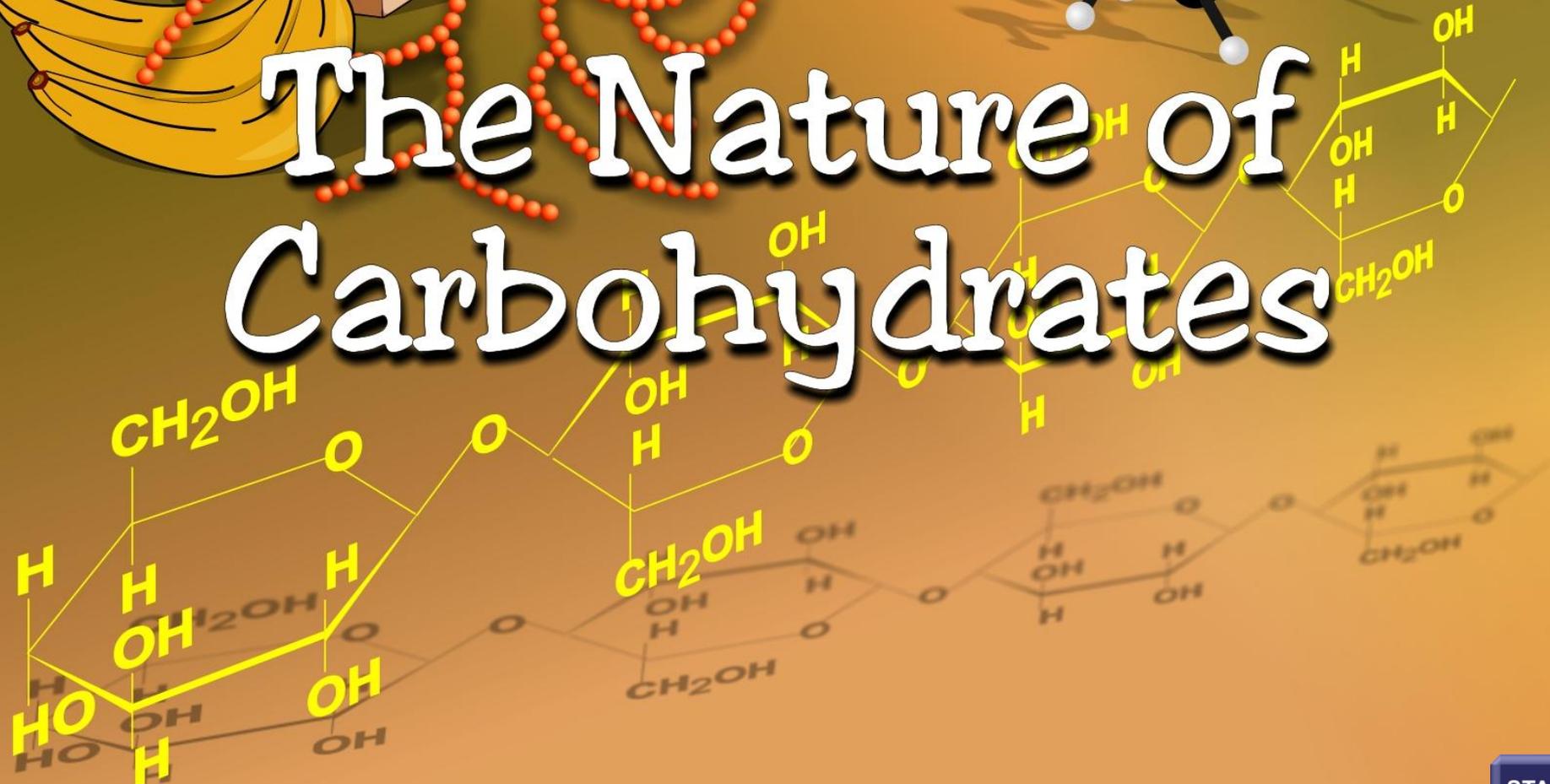
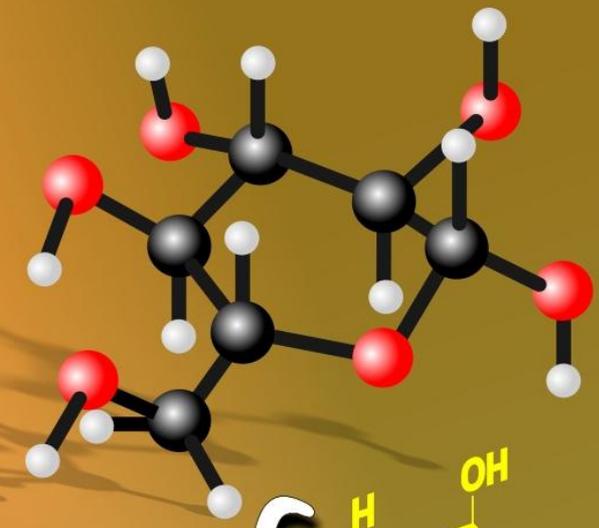
Polissacáridos: Definição. Funções e principais características. Classificação: homopolissacáridos e heteropolissacáridos. Nomenclatura. Polissacáridos de maior importância biológica. Principais polissacáridos de bactérias, fungos, plantas e animais: estrutura e funções. Amido, glicogénio e celulose.

Aminoácidos, péptidos e proteínas

Aminoácidos proteicos, aminoácidos raros das proteínas e aminoácidos não-proteicos; importância biológica. Aminoácidos proteicos: classificação, características estruturais e propriedades. Breve referência às aminas biogénicas.

Material de estudo: diapositivos das aulas, bibliografia recomendada e textos de apoio.

The Nature of Carbohydrates



Carbohydrates are compounds of great importance in both the biological and commercial world

They are used as a source of energy in all organisms and as structural materials in membranes, cell walls and the exoskeletons of many arthropods

All carbohydrates contain the elements carbon (C), hydrogen (H) and oxygen (O) with the hydrogen and oxygen being present in a 2 : 1 ratio

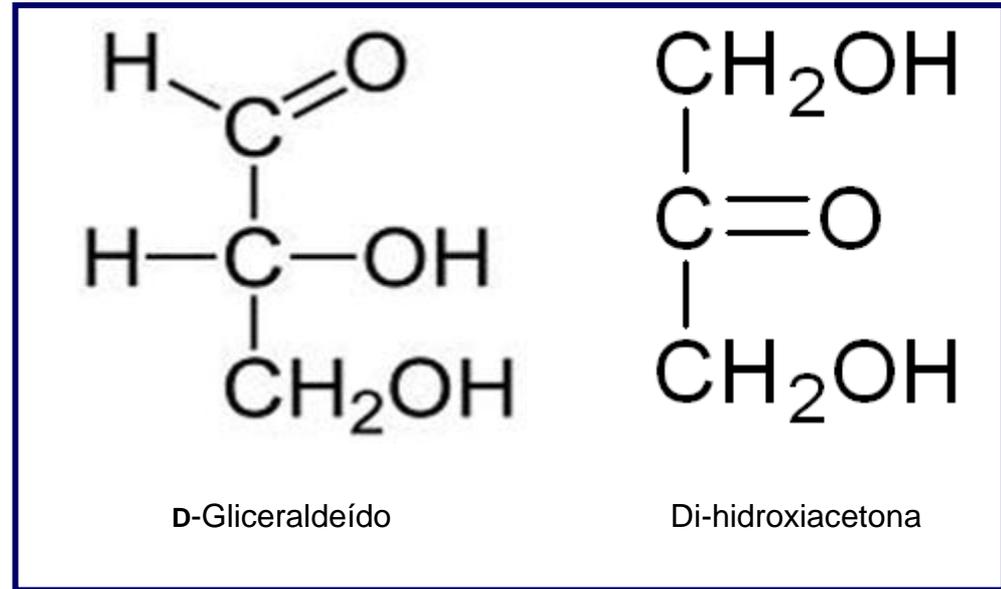
Note: Nomenclature rules for carbohydrates are presented in detail in *Carbohydrate Research* (1997) 297,1-92.
(ver textos de apoio)

Principais monossacáridos de importância biológica

Aldotriose e cetotriose:

D-Gliceraldeído e di-hidroxiacetona

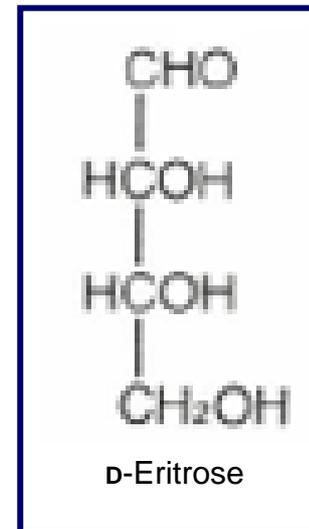
Aldotetrose: D-Eritrose

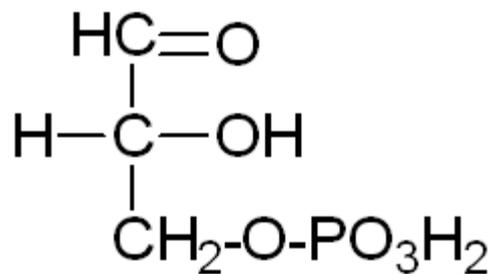


Estas duas trioses e a D-eritrose têm uma ocorrência comum nas células, onde existem normalmente sob a forma de ésteres fosfóricos.

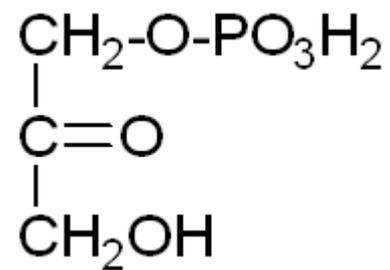
Assim, o D-gliceraldeído-3-fosfato (G-3-P) e a di-hidroxiacetona-fosfato (DHAP) são intermediários da glicólise.

A D-eritrose-4-fosfato é um intermediário da via dos fosfatos de pentose e do ciclo de Calvin, participando, em plantas e microrganismos, na síntese dos aminoácidos aromáticos (fenilalanina, tirosina e triptofano) e dos compostos fenólicos.

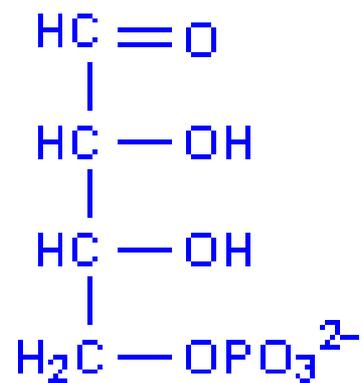




D-Gliceraldeído-3-fosfato



Di-hidroxiacetona-fosfato



D-Eritrose-4-fosfato

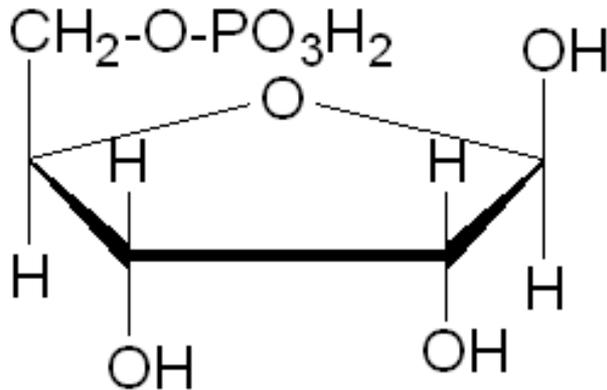
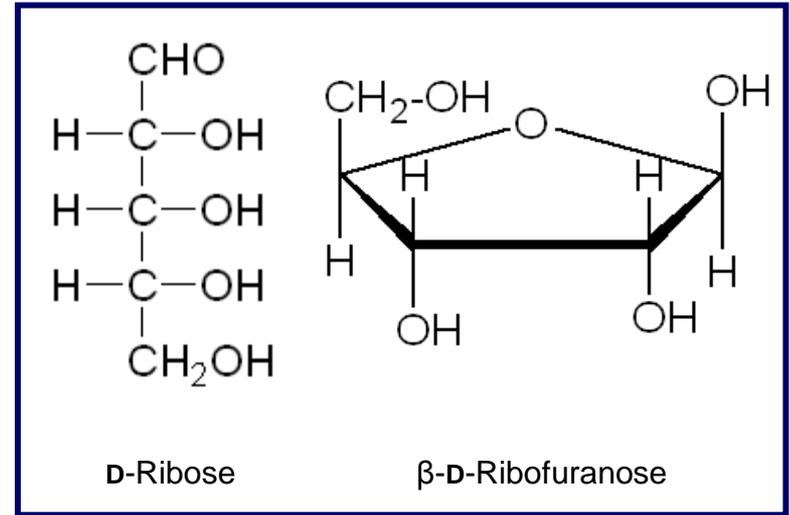
Aldopentose: D-Ribose

É a pentose mais importante, com uma distribuição generalizada nos seres vivos.

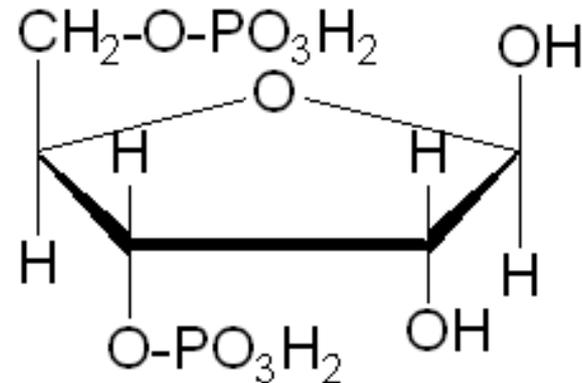
O seu anómero β não ocorre nas células na forma livre, mas sim sob a forma de ésteres fosfóricos, na estrutura de nucleósidos, nucleótidos, RNA e coenzimas.

A D-ribose-5-fosfato é um intermediário da via dos fosfatos de pentose e do ciclo de Calvin, participando na constituição de várias coenzimas, como o ATP, o NAD, o NADP, o FAD e a coenzima A (CoA).

A D-ribose-3,5-bisfosfato entra na composição da molécula de ácido ribonucleico (RNA).



D-Ribose-5-fosfato

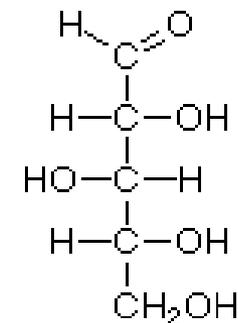


D-Ribose-3,5-bisfosfato

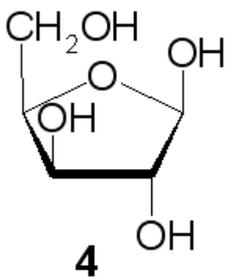
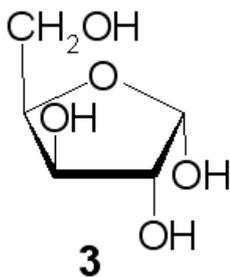
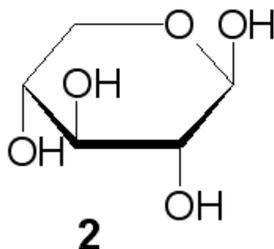
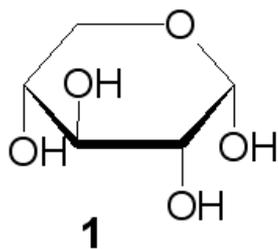
Aldopentose: D-Xilose

A D-xilose entra na composição dos polissacáridos constituintes das paredes celulares hemiceluloses e gomas.

Ocorre, mais frequentemente, na forma de piranose.



D-Xilose



As quatro formas cíclicas da D-xilose:

1 – α -D-Xilopiranos

2 – β -D-Xilopiranos

3 – α -D-Xilofuranos

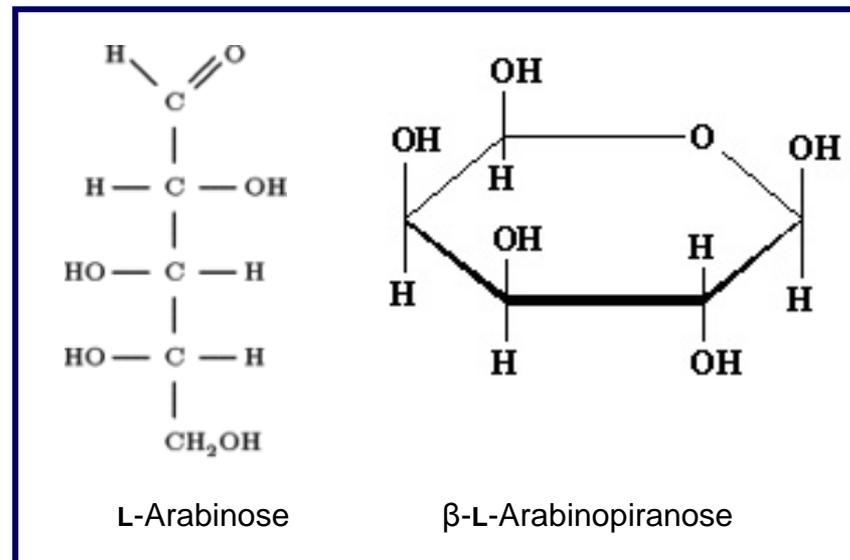
4 - β -D-Xilofuranos

Aldopentose: L-Arabinose

É um dos poucos açúcares da série L presentes nas plantas.

Existe, na forma livre, no lenho das coníferas e, conjuntamente com a D-xilose, entra na composição dos polissacáridos constituintes das paredes celulares hemiceluloses e gomas.

Ocorre, mais frequentemente, na forma de piranose.



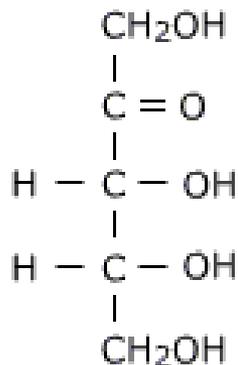
Cetopentoses: D-Ribulose e D-xilulose

São duas cetopentoses importantes.

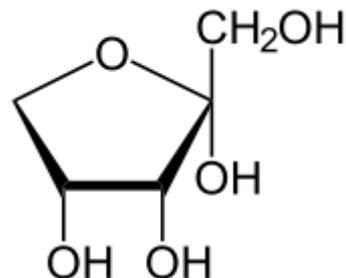
Ocorrem quase exclusivamente na forma de ésteres fosfóricos.

A D-ribulose-5-fosfato e a D-xilulose-5-fosfato são metabolitos intermediários da via dos fosfatos de pentose e do ciclo de Calvin.

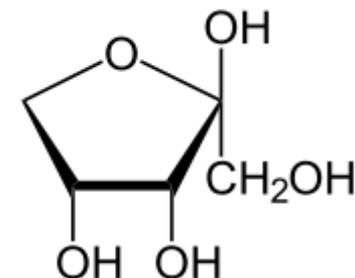
A D-ribulose-1,5-bisfosfato é o substrato da reacção de fixação do dióxido de carbono no ciclo de Calvin (fotossíntese).



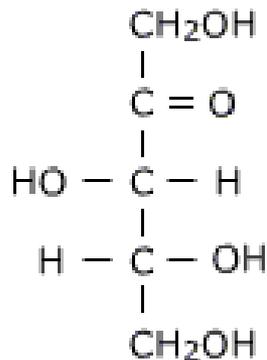
D-Ribulose



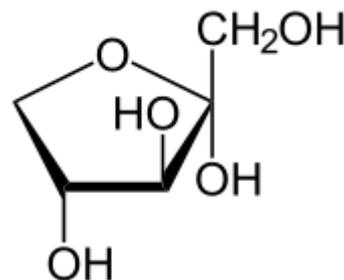
α -D-Ribulofuranose



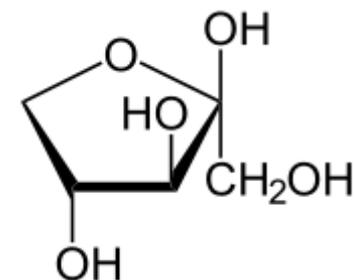
β -D-Ribulofuranose



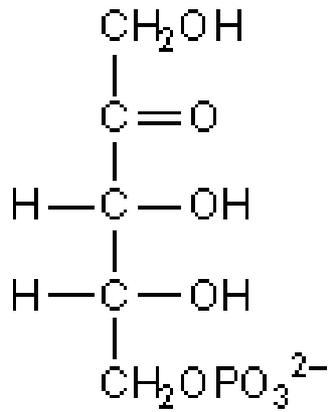
D-Xilulose



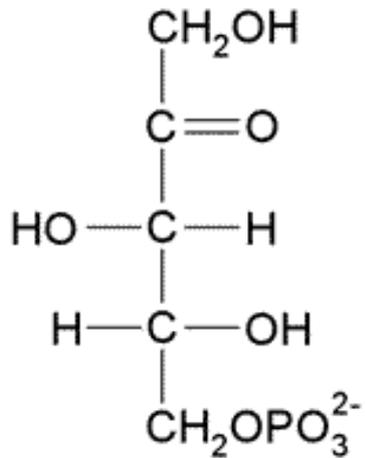
α -D-Xilulofuranose



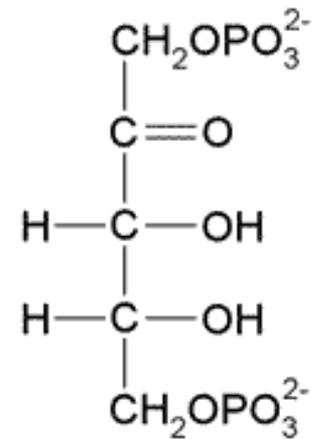
β -D-Xilulofuranose



D-Ribulose-5-fosfato
(Ru5P)



D-Xilulose-5-fosfato
(Xu5P)



D-Ribulose-1,5-bisfosfato
(RuBP)

Aldo-hexose: D-Glucose (Glc)

Distribuição ubíqua nos organismos animais e vegetais.

Quando considerada na forma livre e combinada, é não só o mais comum dos açúcares, mas também o composto orgânico mais abundante da natureza.

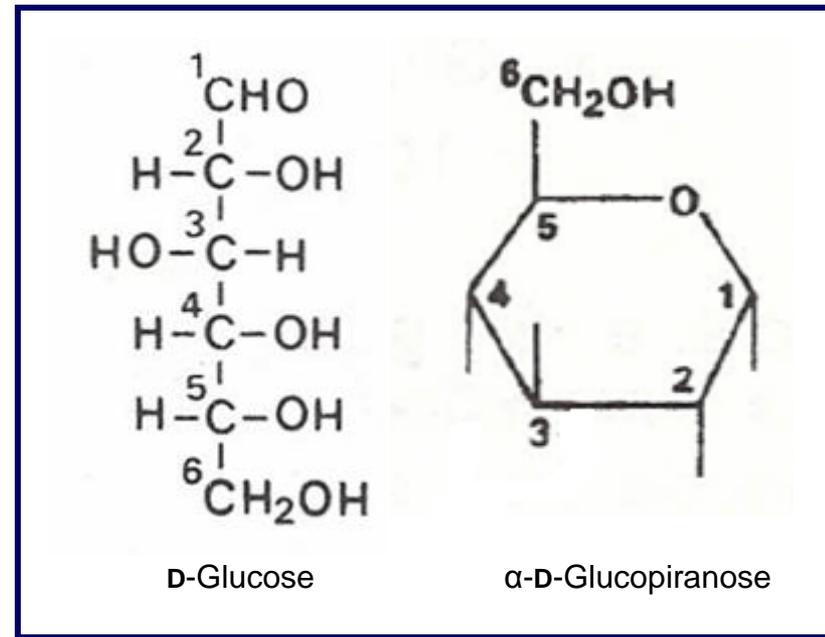
Ocorre fundamentalmente na forma de piranose.

Na forma livre é encontrada nos frutos e noutros órgãos vegetais, no mel, no sangue, na linfa e no fluido espino-cerebral.

Localização no homem:

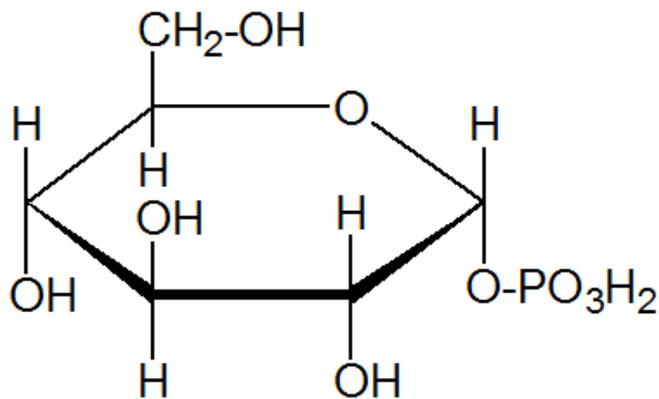
- Todas as células e fluidos do organismo, excepto urina (em condições normais).

- No sangue, ocorre numa gama constante de concentrações que variam de 65 a 110 mg/dL (glicémia), essencialmente mantida pela acção antagonista de duas hormonas polipeptídicas produzidas pelo pâncreas: insulina (acção hipoglicémica) e glucagina (efeito hiperglicémico). Valores elevados de glicémia são encontrados em doentes com diabetes mellitus e doenças endócrinas.

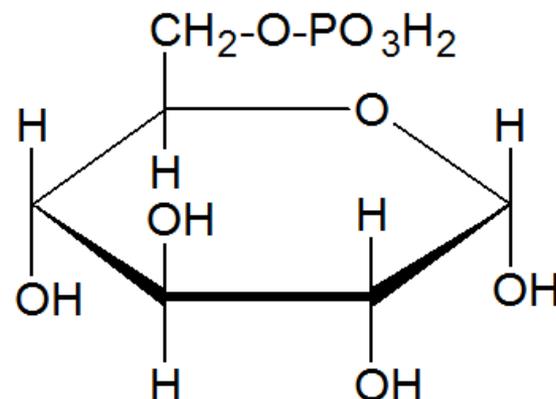


Funções biológicas:

- Função energética muito importante: a energia libertada durante o seu catabolismo é armazenada na célula sob a forma de ATP.
- Componente estrutural dos oligossacáridos maltose, isomaltose, lactose, sacarose, celobiose e trealose, e dos polissacáridos amido, glicogénio, celulose e outras glucanas.
- Alguns dos seus ésteres fosfóricos (ex: **D**-glucose-1-fosfato e **D**-glucose-6-fosfato) são metabolitos intermediários importantes das vias metabólicas da respiração, bem como na síntese da sacarose e do amido.
- Participa na constituição de numerosos glicósidos.
- A sua oxidação no fígado permite a síntese de ácido glucurónico, um agente de desintoxicação importante no organismo.



D-Glucose-1-fosfato



D-Glucose-6-fosfato

Aldo-hexose: D-Galactose (Gal)

Ocorre, em quantidades reduzidas, no sangue, fluido cerebrospinal e urina. Raramente se encontra, na forma livre, nas plantas e quando assim acontece, apenas em quantidades vestigiais.

É um dos poucos açúcares, além da D-glucose, com uma certa distribuição no reino animal.

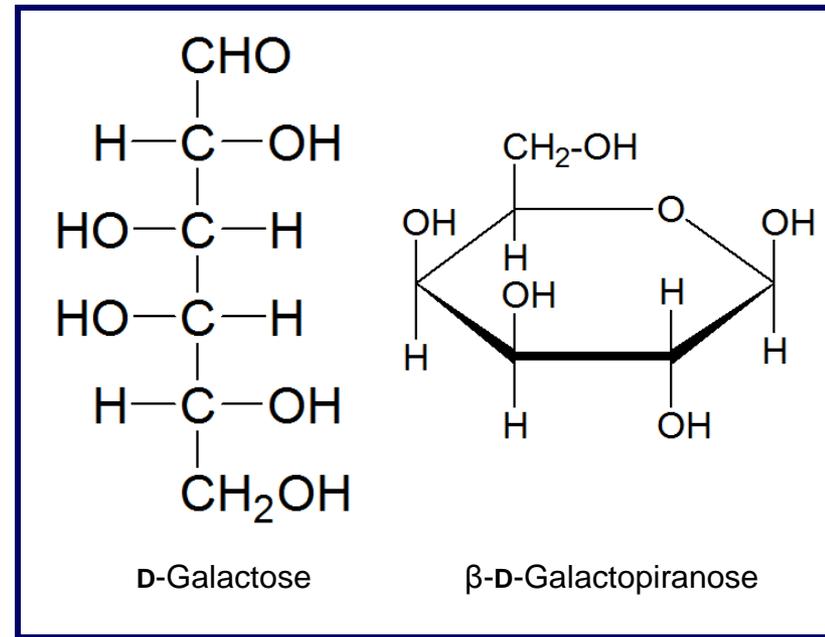
Por ser um epímero da D-glucose, em relação ao carbono 4, a D-galactose tem maior tendência para ocorrer na forma de furanose.

A D-galactose, como a D-xilose, produz cataratas quando introduzida na dieta alimentar de animais em experimentação.

Quando administrada em grandes quantidades a pintos, leva a espasmos violentos e mesmo à morte. Aparentemente, estes açúcares cataratogênicos interferem com a manutenção de um nível adequado de glucose no organismo animal.

Funções biológicas:

- É constituinte de importantes oligo e polissacáridos e de glicósidos diversos.
- Forma, conjuntamente com a glucose, o açúcar do leite dos mamíferos, o dissacárido lactose.
- Participa na constituição de outros oligossacáridos, como a melibiose, a rafinose e a estaquiose, e dos polissacáridos galactanas.
- Participa na composição de lípidos complexos no cérebro (cerebrósidos, gangliósidos, etc.).
- O ágar-ágar, a goma arábica e uma variedade de outras gomas e mucilagens contêm D-galactose.
- A sua oxidação no fígado permite a síntese de ácido galacturónico, que participa na estrutura dos mucopoliglúcidos (hidratos de carbono complexos).

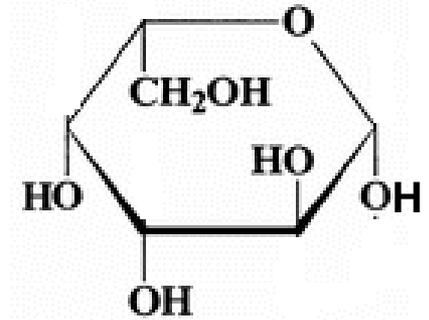


Aldo-hexose: L-Galactose

Raramente se encontra, na forma livre, nas plantas e quando assim acontece, apenas em quantidades vestigiais.

Funções biológicas:

- É constituinte de importantes oligo e polissacáridos e de glicósidos diversos.
- Entra na composição de várias gomas e mucilagens vegetais, como a goma de chagal, o ágar-ágar e a mucilagem das sementes de linho, bem como na do galactogénio do caracol. Porque a **D**-galactose está normalmente também presente, a hidrólise destes polissacáridos origina **DL**-galactose.



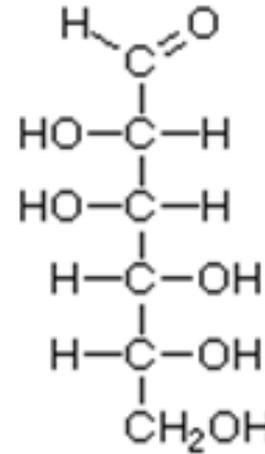
α -L-Galactopiranoose

Aldo-hexose: D-Manose (Man)

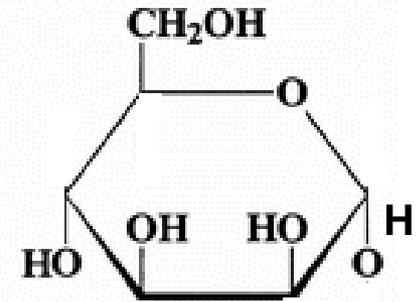
Raramente se encontra, na forma livre, nas plantas e quando assim acontece, apenas em quantidades vestigiais.

Funções biológicas:

- É constituinte de importantes oligo e polissacáridos e de glicósidos diversos. É o caso, por exemplo, de diversas gomas e polissacáridos designados por mananas.



D-Manose



α -D-Manopiranoose

Ceto-hexose: D-Frutose (Fru)

É o mais doce de todos os açúcares.

Existe na configuração de piranose se cristalizado mas, em solução, proporção considerável ocorre na forma de furanose; ocorre sob a forma de furanose em todos os seus derivados naturais.

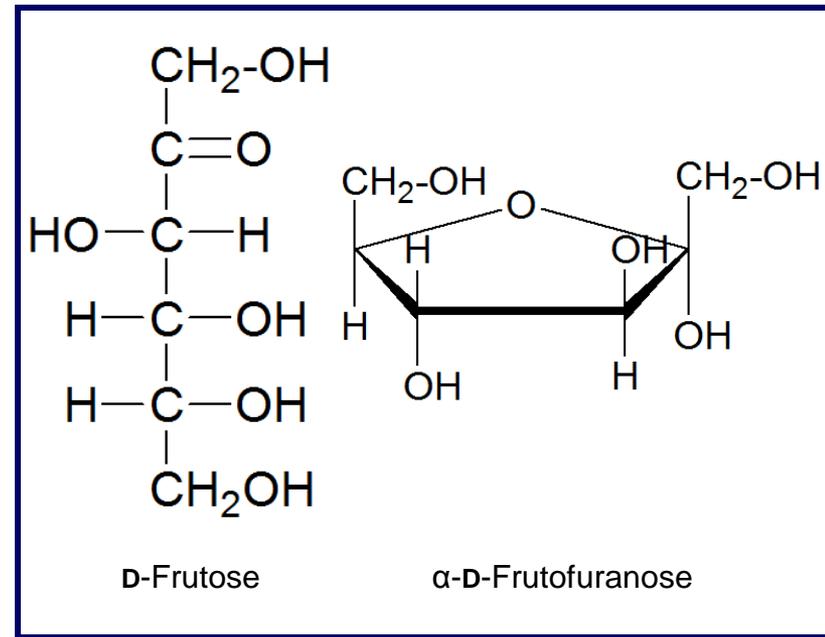
É um importante açúcar das plantas, encontrando-se, no estado livre, em muitos frutos, no néctar das flores e no mel.

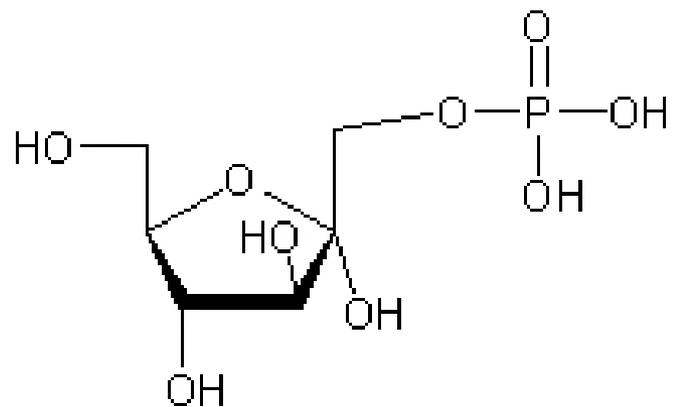
Ocorre sob a forma livre nas secreções das vesículas seminais

Em combinação com a glucose, participa na constituição do dissacárido mais comum das plantas, a sacarose.

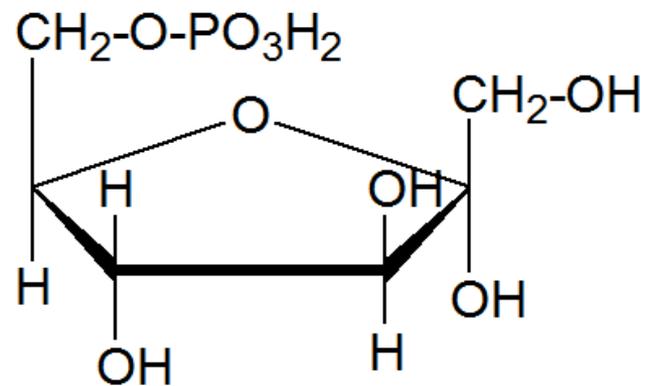
É constituinte de polissacáridos de reserva denominados frutosanas, como a inulina, que se acumulam em órgãos de certas famílias de plantas e em microrganismos.

Os seus ésteres fosfóricos frutose-1-fosfato, frutose-6-fosfato e frutose-1,6-bisfosfato são importantes intermediários do metabolismo da glucose – glicólise, via dos fosfatos de pentose e ciclo de Calvin.

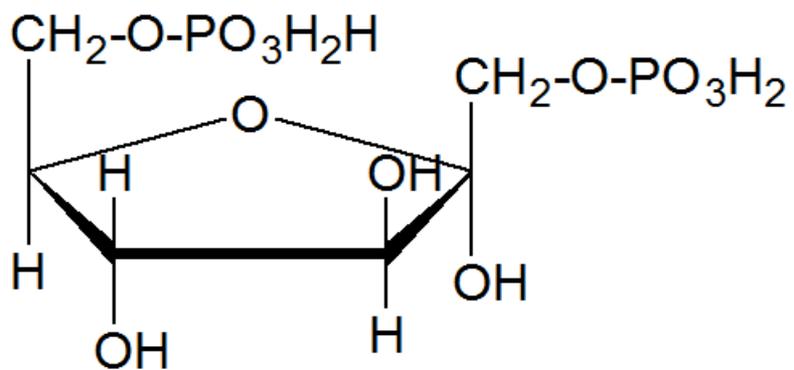




D-Frutose-1-fosfato



D-Frutose-6-fosfato



D-Frutose-1,6-bisfosfato

**Poder edulcorante de compostos orgânicos,
relativo ao da sacarose (tomado como unidade)**

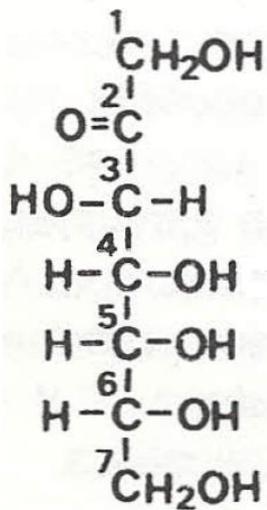
Composto	Poder edulcorante
Lactose	0,27
D-Glucitol (Sorbitol)	0,48
Glicerol	0,48
D-Glucose	0,5 - 0,6
Maltose	0,60
D-Frutose	1,0 - 1,5
Ciclamato (Ciclo-hexanossulfamato) de sódio	30
Dulcina [(p-Etoxifenil) ureia]	70 - 350
Sacarina (D-Benzossulfimida)	200 - 700
Neo-hesperidina di-hidrocalcona	500 - 1600
Perialdeído α - <i>anti</i> -oxima	2000
Taumatina, proteína (\approx 20 000 daltons) dos frutos de <i>Thaumatococcus danielli</i>	2500
5-Nitro-2-propoxianilina	4100

Ceto-heptoses: D-Sedo-heptulose e D-mano-heptulose

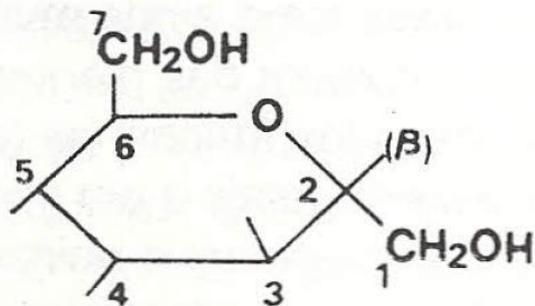
Pelo menos quatro aldo-heptoses e quatro ceto-heptoses têm sido isoladas de tecidos vegetais.

Têm especial importância biológica:

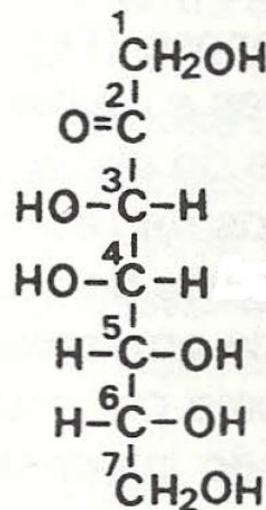
- A ceto-heptose D-sedo-heptulose, que tem sido encontrada no estado livre nas folhas de *Sedum spectabile* e de outras plantas suculentas;
- A ceto-heptose D-mano-heptulose, que tem sido encontrada no estado livre no abacate (*Persea gratissima*).
- Os ésteres 7-fosfórico e 1,7-bisfosfórico da D-sedo-heptulose são importantes metabolitos intermediários da via dos fosfatos de pentose e do ciclo de Calvin, apresentando, pois, uma distribuição bastante generalizada.



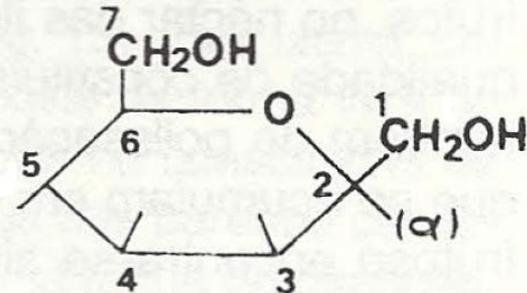
D-Sedo-heptulose



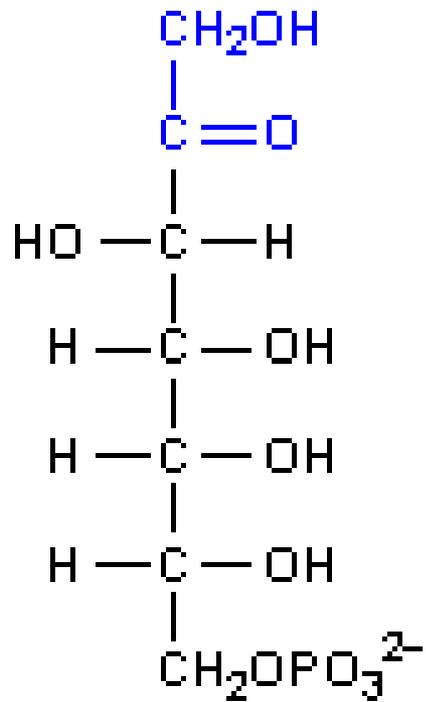
β-D-Sedo-heptulopiranose



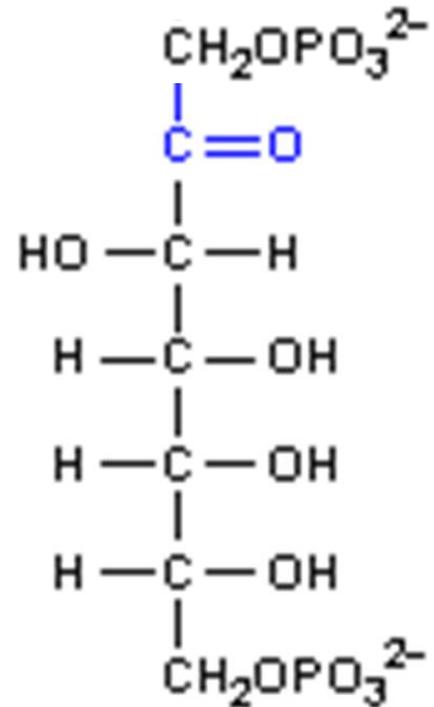
D-Mano-heptulose



α-D-Mano-heptulopiranose



D-Sedo-heptulose-7-fosfato



D-Sedo-heptulose-1,7-bisfosfato

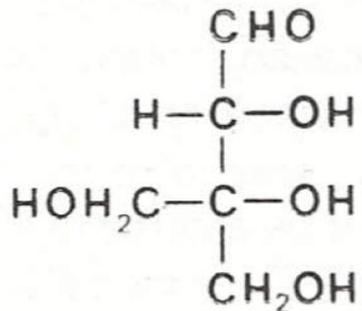
Octoses e nonoses

Duas ceto-octoses (**D**-glicero-**L**-galacto-octulose e **D**-glicero-**D**-mano-octulose) e duas ceto-nonoses (**D**-eritro-**L**-galacto-nonulose e **D**-eritro-**L**-gluco-nonulose) têm sido isoladas de tecidos vegetais, particularmente de abacates maduros, raízes secas de *Primula officinalis* e folhas de várias espécies de Crassuláceas como, por exemplo, do género *Sedum*.

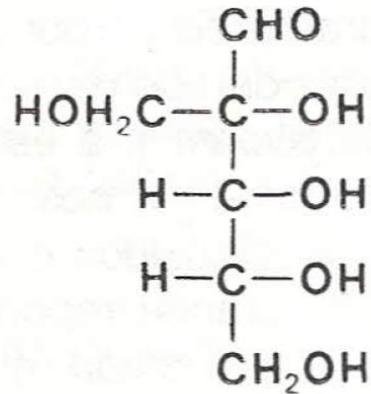
Monossacáridos ramificados

Açúcares e desoxiaçúcares ramificados têm sido isolados de plantas e microrganismos.

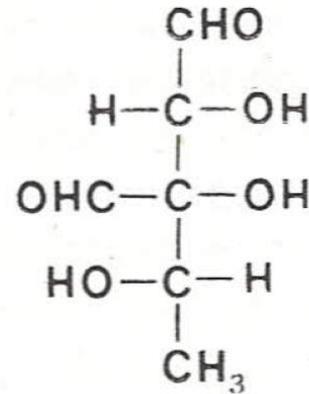
A **D**-apiose foi obtida a partir da salsa, onde se encontra como constituinte do glicósido apiina; a **D**-hamamelose tem também sido extraída de tecidos de plantas. A **L**-estreptose e a **L**-cladinose são constituintes de antibióticos, respectivamente da estreptomina e da eritromicina.



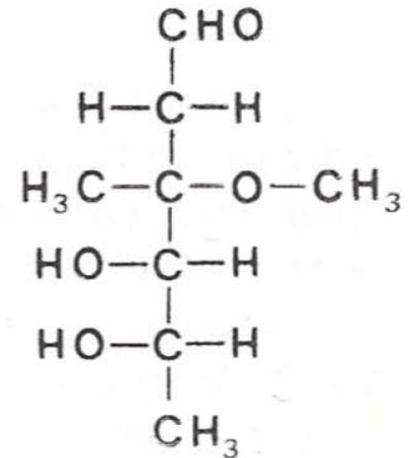
D-apiose



D-hamamelose



L-estreptose



L-cladinose

Derivados de monossacáridos de importância biológica

Desoxiaçúcares

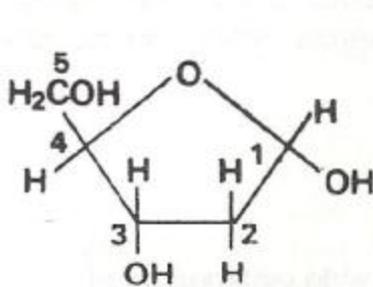
São açúcares nos quais um oxidrilo foi substituído por hidrogénio.

Dois dos açúcares ramificados que acabam de referir-se, a L-estreptose e a L-cladinose, são desoxiaçúcares.

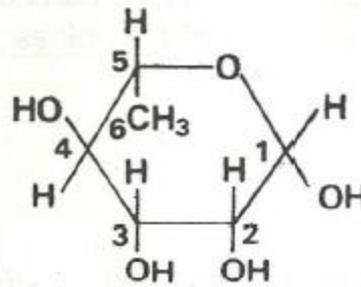
O desoxiaçúcar biologicamentemais importante é, no entanto, a pentose **2-desoxi-D-ribose**, a qual é constituinte dos nucleótidos que formam o DNA (ácido desoxirribonucleico), tendo portanto uma distribuição generalizada nos seres vivos e em todos os tipos de células.

Um certo número de outros desoxiaçúcares são encontrados nos seres vivos, dos quais se citam a seguir quatro hexoses:

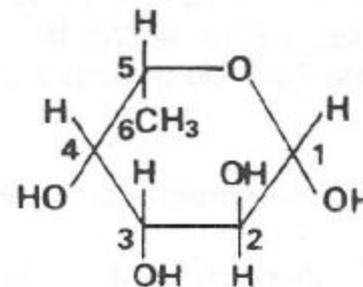
- A 6-desoxi-L-manose (ou **L-ramnose**), encontra-se nas plantas, tanto no estado livre, como constituindo glicósidos e polissacáridos (gomas e mucilagens) das paredes celulares de plantas e bactérias.
- A 6-desoxi-L-galactose (ou **L-fucose**), é constituinte dos oligossacáridos que caracterizam os grupos sanguíneos humanos. Ocorre nas *N*-glicoproteínas na superfície da células de mamíferos, insectos e plantas. Nas plantas tem sido encontrada em polissacáridos, como na fucoidina das paredes celulares de algas e na goma tragacanta, obtida de espécies do género *Astragalus*, utilizada nas indústrias alimentar, farmacêutica e outras.
- A 6-desoxi-D-galactose (ou **D-fucose**) tem sido encontrada em glicósidos vegetais.
- A 6-desoxi-D-glucose (ou **D-quinovose**).



2-Desoxi-D-ribose



6-Desoxi-L-manose



6-Desoxi-L-galactose

Estéres fosfóricos de açúcares

O grupo funcional dominante, nos hidratos de carbono, é o oxidrilo (-OH), tanto mais que o hemiacetal pode ser também considerado desse tipo.

Uma das reacções mais comuns em que os oxidrilos participam é a esterificação, sendo os oligo e polissacáridos, eles próprios, derivados éster dos monossacáridos. Outros ésteres de importância biológica são os glicósidos e os ésteres fosfóricos dos açúcares.

Do ponto de vista industrial têm grande importância os ésteres dos ácidos acético e nítrico. Os nitratos de celulose, amido, glicerol, D-manitol e etilenoglicol são explosivos úteis.

Do ponto de vista químico, **a facilidade de reacção dos grupos -OH dos açúcares é, geralmente, na seguinte ordem: hemiacetal, álcool primário, álcoois secundários.**

Contudo a existência do açúcar na forma cíclica tem grande influência nessa reactividade. Geralmente os ésteres cíclicos, usualmente piranoses, são os principais produtos da esterificação, embora, por vezes, se formem pequenas quantidades de ésteres acíclicos (derivados das formas aldeído e cetona dos açúcares).

Os ésteres fosfóricos dos açúcares são muito diversos e de grande importância no metabolismo celular. São, por exemplo, compostos intermediários da síntese e degradação de oligo e polissacáridos dos processos respiratório, fermentativo e fotossintético e, de um modo geral, da maioria dos processos oxidativos biológicos. Assim, são metabolitos intermediários da glicólise, via dos fosfatos de pentose, ciclo de Calvin e gluconeogénese, ocorrendo, por isso, em todas as células, onde desempenham funções biológicas primordiais.

São, ainda, constituintes de coenzimas, nucleósidos, nucleótidos e ácidos nucleicos, bem como precursores de aminoácidos (exemplos: histidina, fenilalanina, tirosina e triptofano) e de muitas outras moléculas biológicas.

Os mono e diésteres fosfóricos dos açúcares são substâncias fortemente acídicas, de um modo geral mais ácidas do que o próprio ácido ortofosfórico na forma livre. Nas células, os principais encontrados são aqueles em que o grupo -OH do hemiacetal, do álcool primário, ou de ambos, se encontra esterificado.

Alguns ésteres fosfóricos de açúcares foram já atrás referidos:

D-Gliceraldeído-3-fosfato

D-Ribose-5-fosfato

D-Ribulose-1,5-bisfosfato

D-Glucose-6-fosfato

D-Frutose-1,6-bisfosfato

Di-hidroxiacetona-fosfato

D-Ribose-3,5-bisfosfato

D-Xilulose-5-fosfato

D-Frutose-1-fosfato

D-Sedo-heptulose-7-fosfato

D-Eritrose-4-fosfato

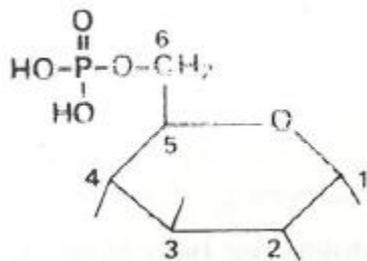
D-Ribulose-5-fosfato

D-Glucose-1-fosfato

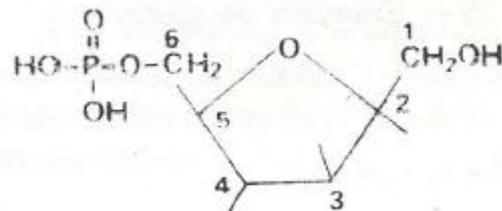
D-Frutose-6-fosfato

D-Sedo-heptulose-1,7-bisfosfato

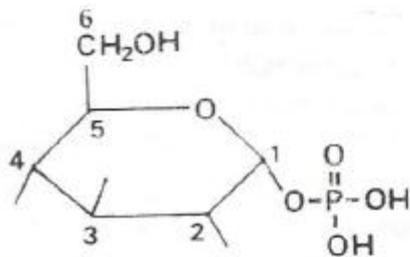
Além da sua importância celular, dois ésteres fosfóricos da glucose e dois da frutose assumem um significado histórico particularmente importante, na medida em que a sua descoberta foi um passo fundamental na elucidação da sequência de reacções metabólicas da glicólise. Esses ésteres têm sido designados pelos nomes dos cientistas que os isolaram, Robison, Cori, Neuberg, Harden e Young.



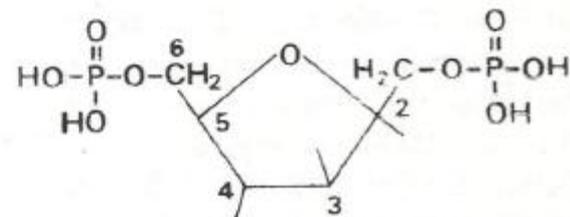
D-Glucopiranosose-6-fosfato
(Éster de Robison)



D-Fructofuranose-6-fosfato
(Éster de Neuberg)



α -D-Glucopiranosose-1-fosfato
(Éster de Cori)



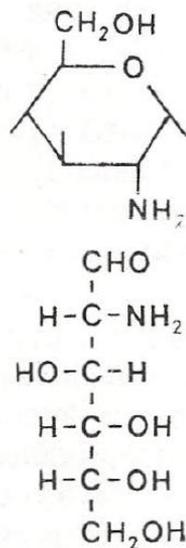
β -D-Fructofuranose-1,6-bisfosfato
(Éster de Harden-Young)

Açúcares aminados e acetilados

Os aminoaçúcares resultam da substituição de um, ou mais, oxidrilos de um açúcar por um grupo amina. Os mais importantes são a **D**-glucosamina e a **D**-galactosamina, os quais nos tecidos animais aparecem usualmente na forma acetilada de *N*-acetil-**D**-glucosamina e de *N*-acetil-**D**-galactosamina. Estes compostos são de importância considerável pois são constituintes dos oligossacáridos que caracterizam os grupos sanguíneos humanos e de grande número de polissacáridos e de glicoproteínas de origem animal e bacteriana (polímeros de natureza mucosa). A *N*-acetil-**D**-glucosamina é ainda a unidade básica constituinte do polissacárido quitina. A quitina, que se assemelha à celulose nas suas propriedades químicas e biológicas, desempenha funções estruturais em animais inferiores (por exemplo insectos e crustáceos) e na maioria dos fungos.

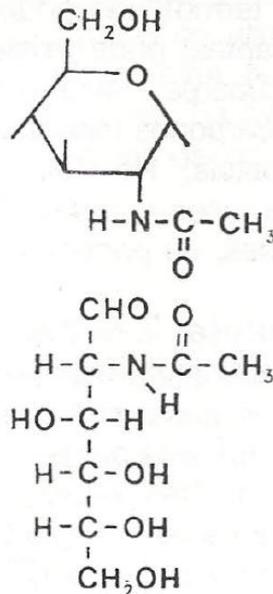
A **D**-glucosamina e a **D**-galactosamina existem possivelmente em pequenas quantidades nas plantas, havendo também indicações de que participam na constituição dos glicolípidos vegetais e de polímeros dos grãos de pólen.

O derivado *N*-metilado da **L**-glucosamina é um componente do antibiótico estreptomicina. Vários aminoaçúcares pouco comuns têm sido encontrados em outros antibióticos. Por exemplo, a 3-amino-3-desoxi-**D**-ribose foi isolada da puromicina e uma 3-dimetilamina-3,4,6-tridesoxi-hexose (a desosamina) da eritromicina.



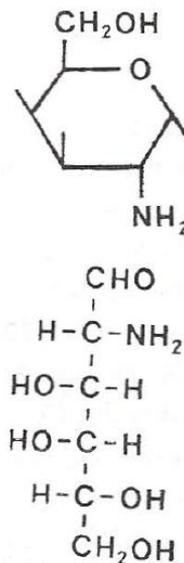
D-glucosamina

(2-Amino-2-desoxi-**D**-glucose)



N-acetil-**D**-glucosamina

(*N*-Acetil-**D**-glucosamina)



D-galactosamina

(2-Amino-2-desoxi-**D**-galactose)

Poliálcoois ou polióis

Os poliálcoois, também designados por álcoois poli-hídricos ou polióis, são compostos resultantes de açúcares por redução da função aldeído ou cetona.

Costumam ser divididos em duas classes: polióis acíclicos, alditóis ou **açúcares-álcoois e polióis alicíclicos ou ciclítóis**.

Açúcares-álcoois

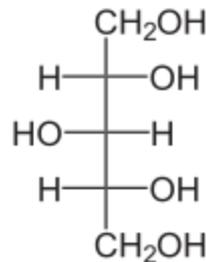
Os alditóis são substâncias cristalinas, com valores bastante variáveis de ponto de fusão e com um sabor que pode ir desde ligeiramente doce a muito doce. **Não contendo nas suas moléculas a função aldeído ou cetona (não são açúcares no sentido estrito do termo) não podem originar estruturas cíclicas.**

Têm grande distribuição nas plantas, onde existem tanto na forma livre como combinada, tendo-se isolado açúcares-álcoois derivados da maioria dos monossacáridos com 3, 4, 5, 6 e 7 carbonos (genericamente designados por triitóis, tetrítóis, pentitóis, hexitóis e heptitóis). Há indicações de que alguns destes álcoois desempenham funções de reserva nas plantas, podendo ser rapidamente convertidos em aldoses ou cetoses, ou podem ser incorporados em polissacáridos das paredes celulares.

O álcool derivado da **D**-glucose, o **sorbitol** (ou **D-glucitol**), é, sem dúvida, o açúcar-álcool mais comum das plantas. Foi isolado, pela primeira vez, a partir de frutos de *Sorbus aucuparia*, sendo componente frequente de muitos outros frutos. Parece ser um dos primeiros e principais produtos da fotossíntese, na maçã e na ameixa. Além disso, parece ser também o principal hidrato de carbono de acumulação e de translocação no floema da macieira.

O **glicerol** é um constituinte dos lípidos, podendo acumular-se como produto secundário do processo fermentativo de microrganismos (por exemplo nas leveduras). O **D-ribitol** é um constituinte da vitamina riboflavina que entra na constituição de coenzimas (por exemplo, do FAD e do FMN). Tanto o **D-manitol** como o **D-galactitol** (ou **dulcitol**) têm grande distribuição no reino vegetal, entrando na constituição de polissacáridos. O **D-xilitol** é um edulcorante que é utilizado em rebuçados e pastilhas elásticas sem açúcar.

D-Xylitol



D-Xylitol (from Greek "wood" + suffix *-itol*, used to denote sugar alcohols) is a sugar alcohol sweetener used as a naturally occurring sugar substitute. It is found in the fibers of many fruits and vegetables, including various berries, corn husks, oats and mushrooms. It can be extracted from corn fiber, birch, raspberries, plums, and corn.

[Xylitol is roughly as sweet as sucrose with only two-thirds the food energy.](#)

Xylitol was first derived from birch trees in Finland in the 20th century and was first popularized in Europe as a safe sweetener for people with diabetes that would not impact insulin levels. Today, using hardwood or maize sources, the largest manufacturer globally is the Danish company Danisco, with several other suppliers from China. Xylitol is produced by hydrogenation of D-xylose, which converts the sugar (an aldehyde) into a primary alcohol.

One teaspoon (5 g) of xylitol contains 9.6 calories, as compared to one teaspoon of sugar, which has 15 calories. Xylitol has virtually no aftertaste, and is advertised as "safe for diabetics and individuals with hyperglycemia". This tolerance is attributed to the lower impact of xylitol on a person's blood sugar, compared to that of regular sugars and also has a very low glycemic index of 13 (glucose has a GI of 100 for reference)

Xylitol is widely used in Finland, its "home country." Many Finnish confectioneries employ xylitol, or have a xylitol version available. Virtually all chewing gum sold in Finland is sweetened with xylitol. Specific brands of sugarfree gum containing xylitol include Stride and Trident.

Safety

Xylitol has no known toxicity in humans. In one study, the participants consumed a diet containing a monthly average of 1.5 kg of xylitol with a maximum daily intake of 430 g with no apparent ill effects.

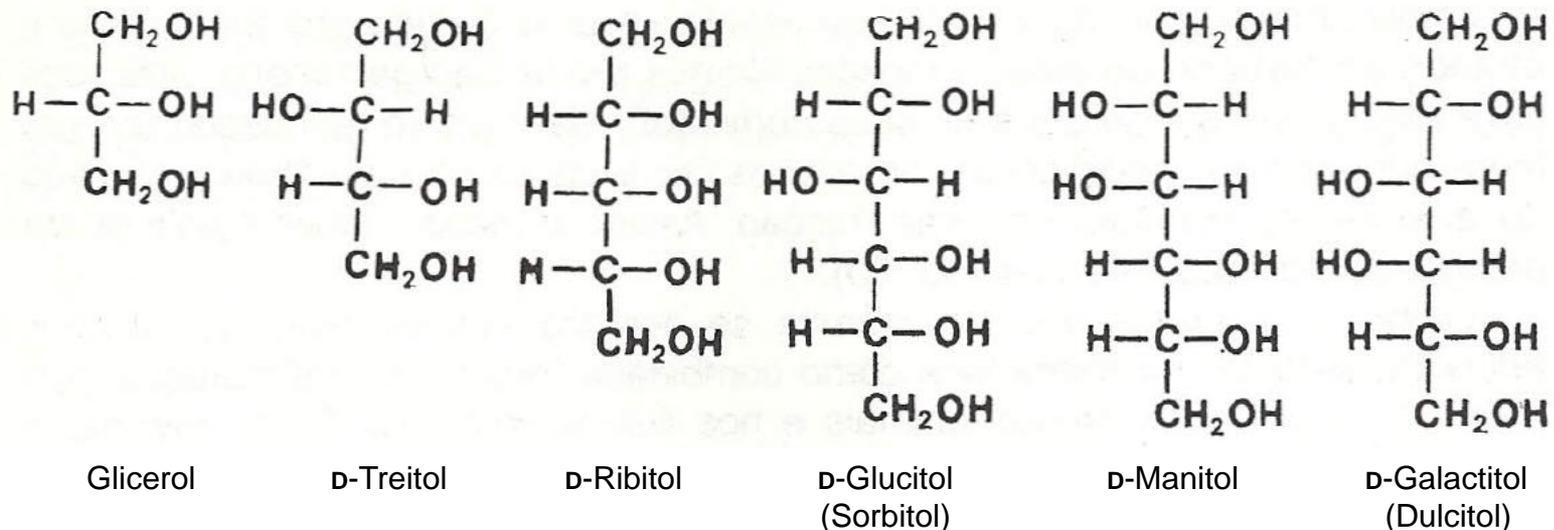
As with most sugar alcohols, initial consumption can result in bloating, diarrhea, and flatulence, although generally rather less so than other sugar alcohols like sorbitol.

Like most sugar alcohols, it has a laxative effect because sugar alcohols are not fully broken down during digestion; albeit one-tenth the strength of sorbitol. The effect depends upon the individual. In one study of 13 children, 4 experienced diarrhea when consuming over 65 grams per day. Studies have reported that adaptation occurs after several weeks of consumption.

Dogs that have ingested foods containing high levels of xylitol (greater than 100 milligram of xylitol consumed per kilogram of bodyweight) have presented with low blood sugar (hypoglycemia) which can be life-threatening. Low blood sugar can result in a loss of coordination, depression, collapse and seizures in as soon as 30 minutes. Intake of very high doses of xylitol (greater than 500 – 1000 mg/kg bwt) has also been implicated in liver failure in dogs, which can be fatal. These are points of controversy, however, as earlier World Health Organization studies using much higher doses on dogs for long periods showed no ill effect.

Açúcares-álcoois, usualmente o glicerol, têm sido considerados os agentes crioprotectores, durante o Inverno, das formas de diapausa dos insectos. Devido ao tamanho relativamente pequeno e à sua natureza química, o glicerol pode penetrar a maioria das membranas; supõe-se que a sua capacidade para evitar os danos do congelamento reside nas suas propriedades coligativas e de solvente, mantendo em solução sais potencialmente nocivos, à medida que vão sendo concentrados em consequência da formação do gelo. Também formas adultas de insectos podem resistir ao congelamento. No Norte do Canadá e Alasca conhecem-se muitas espécies com tal capacidade, tendo a resistência ao congelamento sido atribuída à presença de glicerol. Um caso interessante, recentemente estudado, é o do coleóptero tenebrionídeo *Upis ceramboides* que pode suportar, na forma adulta, um congelamento de vários meses a $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ e que contém, na sua hemolinfa, sorbitol e **D-treitol**. A concentração destes dois álcoois vai aumentando progressivamente na hemolinfa do insecto durante a sua aclimação aos frios que precedem o congelamento. Sendo a molécula de treitol pouco maior que a do glicerol, ela pode ainda penetrar as células, o que já não é o caso do sorbitol. Não se percebe, pois, qual será o papel deste último na resistência ao frio. Todavia, também têm sido encontrados **D-manitol** e sorbitol em ovos e larvas de insectos, durante períodos de sobrevivência no frio.

Fórmulas de alguns açúcares-álcoois de importância biológica



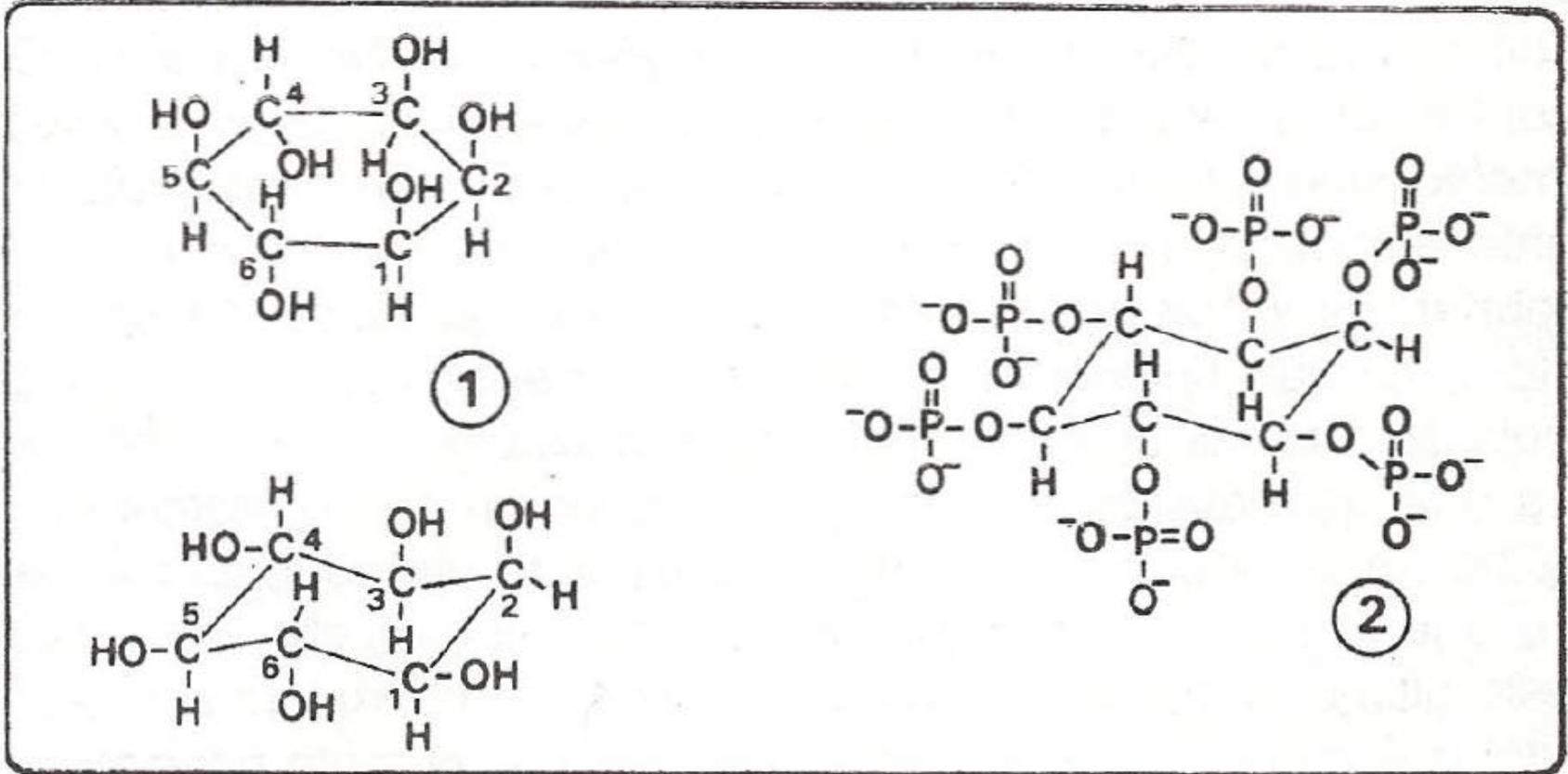
Ciclitóis

Os ciclo-hexano-hexóis, designados por ciclitóis, ou inositóis, são compostos cristalinos, análogos aos açúcares-álcoois, solúveis na água e de sabor doce. Devido à sua estrutura cíclica, são mais estáveis do que os açúcares-álcoois.

São possíveis 9 formas isoméricas dos inositóis, sendo duas delas opticamente activas e as restantes 7, formas *meso*. Destas, a mais importante é o **meso-inositol**, mas têm sido encontradas na natureza pelo menos mais três daquelas formas e diversos compostos derivados (éteres, derivados desoxi, homólogos metilados, ácidos carboxílicos). Os inositóis existem em configuração de «barco» ou «cadeira». Uma vez que não possuem um carbono que se possa considerar terminal, torna-se difícil fazer a numeração dos seus átomos. Várias tentativas têm sido feitas com vista a conseguir-se um sistema racional e de aplicação inequívoca. No slide seguinte apresenta-se uma numeração atribuída aos átomos de carbono do *meso-inositol*. Nomes triviais são geralmente utilizados para identificar os inositóis e os seus derivados. Também se tem usado um sistema numérico de identificação, no qual os grupos -OH situados acima e abaixo do plano do anel se representam por uma fracção. Assim, o *meso-inositol* poderá ser designado por 1235/46.

O *meso-inositol*, que usualmente se designa simplesmente por inositol, encontra-se tanto na forma livre como combinada, nos músculos, coração, pulmões, fígado, outros órgãos animais e nos fluidos corporais. É um importante constituinte de fosfatídeos, tanto de plantas como de animais. No fosfatídeo do cérebro, cefalina, encontra-se no teor de 6,8 a 8,6%, equivalendo a cerca de 0,4% do peso total do cérebro. Nas plantas encontra-se ainda, frequentemente, na forma de **fitina**, a qual é um sal de Ca, Mg e K do ácido fítico, inosítico, ou inosito-hexafosfórico. A fitina é uma reserva mineral importante das sementes, tendo tido aplicação farmacológica, como possível revigorante cerebral, dada a sua riqueza em inositol, fósforo e cálcio. Nas leveduras, certos outros microrganismos e alguns animais, o *meso-inositol* tem de estar presente nos alimentos para que se dê um crescimento normal. Tem, por isso, sido englobado dentro do grupo das vitaminas do complexo B. Nas plantas, alguns microrganismos e alguns animais, o inositol pode ser sintetizado, através de um mecanismo idêntico, a partir da D-glucose e por intermédio de sistemas enzimáticos dependentes do coenzima NAD.

Outros inositóis e seus derivados têm sido encontrados, na forma livre, em percentagens relativamente elevadas, no cerne do tronco de coníferas (*Pinus*, *Picea*, *Sequoia*), em plantas do género *Euphorbia*, na árvore da borracha (*Hevea brasiliensis*), etc.



Fórmulas de Haworth e em "cadeira" do álcool cíclico *meso*-inositol (1) e do ácido fítico ou inosito-hexafosfórico (2)

Açúcares-ácidos

Os açúcares podem ser oxidados, dando origem a açúcares-ácidos.

Três tipos de açúcares-ácidos são de importância generalizada nos seres vivos:

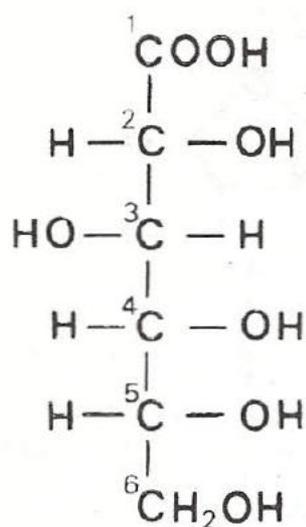
1 – os **ácidos aldónicos**, que resultam da oxidação do grupo aldeído a grupo -COOH;

2 - os **ácidos urónicos**, formados por oxidação do álcool primário a grupo -COOH;

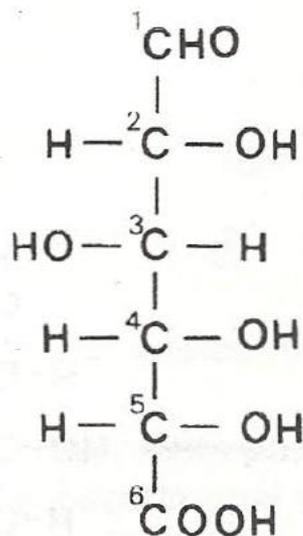
3 - os **ácidos sacáricos ou ácidos aldáricos**, resultantes da oxidação, simultaneamente, do álcool primário e do grupo aldeído a grupo -COOH, sob a acção de agentes oxidantes fortes.

Conforme o agente oxidante e as condições em que a oxidação decorre, assim se poderão obter uns ou outros dos ácidos acabados de referir.

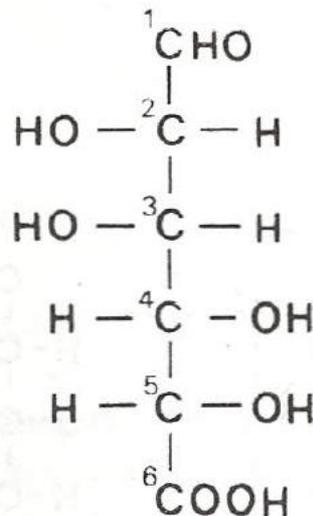
Do ponto de vista estrito, só os ácidos urónicos são ainda açúcares.



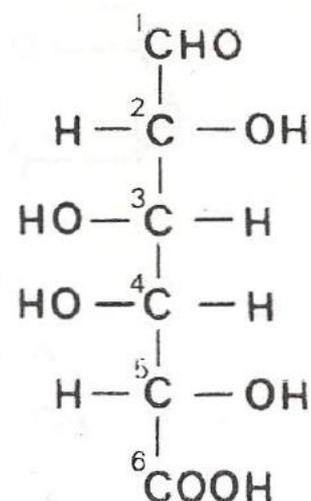
①



②



③



④

Fórmulas de Fischer de açúcares-ácidos de importância biológica: um ácido aldónico, o ácido D-glucónico (1) e os ácidos urónicos, ácido D-glucurónico (2), ácido D-manurónico (3) e ácido D-galacturónico (4)

Ácidos aldónicos

Do ponto de vista biológico, o ácido aldónico mais importante é o **ácido D-glucónico**, o qual, na forma de éster 6-fosfórico, é um composto intermediário da via dos fosfatos de pentose (o ácido 6-fosfoglucónico).

O ácido D-glucónico desempenha importante papel, como agente quelatizante, quando se pretende introduzir no organismo humano determinados iões metálicos, particularmente de ferro, bismuto e cálcio, já que os gluconatos destes metais são sais neutros facilmente utilizáveis pelo organismo. Quando administrados oralmente estes sais só são absorvidos parcialmente, na forma inicial, devido a decomposição pelos microrganismos da flora intestinal. Aparentemente, o ácido glucónico absorvido não é metabolizável directamente, sendo excretado, em grande parte, pela urina.

Ácidos urónicos

Certos ácidos urónicos são de grande importância biológica, sendo os de maior ocorrência os **ácidos D-glucurónico, D-galacturónico e D-manurónico**.

O ácido D-glucurónico tem, nos mamíferos, a função de agente desintoxicante, uma vez que certas substâncias tóxicas, tanto de proveniência externa (por exemplo, o etanol), como produtos do metabolismo, são eliminadas na urina, a ele complexadas. Este ácido parece ser ainda de interesse terapêutico no tratamento de doenças reumáticas.

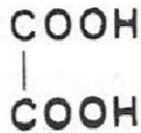
Por outro lado, o ácido D-glucurónico é um constituinte importante de polissacáridos, quer animais (como os mucopolissacáridos, o ácido hialurónico, os condroitino-sulfatos e a heparina), quer de bactérias (componentes da parede celular de alguns géneros), quer mesmo de plantas (gomas e hemiceluloses da parede celular).

O ácido D-galacturónico participa também (por vezes associado ao D-glucurónico) em gomas vegetais e polissacáridos bacterianos, sendo ainda constituinte das substâncias pécticas, que servem de cimento entre as células vegetais.

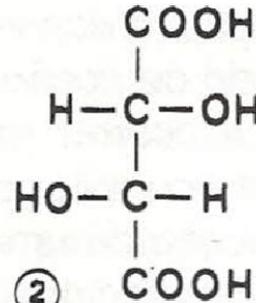
O ácido D-manurónico encontra-se nas paredes celulares de certas algas, por exemplo como constituinte do polissacárido ácido algínico.

Ácidos sacáricos

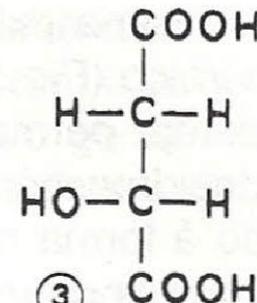
O membro mais simples dos ácidos sacáricos é o **ácido oxálico**, presente em algumas plantas (*Oxalis*, *Rumex*, espinafre, ruibarbo e trigo-sarraceno, por exemplo), por vezes na forma de sal de cálcio, insolúvel, ou mesmo na forma de sais solúveis ou de ácido livre. Ocorre em quantidades apreciáveis na erva-pata (*Oxalis percaprae*). É um veneno potente, possivelmente por várias razões: é inibidor de processos metabólicos, insolubiliza o cálcio, impede a coagulação do sangue e é um forte agente redutor. A sua acumulação na planta de regiões desérticas *Halogeton glomeratus*, um dos poucos alimentos do gado dessas regiões, origina frequentes intoxicações nos animais. Não se conhece a função fisiológica do ácido oxálico nas plantas, admitindo-se ser apenas um produto secundário do metabolismo.



①



②



③

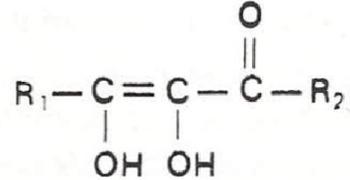
Fórmulas dos ácidos oxálico (1), L-tartárico (2) e L-málico (3)

Outro exemplo de ácidos sacáricos presentes nas plantas é o dos ácidos tartáricos ou treáricos (derivados da tetroaldose, treose). O mais comum é o **ácido L-tartárico**, presente em diversos tecidos vegetais (particularmente nas vitáceas, geraniáceas e leguminosas), atingindo concentrações especialmente elevadas nas uvas verdes; a sua função metabólica é desconhecida.

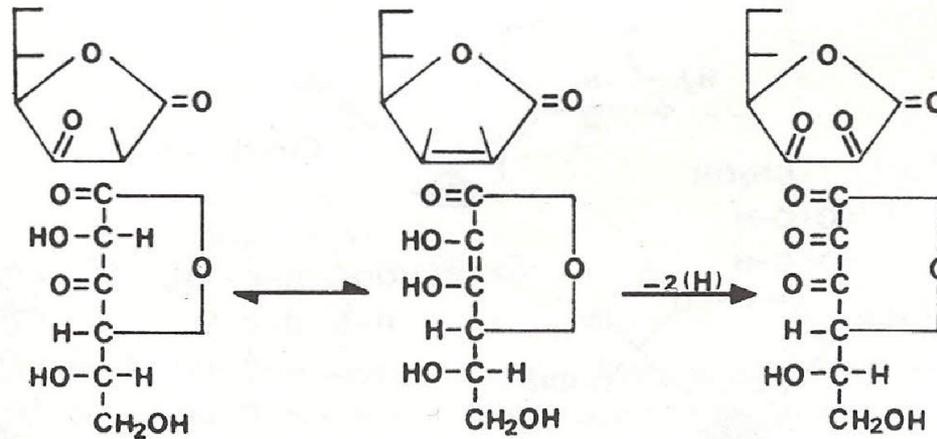
O **ácido L-málico**, importante composto intermediário do processo respiratório, pode considerar-se como um desoxi derivado do ácido L-tartárico. O ácido L-málico é um metabolito intermediário do ciclo do ácido cítrico e do ciclo do glioxilato, e desempenha um papel importante no metabolismo fotossintético das plantas C₄ e das plantas CAM. Ocorre em muitos frutos e em particular na maçã (*Malus pumila*).

Ácido L-ascórbico (vitamina C)

Dentro do grupo dos monossacáridos acídicos, devem ainda referir-se os ácidos ascórbicos, os quais podem ser considerados como derivados enólicos dos ácidos aldónicos, recebendo a designação genérica de redutonas, uma vez que a sua fórmula é do tipo geral:



De entre eles, o de ocorrência generalizada, nos seres vivos, é o ácido L-xiloascórbico, usualmente designado apenas por **ácido L-ascórbico** ou **vitamina C**. Este composto existe na forma de γ -lactona, a qual em solução está em equilíbrio com o 3-cetoácido dela derivado:



Ácido 3-ceto-L-ascórbico

Ácido L-ascórbico

Ácido L-desidroascórbico

Fórmulas de Fischer e de Haworth dos ácidos L-ascórbico e L-desidroascórbico. Note-se que em solução o ácido L-ascórbico existe na forma de γ -lactona em equilíbrio com o seu 3-cetoácido

Os tecidos vegetais, particularmente as folhas verdes e certos frutos, são em geral ricos no ácido L-ascórbico, o qual está presente, predominantemente na forma reduzida (a que tem acção vitamínica), apesar da grande distribuição nas plantas da enzima oxidativa, ascorbato oxidase, que o converte em ácido L-desidroascórbico (desprovido de acção vitamínica). É possível que esta oxidação esteja permanentemente a ocorrer nas células vegetais, mas que o ácido L-desidroascórbico nunca se acumule, em virtude de ser imediatamente reconvertido à forma reduzida por acção de uma redutase. Hopkins (1945) foi o primeiro a demonstrar a presença, nos tecidos vegetais, de uma enzima, desidroascorbato redutase, capaz de manter o ácido ascórbico no estado reduzido, desde que estejam presentes quantidades adequadas do tripéptido glutathiona, na forma reduzida (GSH):



Embora a função do ácido L-ascórbico nas plantas não esteja esclarecida, tem sido sugerido, em consequência destas observações *in vitro*, poder ele participar em reacções de oxidação-redução, como transportador de electrões; não existe, no entanto, evidência inequívoca de tal ocorrência *in vivo*. Admite-se, ainda, que o ácido ascórbico possa, nas plantas, participar na manutenção das propriedades redutoras da célula e desempenhar um papel na actividade mitótica e no processo de diferenciação celular.

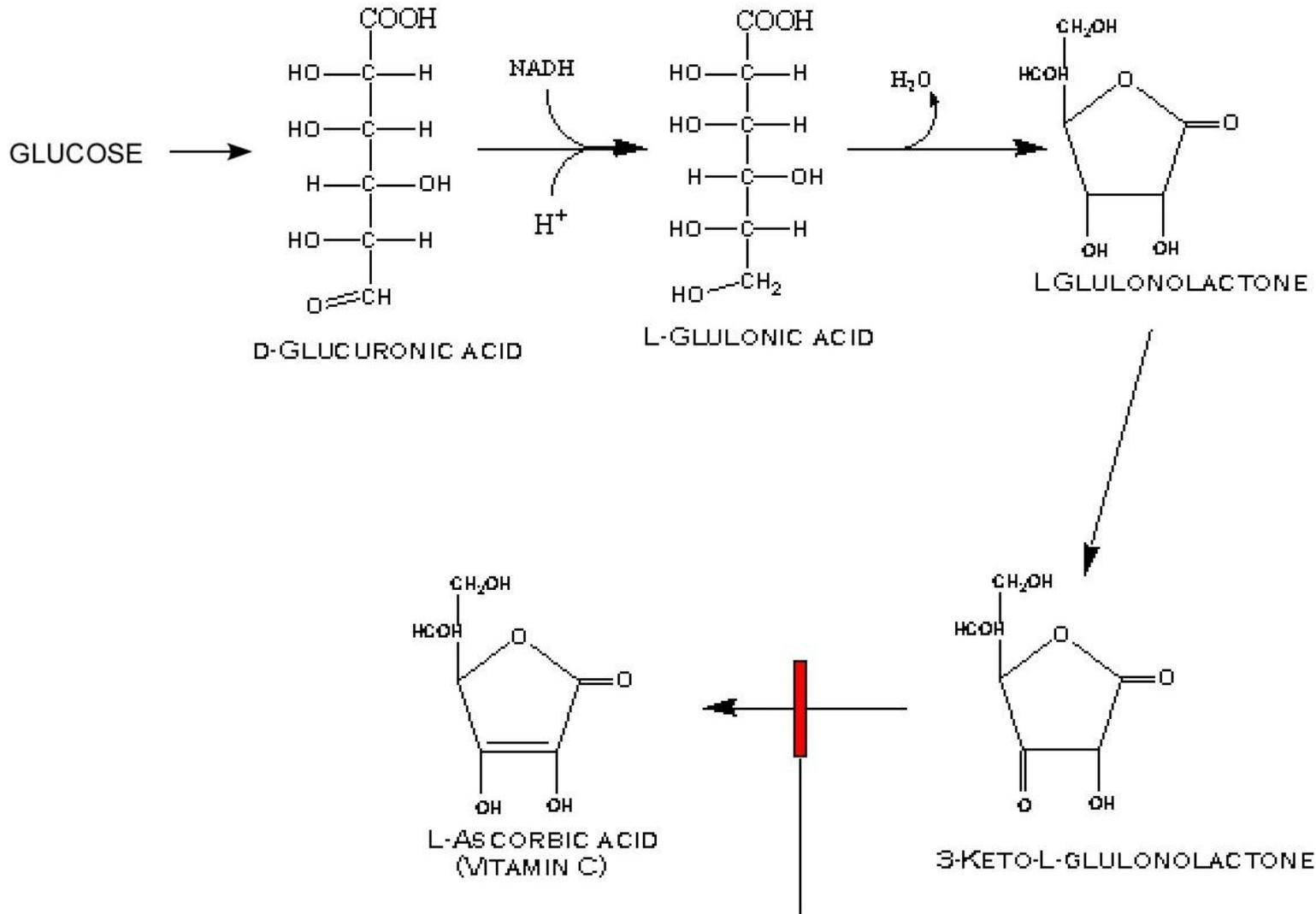
O homem, juntamente com os outros primatas e a cobaia, é dos poucos mamíferos incapazes de sintetizar o ácido ascórbico, para o qual, portanto, este composto se comporta como vitamina. Sabe-se que o ácido L-ascórbico é necessário para a formação do colagénio e do material intercelular, para o desenvolvimento adequado das cartilagens, ossos e dentes e para a cicatrização das feridas, podendo ainda ser importante, possivelmente pelas suas propriedades redutoras, na manutenção de um elevado potencial redutor no protoplasma das células sãs. A deficiência extrema de vitamina C leva ao escorbuto, doença endémica da Idade Média e que grassou entre os marinheiros do tempo das descobertas. Papel do ácido L-ascórbico a nível da síntese do colagénio e sua relação com o escorbuto (ver slide seguinte).

Os dietistas apontam como necessidade diária da vitamina, 20 a 75 mg. No entanto, nos últimos anos, há quem tenha sugerido que esta dose não é suficiente, devendo o organismo encontrar-se permanentemente saturado com a vitamina, o que parece suceder nos mamíferos que sintetizam o ácido L-ascórbico.

Estudos sobre a alimentação de primatas, por exemplo o gorila, no seu meio natural, levam também a supor que a dose de vitamina C ingerida por estes animais é de molde a manter o seu organismo saturado.

Importantes fontes de vitamina C são (em mg/100 g de tecido fresco): salsa, 220; couve galega, 150; nabiças, 100; agriões, 90; pimento, 60; laranja: polpa, 60, casca, 180. Fontes muito ricas de vitamina são os frutos da roseira e da acerola, ou a cereja-das-caraíbas (*Malpighia punicifolia*).

Why do humans require vitamin C?



In humans, the gene for this enzyme has mutated, so the enzyme cannot be made.

Papel do ácido L-ascórbico a nível da síntese do colagénio e sua relação com o escorbuto

O colagénio (do Grego kolla = cola) ocorre em todos os organismos multicelulares e é a proteína mais abundante dos animais vertebrados. É responsável pela grande resistência dos tecidos conjuntivos, como ossos, dentes, cartilagens, tendões, ligamentos e matrizes fibrosas da pele e vasos sanguíneos.

Os mamíferos têm 20 tipos diferentes de colagénio que ocorrem no mesmo indivíduo, formados a partir de 33 polipéptidos geneticamente distintos.

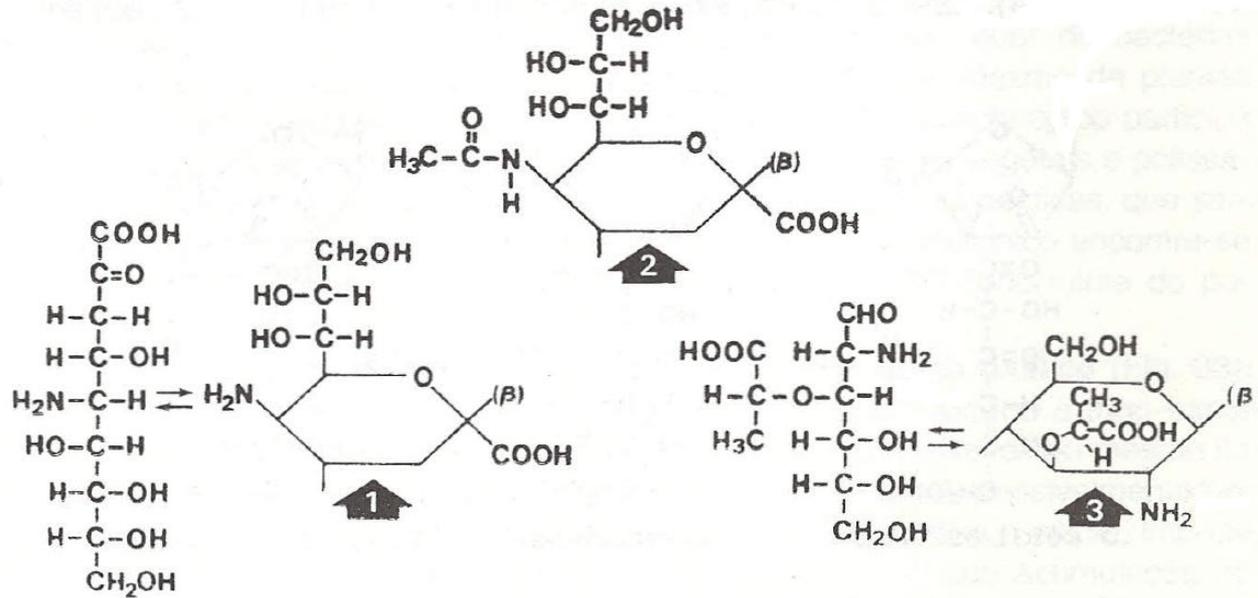
O colagénio tem uma composição em aminoácidos muito particular: cerca de um terço dos seus resíduos são de glicina e 15 a 30% são de prolina e de hidroxiprolina. A prolina é um aminoácido proteico, ao passo que a hidroxiprolina é um aminoácido raro das proteínas. Se fornecermos hidroxiprolina radioactiva a um rato, o colagénio deste não fica radioactivo. Ficará sim se lhe administrarmos prolina radioactiva. Primeiro são introduzidos resíduos de prolina nas cadeias polipéptídicas do colagénio, durante a síntese proteica. Depois, uma enzima, a prolil-hidroxilase, que requer a presença de ácido L-ascórbico (vitamina C) para a sua actividade catalítica, converte resíduos de prolina em resíduos de hidroxiprolina.

O colagénio normal desnatura, pelo calor, a 39 °C, convertendo-se em gelatina. Sem resíduos de hidroxiprolina, como acontece na ausência de ácido L-ascórbico, o colagénio desnatura a 24 °C.

O escorbuto, que resulta de uma deficiência de vitamina C, é provocado por uma estrutura deficiente do colagénio, de que resultam lesões na pele, fragilidade dos vasos sanguíneos e dificuldade na cicatrização de feridas.

Ácidos neuramínico, siálico e murâmico

São importantes compostos biológicos resultantes da condensação de aminoaçúcares com ácidos orgânicos.



Fórmulas dos ácidos neuramínico (1), siálico ou acetilneuramínico (2) e murâmico (3)

O **ácido neuramínico** resulta da condensação da 2-manosamina com o ácido pirúvico, sendo o seu derivado *N*-acetil designado por **ácido siálico**. Este é de grande distribuição nos animais, como constituinte dos tecidos conjuntivos, das membranas e de secreções (como a saliva e o leite), frequentemente fazendo parte de glicoproteínas e glicolípidos.

O **ácido murâmico** é formado por 2-glucosamina e ácido láctico, sendo um importante e característico componente da parede celular das bactérias, como parte integrante de glicopéptidos estruturais.

OLIGOSSACÁRIDOS

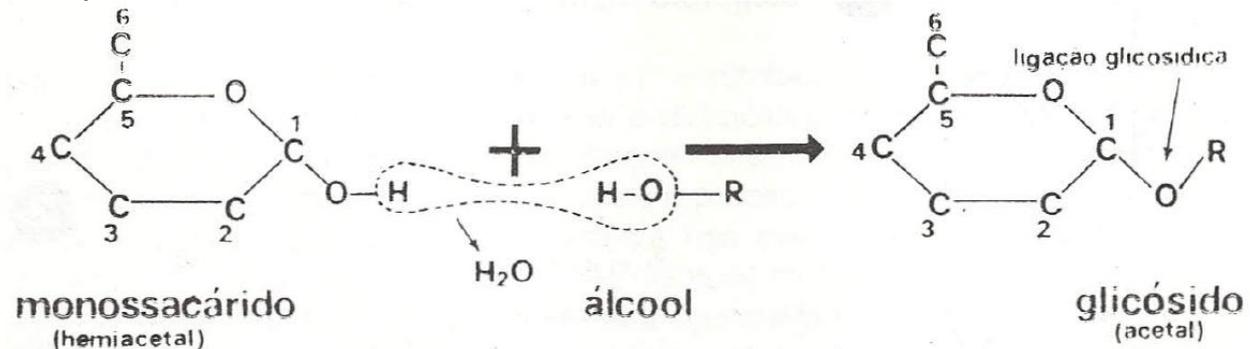
Definição

Oligossacáridos são oligómeros de monossacáridos, contendo entre dois e dez monómeros, ligados uns aos outros por ligações glicosídicas.

Consoante o seu grau de oligomerização, assim recebem as designações de dissacáridos, trissacáridos, tetrassacáridos, pentassacáridos, etc.

Ligação glicosídica

Os diferentes monossacáridos que constroem um oligossacárido ou um polissacárido unem-se entre si por “pontes de oxigénio” que recebem a designação química de **ligação glicosídica**. A ligação glicosídica estabelece-se sempre entre o grupo oxidrilo do carbono hemiacetal de um açúcar (aldose ou cetose) e um grupo oxidrilo livre qualquer de outro composto:



Em virtude de se libertar uma molécula de H₂O por cada ligação glicosídica que se estabelece, os monossacáridos participantes são referidos por **resíduos**, terminando o seu nome pelo sufixo **-ilo**. Assim, por exemplo, na molécula do amido, cada monómero constituínte recebe a designação de resíduo glucosilo ou, mais correctamente, resíduo de glucopiranosilo.

A substância formada (um acetal) recebe a designação de **glicósido***, podendo ou não ser oligossacárido conforme a natureza do radical R indicado na reacção anterior. O radical R, além de outra molécula de monossacárido, pode por exemplo ser uma substância fenólica. Assim, por exemplo, nas plantas, os compostos fenólicos antocianidinas formam glicósidos, as *antocianinas*, importantes por serem responsáveis pela coloração de muitos órgãos vegetais, como flores, frutos, etc. Aliás, é provável que nas plantas grande número de substâncias existam, em determinada fase, sob a forma de glicósidos. Outros glicósidos, importantes em todas as células, em que o radical R é uma base azotada de natureza purínica ou pirimidínica, são os nucleósidos, constituintes dos nucleótidos e dos ácidos nucleicos.

*Notar que a utilização do prefixo **glico-** se refere a qualquer monossacárido, enquanto que o prefixo **gluco-** se refere apenas ao monossacárido glucose. Deste modo, um glicósido é um composto onde participa um monossacárido (que pode ser qualquer um, incluindo a glucose), enquanto que um glucósido tem glucose ligada por uma ligação glicosídica a outro composto. Do mesmo modo, uma glicana é um polissacárido formado por unidades de qualquer monossacárido (incluindo a glucose), enquanto que uma glucana é um polímero de monómeros de glucose. Assim, o amido é simultaneamente uma glicana e uma glucana.

A versatilidade da ligação glicosídica

Há uma grande versatilidade no estabelecimento de ligações glicosídicas durante a formação de oligossacáridos, quando comparada com as ligações fosfodiéster nos ácidos nucleicos ou com as ligações peptídicas nas proteínas. Esta característica única é visualizada pelas setas da figura seguinte:

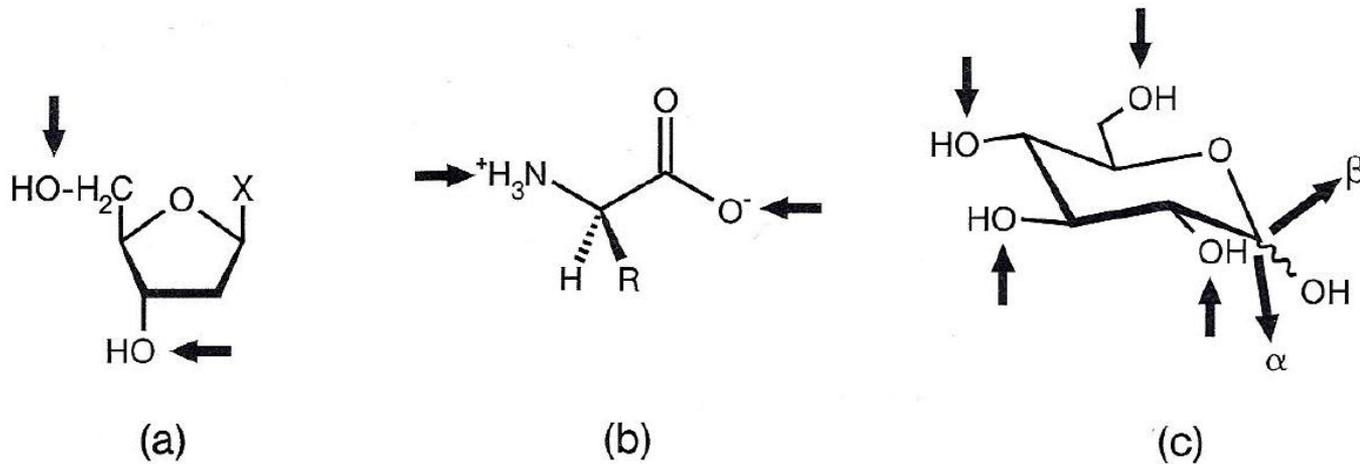


Illustration of the linkage points for oligomer formation in biomolecules by arrows. The phosphodiester bond in nucleic acid biosynthesis (a) and the peptide bond in protein biosynthesis (b) yield linear oligomers. In contrast, the glycosidic linkage in oligosaccharides can involve any hydroxy group, opening the way to linear and also branched structures. Using β -glucose as an example, its active form UDP-Glc allows conjugation of this sugar to carbohydrate acceptors to any hydroxy group, as symbolized by arrows directed towards the hydroxy groups. The anomeric position in chain elongation can vary, as symbolized by two bold arrows pointing away from the molecule.

That this statement is not of solely academic value is underscored by the natural occurrence in honey and other sources of all theoretically possible diglucosides (see Table below).

Table 1.1 Naturally occurring disaccharides formed from two glucose units.

Type of linkage	Common name
α 1-2	Kojibiose
β 1-2	Sophorose
α 1-3	Nigerose
β 1-3	Laminaribiose
α 1-4	Maltose
β 1-4	Cellobiose
α 1-6	Isomaltose
β 1-6	Gentiobiose
α 1-1' α	Trehalose

All disaccharides are conversion or degradation products of natural polysaccharides and glycosides, except for trehalose, which is present in bacteria, fungi and insects.

In forming a glycosidic bond, the anomeric center of one monosaccharide is always involved.

Porquê?

Do ponto de vista químico, a **facilidade de reacção dos grupos -OH dos açúcares é, geralmente, na seguinte ordem: hemiacetal, álcool primário, álcoois secundários.**

Contudo a existência do açúcar na forma cíclica tem grande influência nessa reactividade.

Nomenclatura e propriedades redutoras

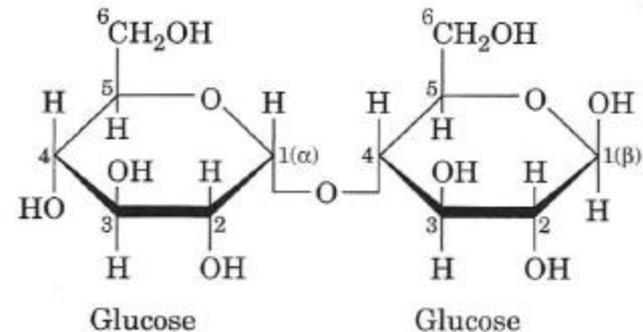
Simbologia utilizada para as ligações glicosídicas

Uma ligação glicosídica entre dois monossacáridos estabelece-se sempre entre o carbono anomérico do primeiro monossacárido e um grupo oxidrilo qualquer do segundo monossacárido.

Para representar uma ligação glicosídica estabelecida entre dois monossacáridos que constituem um oligo ou polissacárido, utiliza-se a seguinte simbologia.

Exemplificando para a maltose, em que duas unidades de D-glucopiranosose, a primeira na configuração α , se encontram ligadas entre os carbonos 1 (primeiro monossacárido) e o 4 (segundo monossacárido).

α -1,4
ou
 $\alpha(1 \rightarrow 4)$



Nomenclatura dos oligossacáridos

Para atribuir o nome sistemático a um oligossacárido, é necessário saber:

- 1 – O nome da cada um dos monossacáridos componentes;
- 2 – O tipo de anéis de cada um (furanose ou piranose);
- 3 – A configuração do carbono anomérico de cada um;
- 4 – O número dos átomos de carbono que participam em cada uma das ligações glicosídicas.

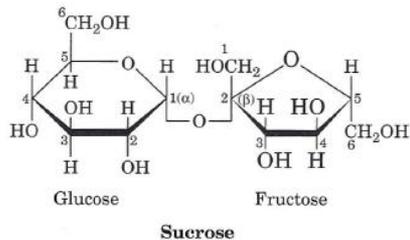
Propriedades redutoras

Quando um monossacárido se condensa com outro, para formar um dissacárido, a ligação glicosídica pode produzir-se com qualquer grupo oxidrilo livre do segundo monossacárido:

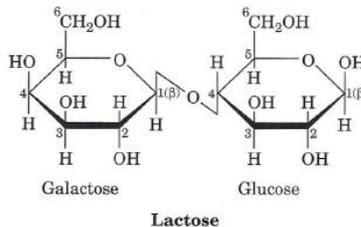
1 - Se este grupo oxidrilo não for o do hemiacetal, o dissacárido originado terá acção redutora, uma vez que, em cada instante, numa percentagem pequena de moléculas do dissacárido originado, o segundo monossacárido apresenta-se em cadeia aberta, expondo o grupo aldeído ou cetona, consoante se trate de uma aldose ou cetose, respectivamente.

2 - Se este grupo oxidrilo for o do hemiacetal, o dissacárido originado não terá acção redutora, Estando os carbonos anoméricos bloqueados na formação da ligação glicosídica, não é possível os monossacáridos constituintes assumirem a forma de cadeia aberta, a única que expõe os grupos funcionais (aldeídos e/ou cetonas) com função redutora.

Dois exemplos: a sacarose e a lactose



A sacarose tem propriedades redutoras?



A lactose tem propriedades redutoras?

Regras para a Nomenclatura dos Oligossacáridos:

- 1 – Identificar os monossacáridos constuintes;
- 2 – Determinar se pertencem à série **D** ou **L**;
- 3 – Observar se ocorrem numa estrutura de furanose ou de piranose;
- 4 – Identificar se o grupo oxidrilo de cada carbono anomérico participa (caso em que o oligossacárido não terá propriedades redutoras) ou não (caso em que o oligossacárido terá propriedades redutoras) na formação de cada ligação glicosídica;
- 5 – Determinar o número dos átomos de carbono que participam em cada ligação glicosídica.

O nome do oligossacárido é assim formado do seguinte modo:

1^o monossacárido: configuração do carbono anomérico (α ou β), série **D** ou **L**, nome do monossacárido, sufixo piranosilo ou furanosilo;

1^a ligação glicosídica: configuração do carbono anomérico (α ou β), seguida do número dos átomos de carbono entre os quais se estabelece a ligação glicosídica;

2^o monossacárido: idem 1^o;

2^a ligação glicosídica: idem 1^a;

Último monossacárido: termina em **-ose** se o oligossacárido tiver propriedades redutoras ou termina em **-ósido** se o oligossacárido não tiver propriedades redutoras. Se tiver propriedades redutoras, o seu carbono anomérico pode, como referido no slide anterior, não só assumir a forma de cadeia aberta, como as configurações α ou β . No nome sistemático de um oligossacárido, a designação de um monossacárido que fica com o carbono anomérico livre não inclui, por isso, a especificação da configuração α ou β .

Oligossacáridos de maior importância biológica

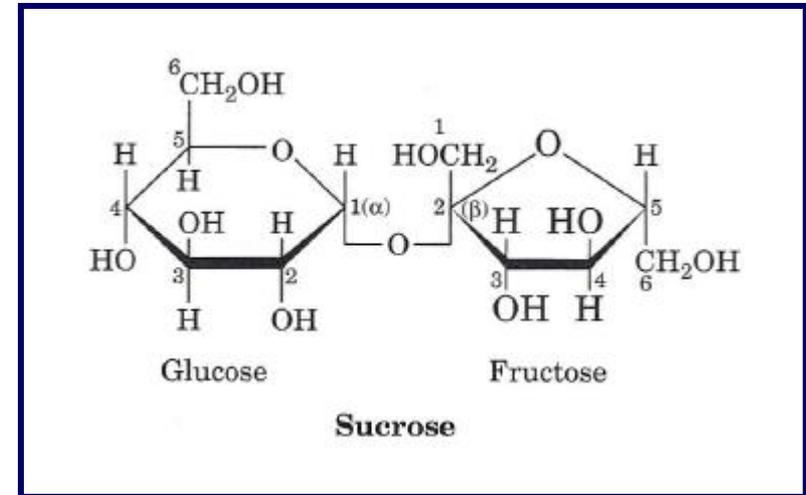
Sacarose

Nome sistemático: O- α -D-glucopiranosilo-(1 \rightarrow 2)- β -D-frutofuranósido

Forma abreviada da ligação glicosídica: α -1,2 [ou α (1 \rightarrow 2)]

A sacarose é, sem dúvida, o dissacárido de maior importância nas plantas e um açúcar de grande significado na alimentação humana. É um dos principais compostos acumulados durante o processo fotossintético e o mais importante açúcar com funções de reserva nas plantas; encontra-se, de facto, armazenada em doses elevadas nos vacúolos de muitos órgãos vegetais, de que são exemplos notórios a raiz da beterraba açucareira (*Beta vulgaris*) e o caule da cana-de-açúcar (*Saccharum officinarum*), nos quais atinge a proporção de 20% do respectivo peso fresco. A sacarose é também a principal forma de translocação dos hidratos de carbono, na maioria das plantas.

Parece ser sintetizada apenas pelas plantas e, se injectada no corpo dos animais, é excretada sem ser transformada. Todavia, no aparelho digestivo, é facilmente hidrolisada a glucose e frutose, quer pelo ácido presente no estômago, quer pela acção catalítica de uma enzima (α -glucosidase) do intestino. As plantas também têm enzimas capazes de hidrolisar a sacarose, mas de tipo diferente (β -frutosidase).

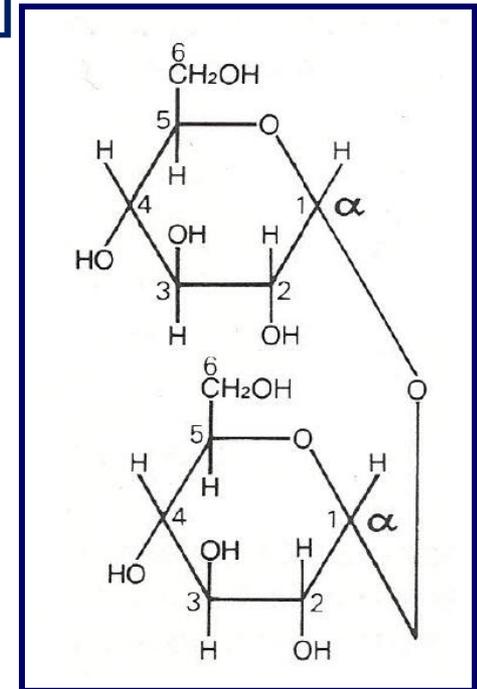


Trealose

Nome sistemático: O- α -D-glucopiranosilo-(1 \rightarrow 1)- α -D-glucopiranosídeo

Forma abreviada da ligação glicosídica: α -1,1 [ou $\alpha(1\rightarrow1)$]

O dissacárido trealose é o principal hidrato de carbono da hemolinfa dos insectos e um oligossacárido característico dos fungos. Tem sido também encontrada em plantas fotossintéticas inferiores (*Selaginella* e certas algas) e em algumas plantas superiores.



Lactose

Nome sistemático: O- β -D-galactopiranosilo-(1 \rightarrow 4)-D-glucopiranosose

Forma abreviada da ligação glicosídica: β -1,4 [ou β (1 \rightarrow 4)]

Este dissacárido é o açúcar do leite. Além da glândula mamária e, excepcionalmente, a urina das mães em período de amamentação, não se encontra em mais nenhuma outra parte do organismo dos mamíferos. A sua presença no leite de todos os mamíferos (num teor à volta de 5%) é de grande significado, pois se tem verificado ser um bom agente anti-raquítico, por promover a absorção de cálcio e fósforo no intestino. Também é uma fonte adequada de galactose necessária para a síntese de tecidos conectivos, cartilagens e cerebrosídeos, que rapidamente ocorre nas fases iniciais de desenvolvimento do jovem ser.

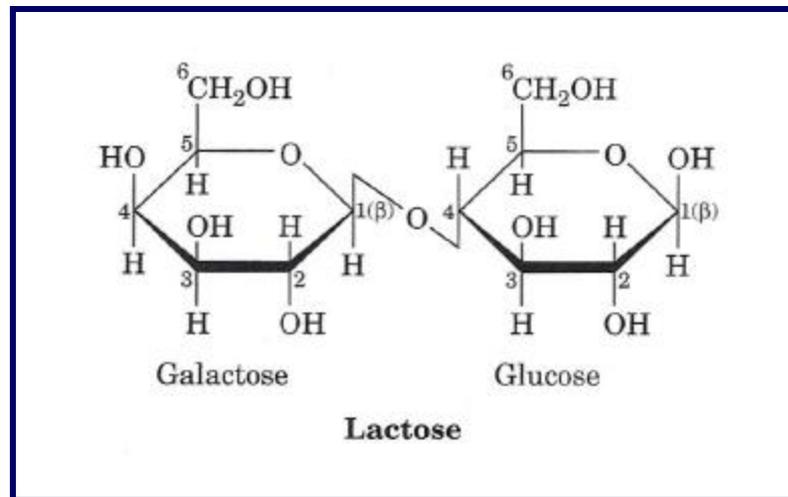
Neste dissacárido, a ligação glicosídica é do tipo β , tendo os mamíferos poucas enzimas capazes de a hidrolisar, ao contrário do que sucede com as ligações do tipo α . No entanto, os mamíferos jovens têm uma enzima, a β -galactosidase, capaz de hidrolisar a lactose, sendo a digestão deste açúcar ainda facilitada pela presença simbiótica no intestino de bactérias do género *Lactobacillus*.

A β -galactosidase pode estar ausente em indivíduos adultos, o que origina problemas de intolerância em relação ao leite, mas, de um modo geral, no ser humano, a tolerância para a lactose é elevada.

Os ratos não podem sobreviver com uma dieta que contenha lactose como única fonte de hidratos de carbono.

Este dissacárido parece ser raro nas plantas, embora a sua presença tenha sido detectada, por exemplo, em flores de *Forsythia*.

A lactose é dos açúcares menos solúveis e dos que possuem sabor menos doce.



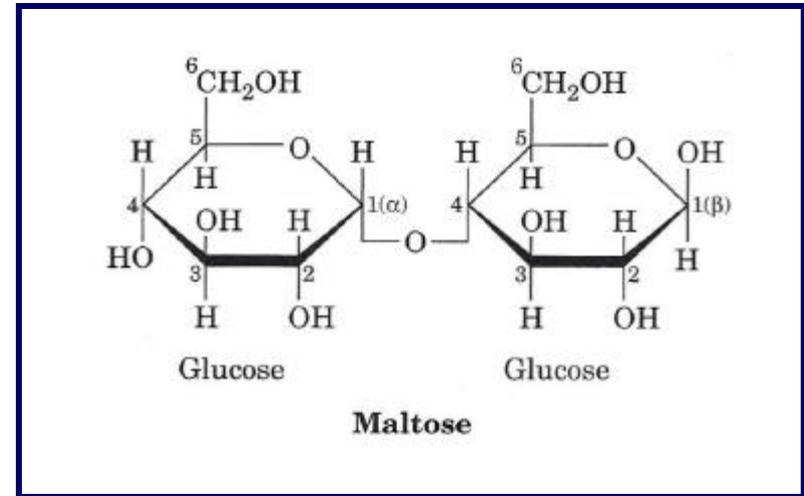
Maltose

Nome sistemático: **O- α -D-glucopiranosilo-(1 \rightarrow 4)-D-glucopiranoose**

Forma abreviada da ligação glicosídica: **α -1,4 [ou $\alpha(1\rightarrow4)$]**

A maltose é encontrada nas plantas apenas como consequência da hidrólise do amido.

Quantidades detectáveis de maltose podem ser encontradas em sementes amiláceas em germinação.



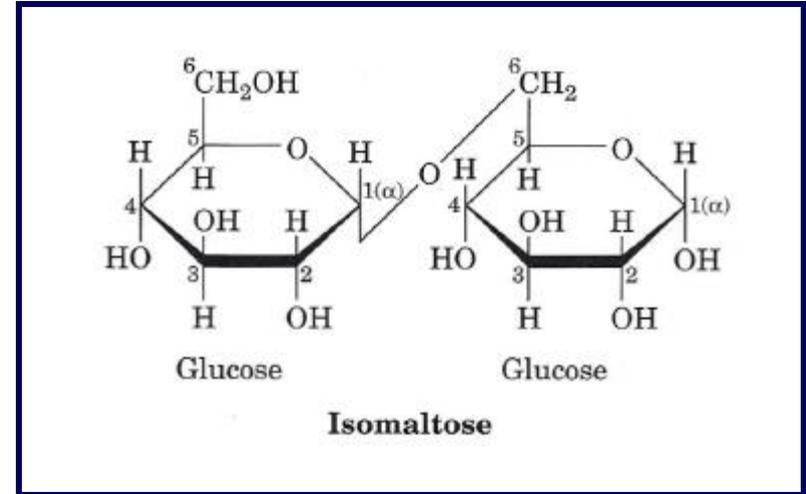
Isomaltose

Nome sistemático: **O- α -D-glucopiranosilo-(1 \rightarrow 6)-D-glucopiranosose**

Forma abreviada da ligação glicosídica: **α -1,6 [ou $\alpha(1\rightarrow6)$]**

A isomaltose é encontrada nas plantas apenas como consequência da hidrólise do amido.

A isomaltose é ainda constituinte do glicogénio e de dextranas de origem bacteriana.

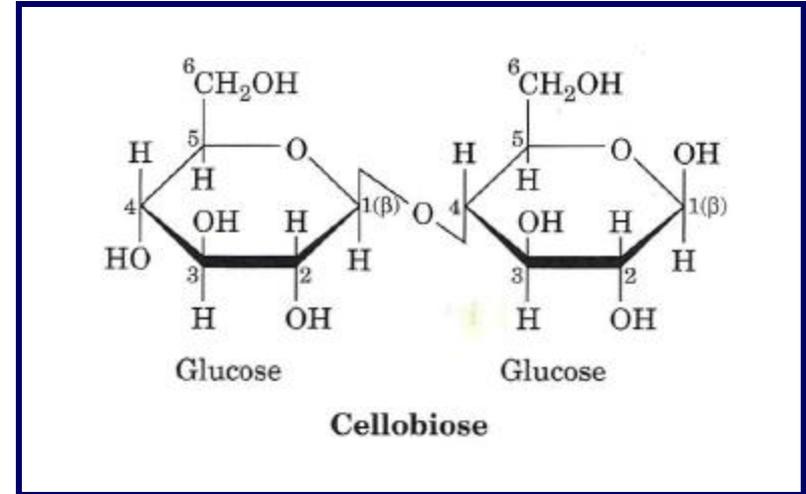


Celobiose

Nome sistemático: O-β-D-glucopiranosilo-(1→4)-D-glucopiranoose

Forma abreviada da ligação glicosídica: β-1,4 [ou β(1→4)]

A celobiose é encontrada nas plantas apenas como consequência da hidrólise da celulose.



Rafinose

Nome sistemático:

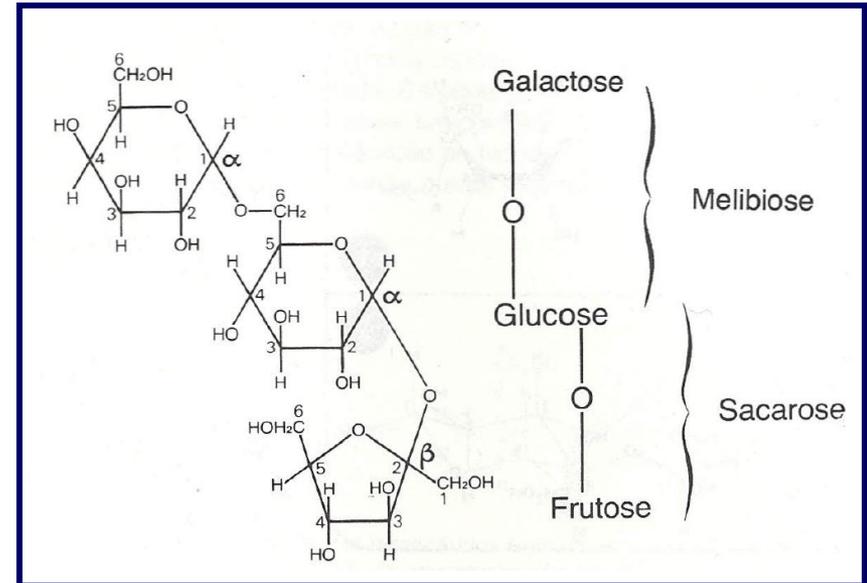
O- α -D-galactopiranosilo-(1 \rightarrow 6)- α -D-glucopiranosilo-(1 \rightarrow 2)- β -D-frutofuranósido

Forma abreviada das ligações glicosídicas:

[ou α (1 \rightarrow 6) e α (1 \rightarrow 2)]

É o trissacárido mais importante das plantas, apresentando uma distribuição bastante generalizada. É frequente encontrar-se em teores mais elevados em plantas sujeitas a baixas temperaturas ou a condições de altitude elevada.

É uma forma importante de translocação de hidratos de carbono em certas árvores e, possivelmente, também em muitas outras plantas.



Planteose

Nome sistemático:

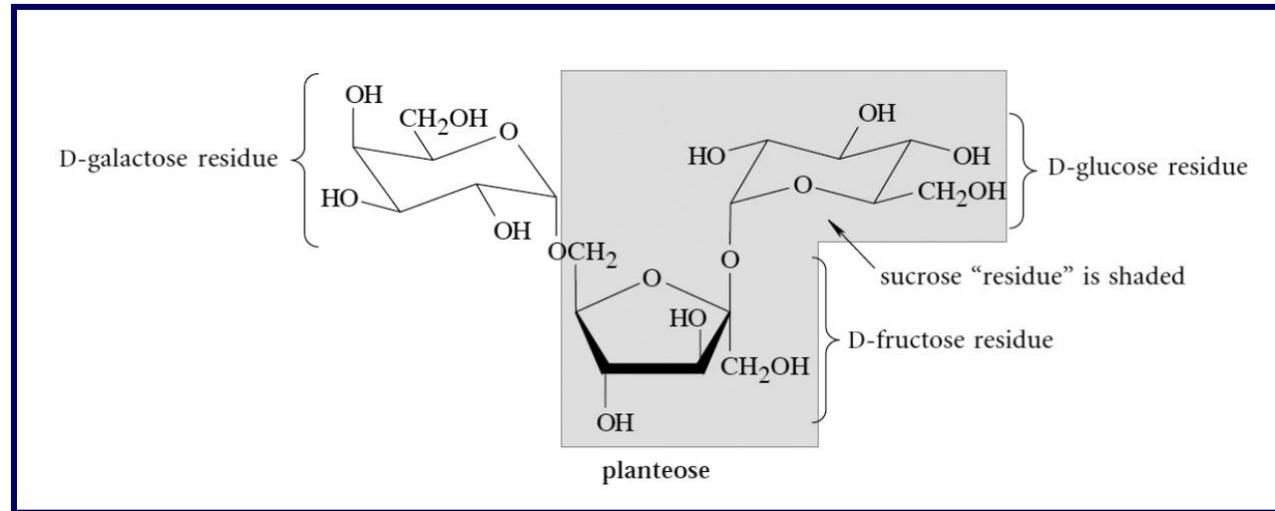
O- α -D-galactopiranosilo-(1 \rightarrow 6)- β -D-frutofuranosilo-(2 \rightarrow 1)- α -D-glucopiranosídeo

Forma abreviada das ligações glicosídicas:

α -1,6 e β -2,1

[ou α (1 \rightarrow 6) e β (2 \rightarrow 1)]

Este trissacárido foi inicialmente descoberto em plantas do género *Plantago*, tendo-se pensado, durante algum tempo, que era característico daquele género. Contudo, veio posteriormente a ser encontrado em diversas espécies vegetais como, por exemplo, em espécies dos géneros *Teucrium* e *Fraxinus*.



Melezitose

Nome sistemático:

O- α -D-glucopiranosilo-(1 \rightarrow 3)- β -D-frutofuranosilo-(2 \rightarrow 1)- α -D-glucopiranosídeo

Forma abreviada das ligações glicosídicas:

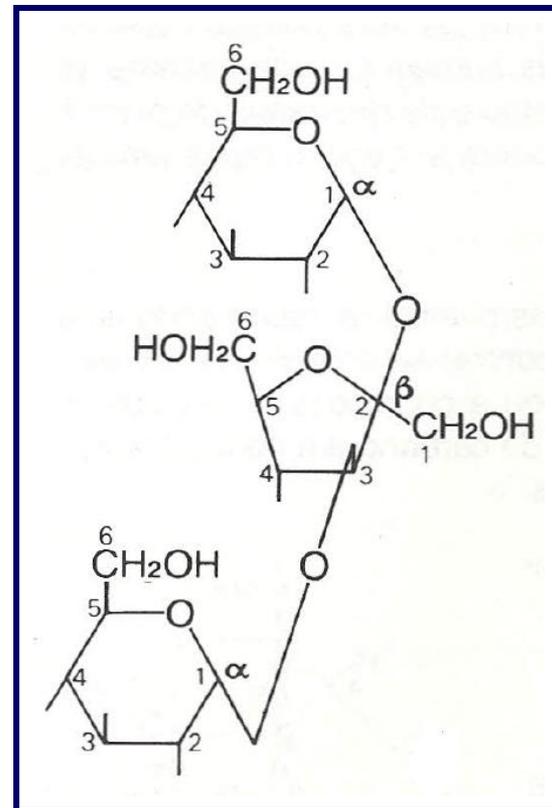
α -1,3 e β -2,1

[ou α (1 \rightarrow 3) e β (2 \rightarrow 1)]

Este trissacárido é um constituinte dos exsudados açucarados de muitas plantas (tílias, choupos, etc.) e do maná produzido quando da picada de insectos em abetos, pinheiro-da-virgínia, larício, etc.

Nas estações secas, em que a produção de néctares pelas flores é reduzida, as abelhas podem ser levadas a recolher aquelas exsudações e manás, ficando o mel com quantidades apreciáveis de melezitose, que chega a cristalizar nos favos, quando em maior proporção. Possivelmente, devido à incapacidade da enzima invertase* para hidrolisar a melezitose, o mel rico neste açúcar não serve de alimento para as abelhas e também não tem valor comercial (embora possa surgir no mercado).

A melezitose não é fermentada pela levedura.



* A designação de invertase (enzima que hidrolisa a sacarose e açúcares afins, do lado da frutose), ainda de uso muito corrente, deve ser substituída por β -frutofuranosidase (abreviadamente, β -frutosidase). Outra enzima capaz de hidrolisar a sacarose do lado da glucose é uma α -glucosidase, anteriormente designada por glucosido-invertase.

Estaquiase

Nome sistemático: O- α -D-galactopiranosilo-(1 \rightarrow 6)- α -D-galactopiranosilo-(1 \rightarrow 6)- α -D-glucopiranosilo-(1 \rightarrow 2)- β -D-frutofuranósido

Forma abreviada das ligações glicosídicas:

[ou $\alpha(1\rightarrow6)$, $\alpha(1\rightarrow6)$ e $\alpha(1\rightarrow2)$]

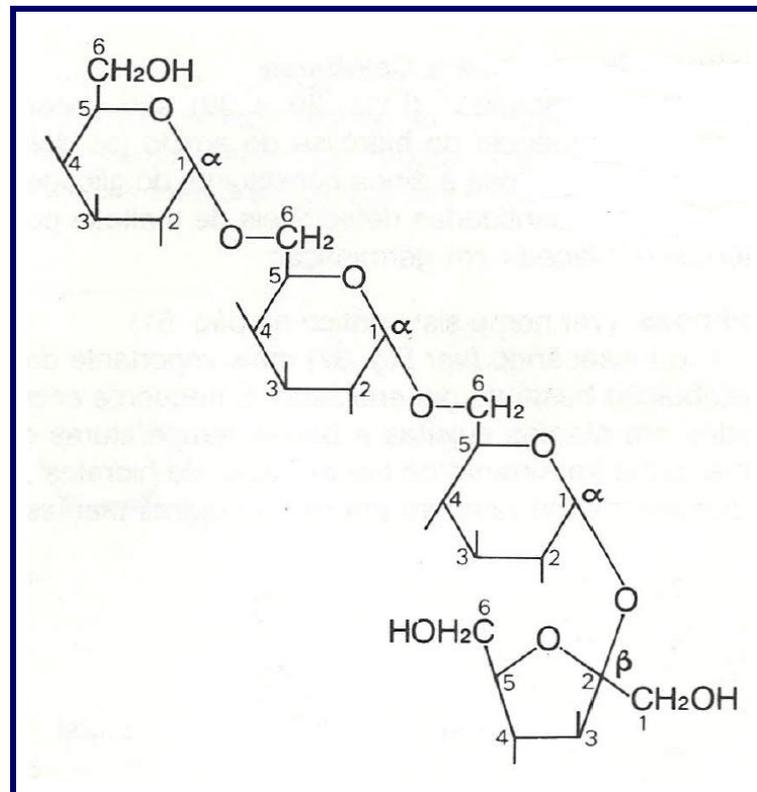
α -1,6, α -1,6 e α -1,2

É um tetrassacárido da «família da rafinose», contendo mais uma unidade de α -D-galactose do que aquele trissacárido. Foi isolado a partir de tubérculos de *Stachys tuberosa*, ocorrendo também noutras labiadas, em leguminosas, cucurbitáceas, jasmim, freixo, etc.

É um dos primeiros açúcares formados durante o processo fotossintético de folhas de certas espécies de abóboreira e a principal forma sob a qual os hidratos de carbono são translocados nestas plantas.

Como tem sido também encontrada no exsudado floémico de muitas outras espécies vegetais, admite-se que seja uma forma frequente de translocação de hidratos de carbono nas plantas.

Investigações recentes, especialmente com labiadas, mostraram que durante a fotossíntese com $^{14}\text{CO}_2$, a rafinose e a estaquiase se encontram entre os compostos que rapidamente surgem radioactivos.



Verbasose e ajugose

A verbasose é um pentassacárido e a ajugose um hexassacárido da «família da rafinose», contendo portanto, respectivamente, três e quatro moléculas de D-galactose unidas (por ligações α -1,6) a uma molécula de sacarose.

A verbasose foi inicialmente isolada das raízes de *Verbascum thapsus*, vindo posteriormente a ser detectada em sementes de plantas de diversas famílias (por exemplo, leguminosas, crucíferas, malváceas, gramíneas e cucurbitáceas). O açúcar acumula-se nas sementes durante a sua maturação e é utilizado durante a germinação.

A ajugose tem também sido detectada, em pequenas quantidades, em algumas sementes.

DISACCHARIDES

Disaccharides are sugars composed of two monosaccharides covalently bonded together by a glycosidic linkage

Maltose, also known as malt sugar, is formed from two glucose molecules

Lactose, or milk sugar, is a disaccharide formed when the monosaccharides glucose and galactose bond

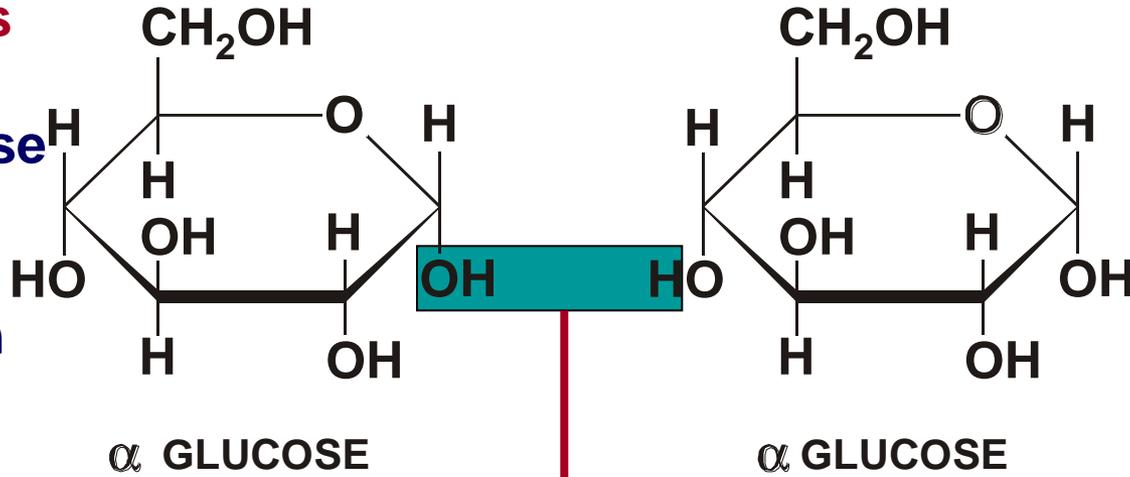
Sucrose is common household sugar and is formed when the monosaccharides glucose and fructose bond



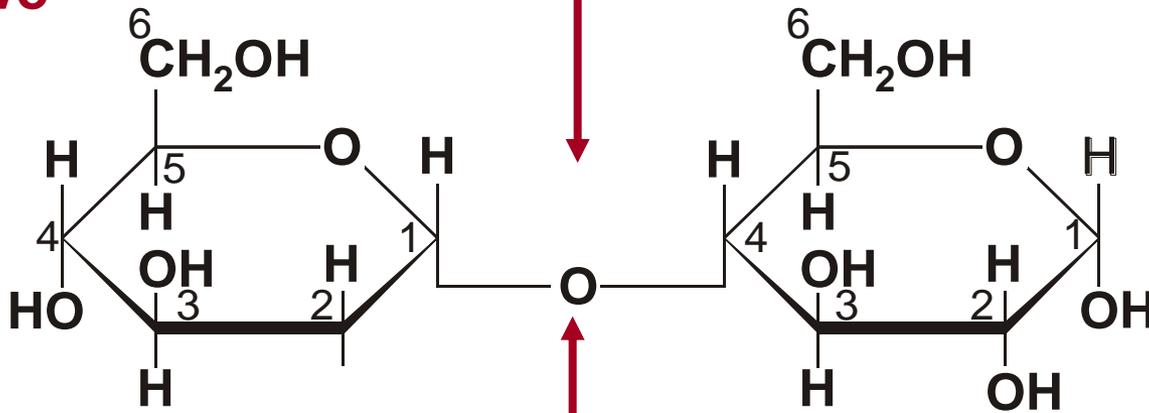
**MALTOSE = GLUCOSE + GLUCOSE
LACTOSE = GLUCOSE + GALACTOSE
SUCROSE = GLUCOSE + FRUCTOSE**

THE FORMATION OF MALTOSE

Maltose forms when two α -glucopyranose molecules undergo a condensation reaction and form a glycosidic bond between the two molecules



$- \text{H}_2\text{O}$ condensation reaction



MALTOSE

MALTOSE IS A DISACCHARIDE FORMED WHEN TWO α -D-GLUCOPYRANOSE MOLECULES ARE COVALENTLY BONDED TOGETHER

REDUCING SUGARS

All the monosaccharides and many of the disaccharides are
REDUCING SUGARS

Benedict's test is used to determine the reducing properties of the different sugars



Benedict's solution is a turquoise solution containing copper ions and sodium hydroxide; the copper ions exist as Cu^{2+} in this reagent

If a sugar is a reducing sugar then the Cu^{2+} ions are reduced to Cu^+ which, in the presence of alkaline sodium hydroxide, form copper oxide

Copper oxide is insoluble and precipitates out of the solution as a brick-red precipitate

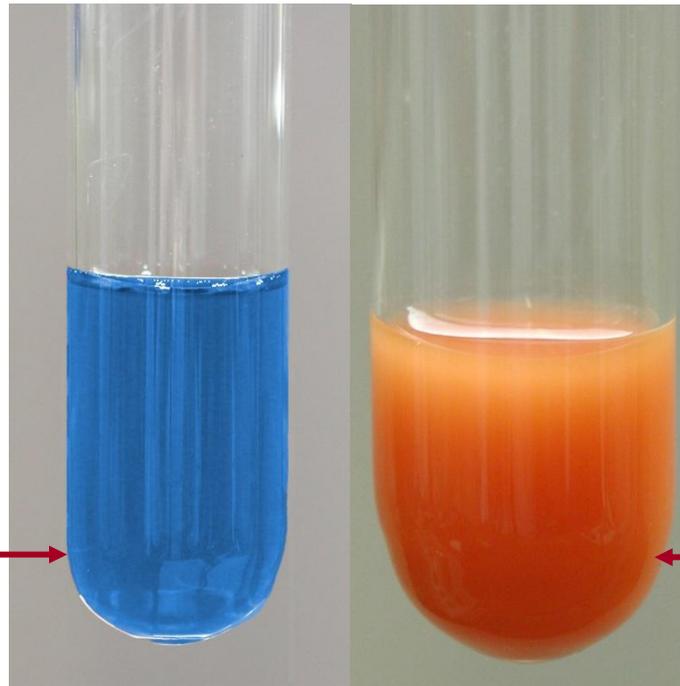
REDUCING SUGARS

When Benedicts test is performed with the disaccharides maltose and sucrose, the following result is obtained:

Sucrose is a non-reducing sugar

Maltose is a reducing sugar

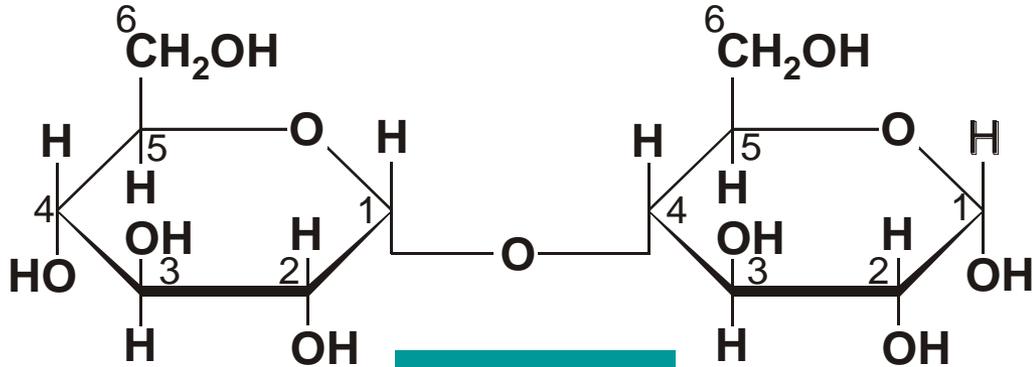
SUCROSE
RESULT



MALTOSE
RESULT

REDUCING SUGARS

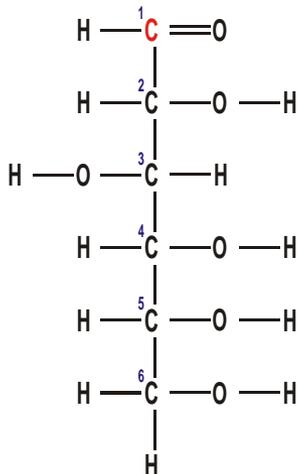
Why is sucrose a non-reducing sugar?



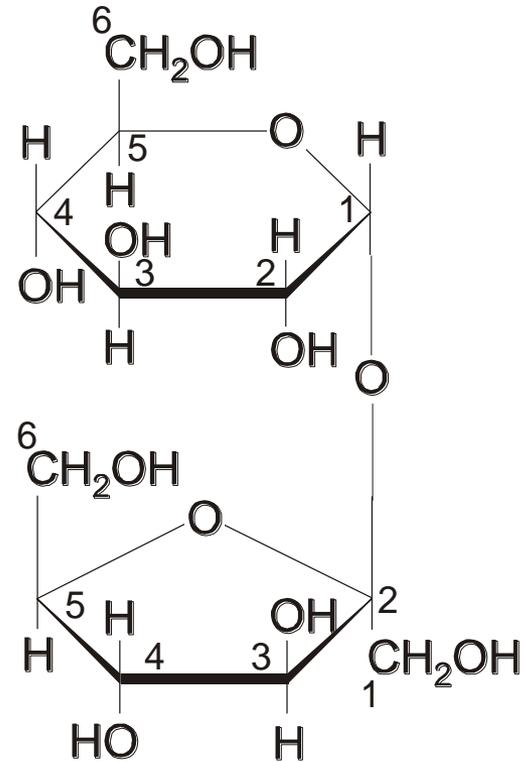
MALTOSE

Sugars reduce Benedicts solution when the anomeric carbon atom is made available to reduce the copper ions in the solution

The anomeric carbon atom is the carbon of the carbonyl group present in the straight chain form of the sugar



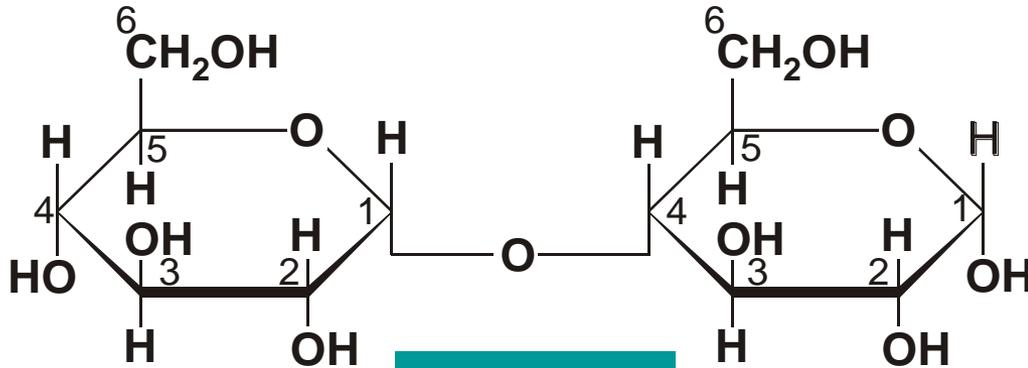
The anomeric carbon atom for D-glucose is carbon 1



SUCROSE

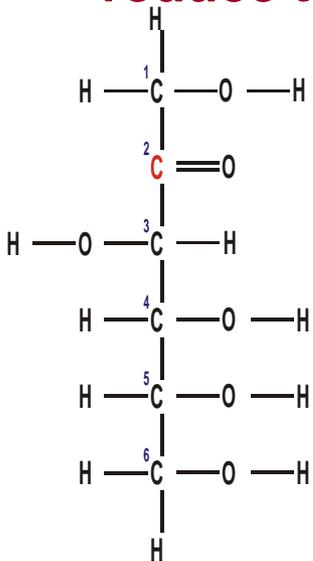
REDUCING SUGARS

Why is sucrose a non-reducing sugar?



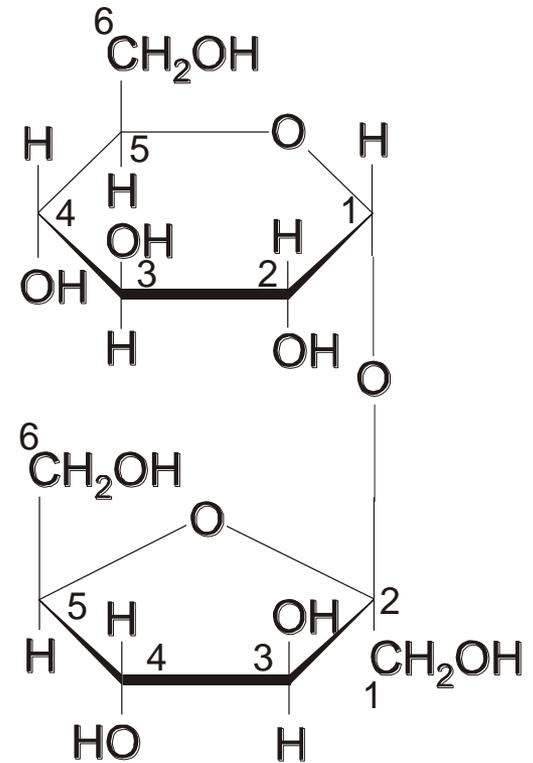
MALTOSE

Sugars reduce Benedict's solution when the anomeric carbon atom is made available to reduce the copper ions in the solution



The anomeric carbon atom for D-fructose is carbon 2

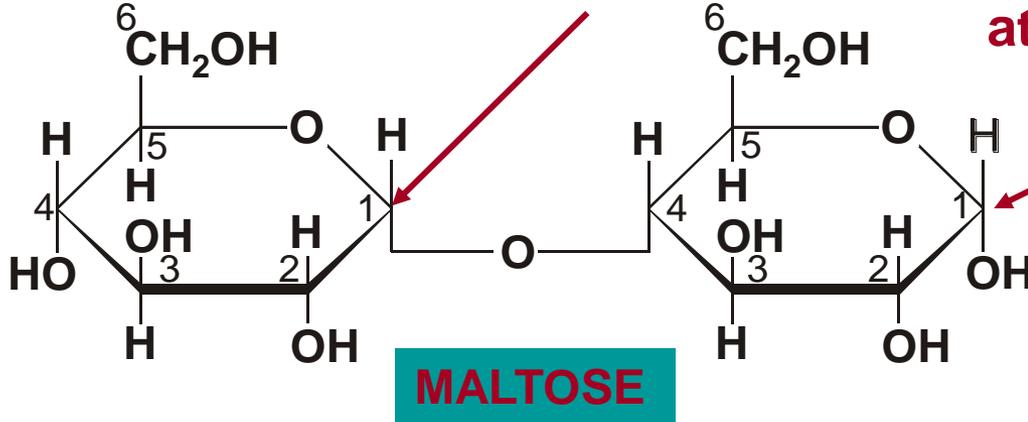
D-Fructose bonds to glucose to form sucrose



SUCROSE

Why is maltose a reducing sugar?

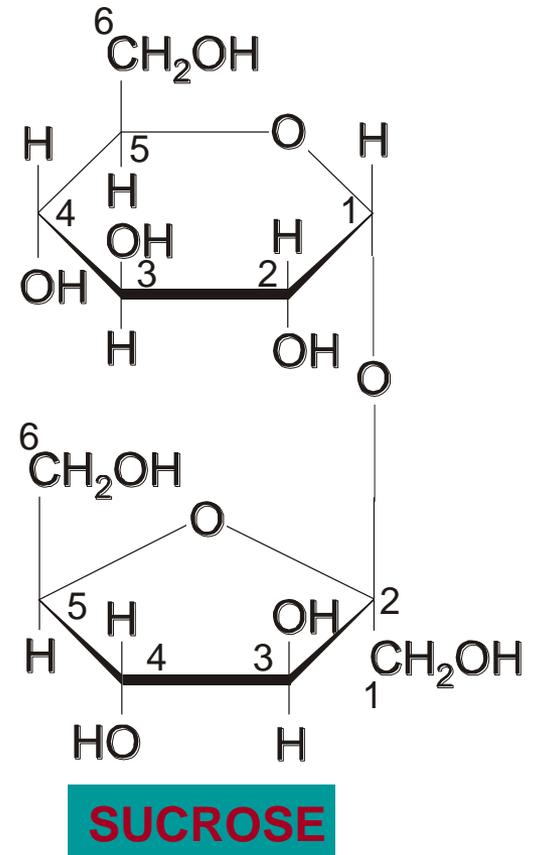
This potential anomeric carbon atom is unavailable



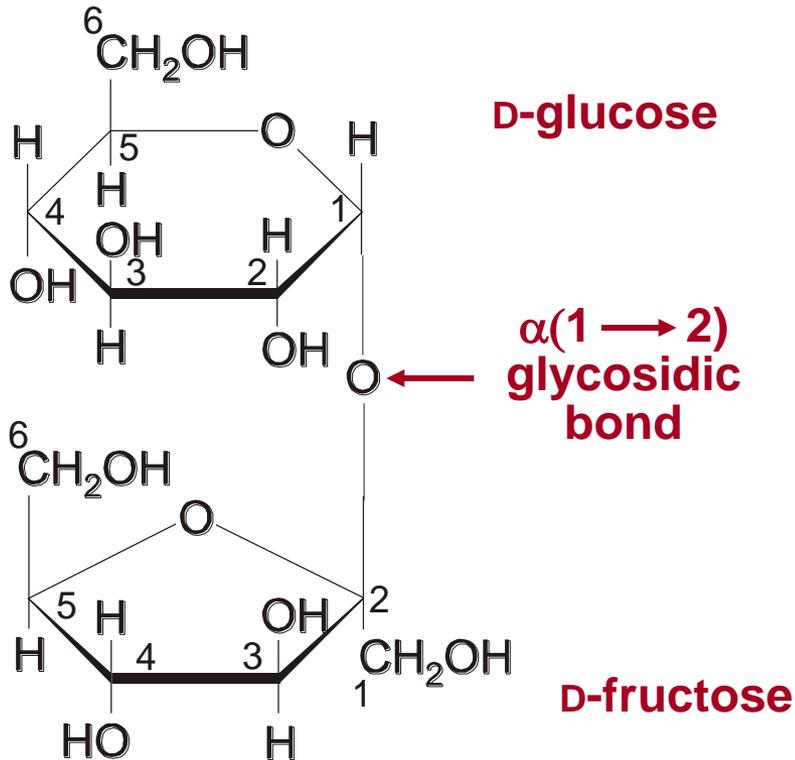
This potential anomeric carbon atom is available to reduce Benedict's reagent

When maltose is boiled with Benedict's reagent, the region of the ring containing the anomeric carbon atom (carbon 1) may open exposing a carbonyl group capable of reducing Benedict's reagent – ONLY AN ANOMERIC CARBON ATOM THAT IS NOT INVOLVED IN THE FORMATION OF THE GLYCOSIDIC BOND MAY BE EXPOSED

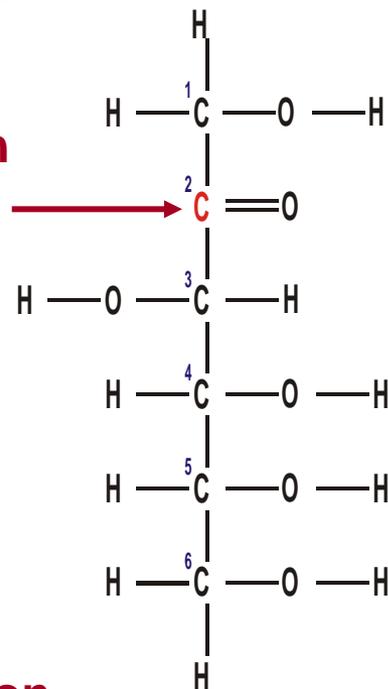
The one available anomeric carbon atom is sufficient for this molecule to reduce Benedict's solution and thus MALTOSE is a reducing sugar



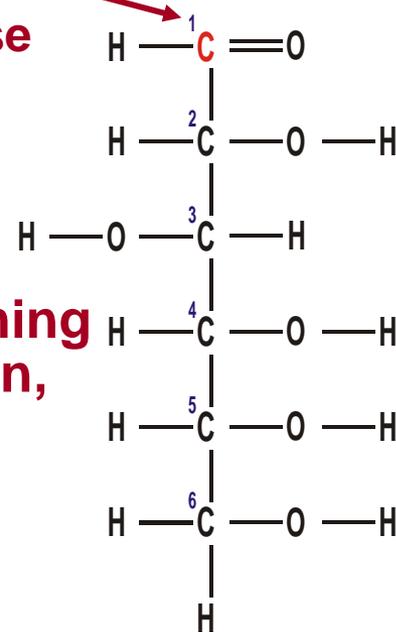
Sucrose is formed when D-glucose forms a glycosidic bond with D-fructose



The anomeric carbon atom for D-fructose is carbon 2



The anomeric carbon atom for D-glucose is carbon 1



SUCROSE

As both the anomeric carbon atoms are involved in forming the glycosidic bond when D-glucose and D-fructose join, there are no potentially free anomeric carbon atoms available to reduce Benedict's solution

SUCROSE IS A NON-REDUCING SUGAR

Os conceitos de glicoma, exoglicoma e perfil glicómico

O facto de a injeção de células de um indivíduo noutra produzir neste uma reacção imunológica, levou a pensar que as células diferiam entre si, pela estrutura de determinados componentes existentes à sua superfície. Tais diferenças tornam difíceis as [transplantações](#) de tecidos, de um indivíduo a outro, excepto se o dador e o receptor forem geneticamente semelhantes. Os componentes das membranas, responsáveis pelas referidas reacções imunológicas, são geralmente glicoesfingolípidos ou glicoproteínas.

Por analogia com as designações de genoma, transcritoma, proteoma e metaboloma, o **glicoma** é a designação que se atribui ao conjunto de todos os hidratos de carbono de uma célula, tecido, órgão ou organismo, quer se encontrem na forma livre, quer combinada.

Em todas as células, a membrana celular é essencialmente composta por uma bicamada lipídica contendo numerosas proteínas e esteróis. Muitas dessas proteínas e lípidos encontram-se ligadas a oligossacáridos, ou seja, na forma glicosilada de glicoproteínas e de glicolípidos.

Estas cadeias oligossacarídicas localizam-se na superfície exterior da célula, projectadas para fora, para o meio extracelular.

Estes oligossacáridos, que constituem no seu conjunto, o **exoglicoma** da célula, desempenham importantes funções biológicas, a nível da adesão célula-a-célula e da interacção, sinalização e reconhecimento entre células.

The cell surface displays a variety of determinants which are relevant for the cells' communication with the environment and their social behaviour. Alterations in the profile of cell surface epitopes are thus likely to reflect shifts in cellular parameters such as differentiation and malignancy. An illustrative example for the way how malignant transformation impinges on properties of the cells' exterior surface has been given by analyzing the carbohydrate chains of cellular glycoconjugates. This procedure to map the complete set of glycan structures (glycome) is currently referred to as **glycomic profiling**. [Disease development and progression is often associated with changes in the glycome.](#)

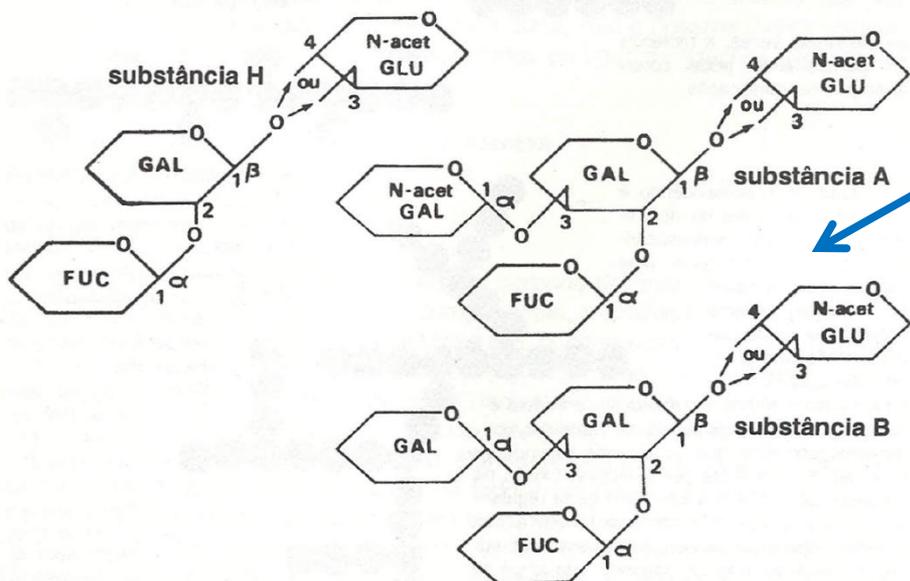
Oligossacáridos Característicos dos Grupos Sanguíneos

No que se refere aos glóbulos vermelhos do sangue humano, o assunto tem sido intensamente estudado, tendo-se isolado e identificado os oligossacáridos responsáveis pelos 4 grupos sanguíneos principais, O, A, B, e A B (Sistema ABH(O)).

- Os glóbulos vermelhos do **grupo O** contêm um trissacárido formado por **L-fucose**, **D-galactose** e **N-acetil-D-glucosamina** (designado por **substância H**).
- Os glóbulos vermelhos do **tipo A** contêm a **substância A**, que é um tetrassacárido formado por substância H e **N-acetil-D-galactosamina**.
- Os glóbulos vermelhos do **tipo B** contêm o tetrassacárido formado por **substância H** e **D-galactose** (**substância B**).
- Os glóbulos vermelhos do **tipo AB** contêm simultaneamente as **substâncias A e B**.

Estes oligossacáridos ligam-se a glicoesfingolípidos da membrana do glóbulo vermelho, através da **N-acetil-D-glucosamina**.

Além do sistema ABH(O), foram descritos outros grupos sanguíneos, como, por exemplo, **os grupos RH e MN**, os quais **estão associados a outros oligossacáridos da superfície da membrana do eritrócito**. O sistema MN, o de maior importância a seguir ao sistema ABH(O), no homem, é devido à acção antigénica da glicoproteína mais abundante da membrana do glóbulo vermelho, a glicoforina.



Oligossacáridos determinantes da acção antigénica dos grupos sanguíneos humanos ABH(O). FUC: L-fucose; GAL: D-galactose; N-Acet GLU: N-acetil-D-glucosamina; N-Acet GAL: N-Acetil-D-galactosamina.

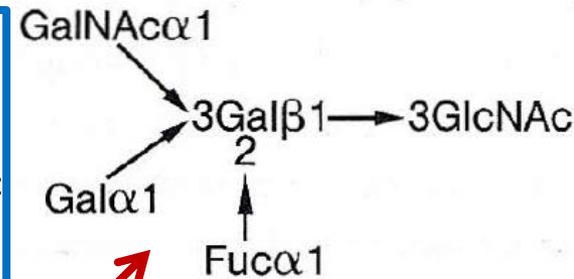
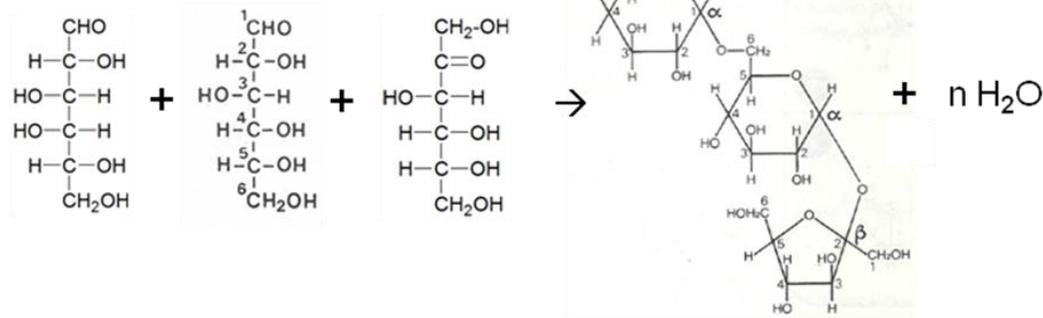


Illustration of the linkage pattern in ABH(O) histo-blood group tri- and tetrasaccharides. The core H(O)-trisaccharide (type I: α -1,2-fucosylated Gal β 1-3GlcNAc p), whose L-fucose part is freely accessible to the eel lectin, can be extended in α -1,3-linkage by either N-acetyl-D-galactosamine (A epitope) or galactose (B epitope). A branched structure is generated.

Oligossacáridos

Questões:

1 – Considere a reacção entre os três monossacáridos **D-galactose**, **D-glucose** e **D-frutose** para dar a **rafinose**:



Indique:

- O valor do coeficiente estequiométrico n ?
- O nome das ligações químicas formadas?
- Como poderia quebrar quimicamente essas ligações (recorde a aula prática sobre hidratos de carbono)?
- A **D-galactose** e a **D-glucose** diferem entre si em termos de conformação ou de configuração? Justifique;
- Que tipo de estereoisómeros são?
- Quantos estereoisómeros possíveis tem a **D-galactose**? Justifique;
- Quantos estereoisómeros possíveis tem a **rafinose**? Justifique;
- A **rafinose** tem propriedades redutoras? Justifique;
- Qual o nome sistemático da **rafinose**?

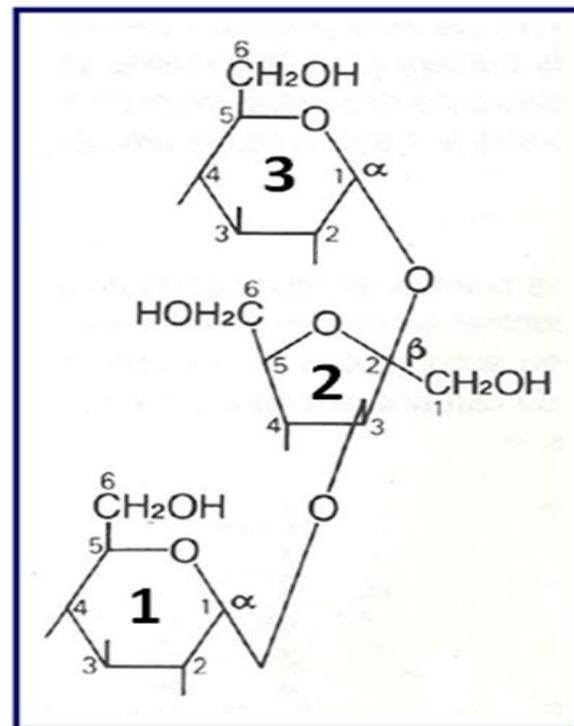
2 - Considere os hidratos de carbono.

a) Defina os seguintes conceitos, dando dois exemplos de compostos pertencentes a cada um:

- i) Hidrato de carbono
- ii) Oligossacárido
- iii) Monossacárido
- iv) Ligação glicosídica
- v) Glicósido
- vi) Açúcar
- vii) Açúcar redutor
- viii) Açúcar não-redutor
- ix) Desoxiaçúcar
- x) Éster fosfórico de açúcar

b) A melezitose é um trissacárido produzido por muitas plantas, composto por glucose, frutose e glucose.

- i) Indique, justificando, se a melezitose tem propriedades redutoras.
- ii) Qual o seu nome sistemático?
- iii) As partir das fórmulas de Haworth apresentadas na figura, escreva as fórmulas de Fischer da **D**-glucose e da **D**-frutose.



POLISSACÁRIDOS

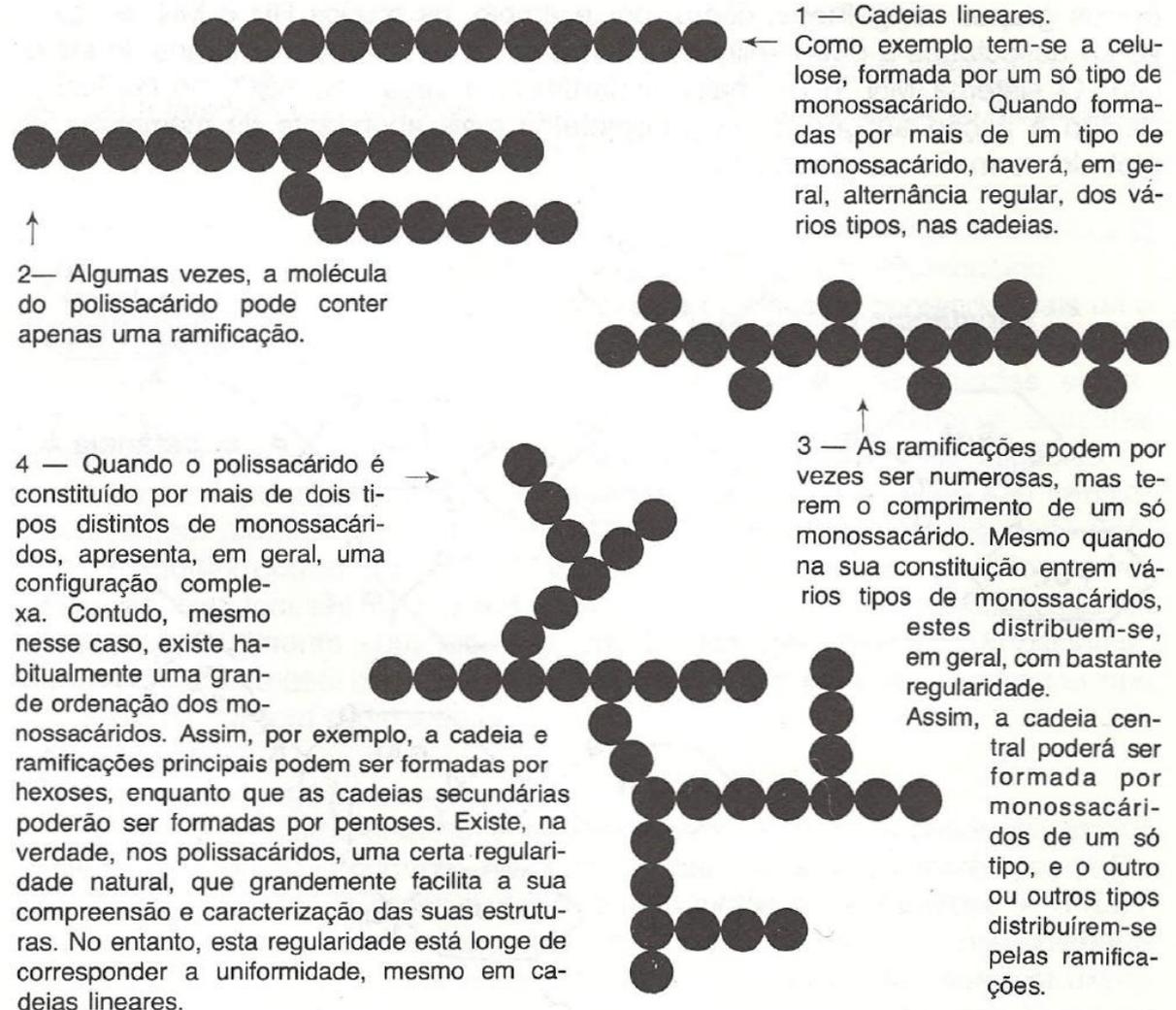
Definição e principais características

São aqui englobados os polímeros de monossacáridos ligados entre si por ligações glicosídicas. O seu grau de polimerização, designado frequentemente por DP (do Inglês *degree of polymerization*), pode ir desde uma dezena de moléculas até centenas de milhares. O seu DP varia normalmente entre 100 e 100.000, a que correspondem massas moleculares de 16 kDa a 16 MDa.

Constituem um grupo muito heterogéneo de compostos, de complexidade muito variável.

Apresentam solubilidade variável na água conforme são mais ou menos elevados a sua massa molecular e o seu grau de polimerização cruzada.

Podem ser homopolímeros (se formados por um único tipo de monossacárido) ou heteropolímeros. Por outro lado, as suas moléculas podem consistir em cadeias lineares ou, pelo contrário, em estruturas mais ou menos ramificadas.



Representação esquemática dos principais tipos de ramificações das moléculas dos polissacáridos. Cada círculo representa um monómero ou unidade do monossacárido.

Função

BIOLOGICAL FUNCTIONS OF POLYSACCHARIDES

- Energetic function – glycogen
- Supportive function – cellulose, chondroitinsulfate in bones
- Structural function – extracellular material and biological cement – hyaluronic acid
- Hydroosmotic and ion-regulating functions – retain water and cations, controlling the extracellular osmotic pressure
- Cofactor – heparin anticoagulant and antilipemic factor; dermatansulfate in the aorta acts as anticoagulant

Classificação

Há várias **formas de classificar os polissacáridos**.

-Inicialmente classificaram-se com base nas suas **funções na célula**, portanto em estruturais e de reserva. Outras classificações baseam-se em:

- **Origem** – De animais (glicogénio, ácido hialurónico, condroitino-sulfatos, heparina) plantas (amido e celulose), fungos (quitina) e bactérias (peptidoglicanas ou mureínas);
- **Forma** – Lineares (celulose, amilose, pectina), ramificados (xantana) e sobre-ramificados (goma arábica e amilopectina);
- **Número de tipos de unidades monoméricas** – Homoglicanas (celulose, amilose e amilopectina), di-heteroglicanas (alginato, ágar-ágar e pectina), tri-heteroglicanas (xantana e gelana) e tetra-heteroglicanas (goma arábica);
- **Carga** – Neutros (celulose, amilose e amilopectina, ágar-ágar) e aniónicos (xantana, gelana, alginato, pectina, goma arábica);
- **Propriedades reológicas** – Gelificante (amido, alginato, ágar-ágar, pectina, gelana) e não-gelificante (celulose, xantana e goma arábica).

A tendência actual é para classificar os polissacáridos de acordo com a sua **composição química**. Daí falar-se em **homopolissacáridos** e **heteropolissacáridos**, subdividindo cada um destes grupos, conforme a natureza dos monossacáridos constituintes.

Exemplos:

- **Pentosanas**, quando formados por pentoses (dentro destas podem considerar-se, por exemplo, **xilanas**, **arabanas**, **xilo-arabanas**, **xilulanas**, etc.);
- **Hexosanas** quando formados por hexoses (dentro destas podem considerar-se, por exemplo, **glucanas**, **galactanas**, **mananas**, **galacto-mananas**, **frutanas**, etc.).

Como se compreende, estas designações não podem facilmente utilizar-se quando se trate de polissacáridos muito heterogéneos.

POLYSACCHARIDES/POLYGLUCIDES/GLYCANS

- Classification:
 - **Homoglycans** – products of polycondensation of **one type** of monosaccharides:
 - glucose → glycans : starch, glycogen, cellulose
 - galactose → galactosans
 - mannose → mannans
 - arabinose → arabinans
 - **Heteroglycans** – products of polycondensation of **more types** of structural units:
 - Mucopolysaccharides components of proteoglycans
 - Bacterial polysaccharides

HOMOGENEOUS POLYSACCHARIDES

- Result of the condensation of a great number of identical monosaccharides
- The repeating unit is
 - maltose in starch and glycogen
 - cellobiose in cellulose
- Role: reserve of energy
- Structure: linear or branched
- The hydrolysis catalyzed by hydrolases = glycosidases results in the component monosaccharides
- Properties:
 - Hydrophilic - when placed in water they swell and then dissolve to form colloidal solutions, very viscous, capable of gelation.

Nomenclatura

Dada a grande complexidade dos polissacáridos, não é prático, nem muitas vezes possível, designá-los através de nomes sistemáticos, semelhantes aos utilizados para os oligossacáridos.

O que é corrente fazer é indicar os monossacáridos que os constituem e a forma como eles se encontram ligados entre si, isto é, os vários tipos de ligações glicosídicas presentes.

Exemplo: a amilose, um dos constituintes do amido. A amilose, um polissacárido relativamente simples, é uma hexosana homoglucona formada por moléculas de α -D-glucopiranosose ligadas entre si por ligações glicosídicas entre os átomos de carbono 1 e 4. Portanto, pode dizer-se, de forma abreviada, que a amilose é um polímero de α -D-glucopiranosose, do tipo α -1,4.

Note-se, no entanto, que frequentemente, nos polissacáridos mais complexos, não é possível definir exactamente a sua composição, nem conhecer todos os tipos de ligações glicosídicas neles presentes.

Principais polissacáridos de importância biológica

Amido - Plantas – Homopolissacárido

Monómero: α -D-Glucopirranose; **ligação:** α -1,4

Função: reserva

É, na maioria das plantas, o hidrato de carbono de reserva mais importante.

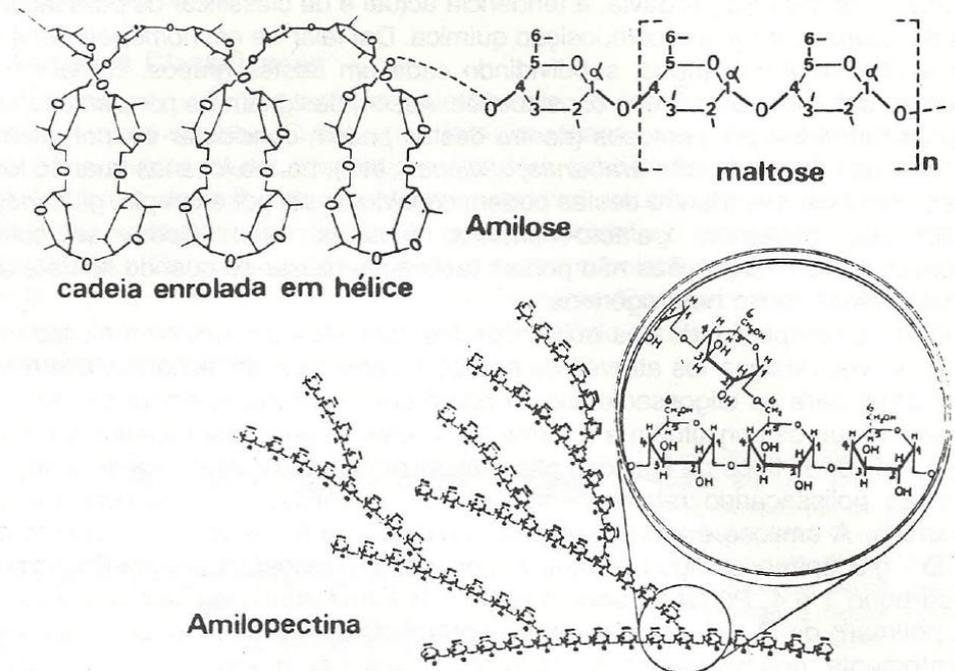
É normalmente constituído por dois componentes, a **amilose** e a **amilopectina**, ambos polímeros da α -D-glucopirranose (em configuração de «barco»).

Amilose

Embora haja indicações de a amilose possuir algumas raras ramificações, é geralmente considerada como uma molécula não-ramificada, com ligações glicosídicas do tipo α -1,4. Este tipo de ligação confere à cadeia de amilose uma tendência para se enrolar em hélice.

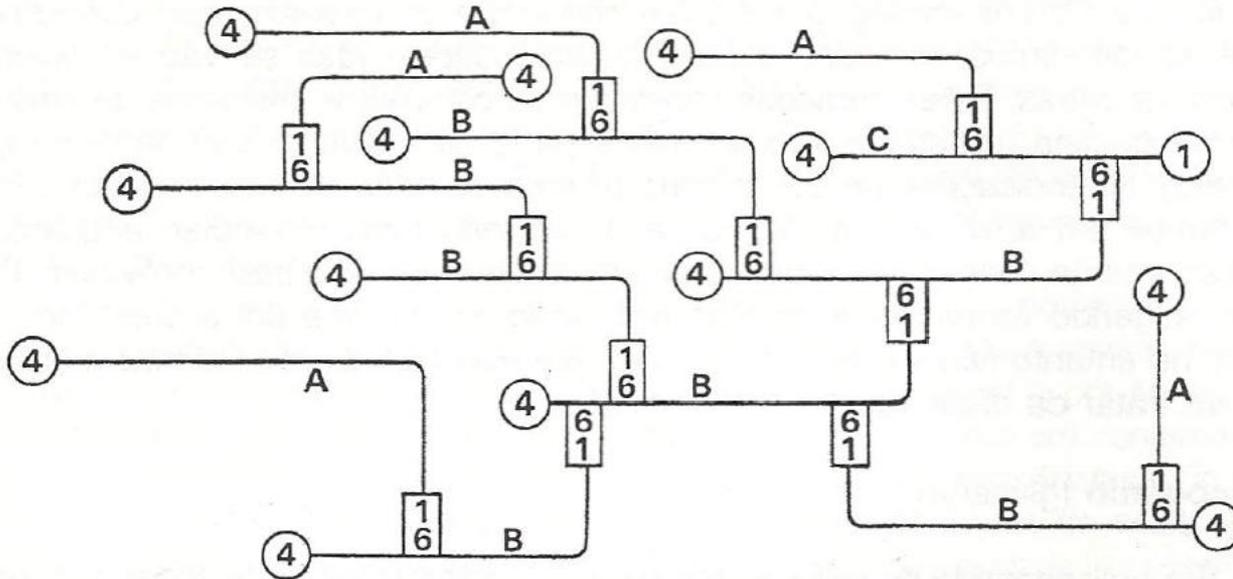
O tamanho das moléculas de amilose varia com a origem do amido, existindo também grande variabilidade nas dimensões das moléculas de amilose de uma mesma origem. É até frequente a presença, na amilose dum mesma origem, de duas fracções distintas: uma de moléculas curtas (DP 50-200) e outra de moléculas longas (DP 200-1500).

Representação esquemática dos dois constituintes do amido: amilose (mostrando o seu típico enrolamento em hélice) e amilopectina. Deve referir-se que a amilopectina também apresenta enrolamentos em hélice, os quais são, no entanto, dificultados pela configuração ramificada da molécula, constituindo, portanto, apenas uma pequena fracção da molécula, isto é, as suas extremidades livres.



Amilopectina

A amilopectina é uma molécula ramificada, de elevada massa molecular (DP 2.000 a 220.000), cujas cadeias principais são do tipo α -1,4, sendo as ligações glicosídicas que dão origem às ramificações do tipo α -1,6. A complexidade das suas ramificações é representada esquematicamente na figura seguinte:



Esquema de uma porção de cadeia de amilopectina, mostrando a existência de, pelo menos, três tipos de cadeias, A, B e C; (4) - extremidade não redutora; (1) - extremidade redutora.

Existem pelo menos três tipos de cadeias:

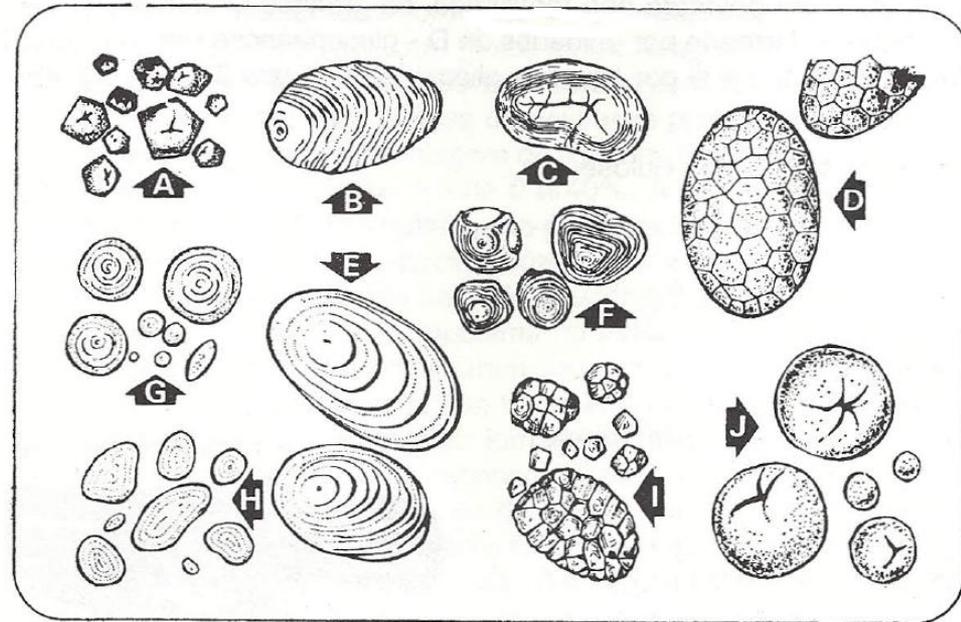
- Cadeias A, ligadas apenas através do grupo hemiacetal;
- Cadeias B, ligadas através do grupo hemiacetal e pelo menos através de um oxidrilo dum carbono 6;
- Cadeias C, ligadas através de oxidrilos de átomos de carbono 6 e portanto mantendo livres as extremidades com acção redutora (grupo hemiacetal).

A dimensão relativa das ramificações simples e múltiplas, e o tamanho exacto das cadeias, não são conhecidos. Certas estimativas têm no entanto levado a concluir existir, como valor médio, uma extremidade não redutora por cerca de cada 20 unidades de glucose. Sabe-se que as extremidades livres das cadeias estão enroladas em hélice tal como foi descrito para a amilose.

Amilose e amilopectina

A razão amilose/amilopectina dos diferentes amidos varia frequentemente entre 1:6 e 1:3, embora razões de 3:1 tenham sido observadas (por exemplo em sementes de ervilhas-de-cheiro e em certos tipos de milho); tem-se mesmo detectado a quase completa ausência de amilopectina, em amidos presentes num número reduzido de plantas (por exemplo em ervilhas rugosas). Por outro lado, a completa ausência de amilose tem também sido observada, nomeadamente em grãos de cereais do tipo «ceroso» (como, por exemplo, certas variedades de milho).

O amido difere de outros polissacáridos pelo facto de existir na forma de grânulos, sintetizados no interior de plastídios. O tamanho e a forma dos **grãos de amido** variam grandemente, mas são característicos para uma dada planta, podendo mesmo servir para distinguir espécies afins. O modo de deposição do amido na formação dos grãos obedece a um esquema bem definido em que as diferentes camadas sucessivamente depositadas se vão envolvendo umas às outras. Estas camadas consistem de complexos cristalinos de amilose e amilopectina arranjados radialmente a partir dum ponto inicial de deposição (o hilo). Há indicações de que a zona externa de cada camada consiste principalmente em amilose e amilopectina de elevada massa molecular, enquanto a região interna consiste principalmente em amilose de baixa massa molecular. Tem sido sugerido formarem a amilose e a amilopectina uma única substância, *in vivo*; no entanto não existe confirmação para esta teoria, prevalecendo a opinião de se tratar de duas substâncias distintas.

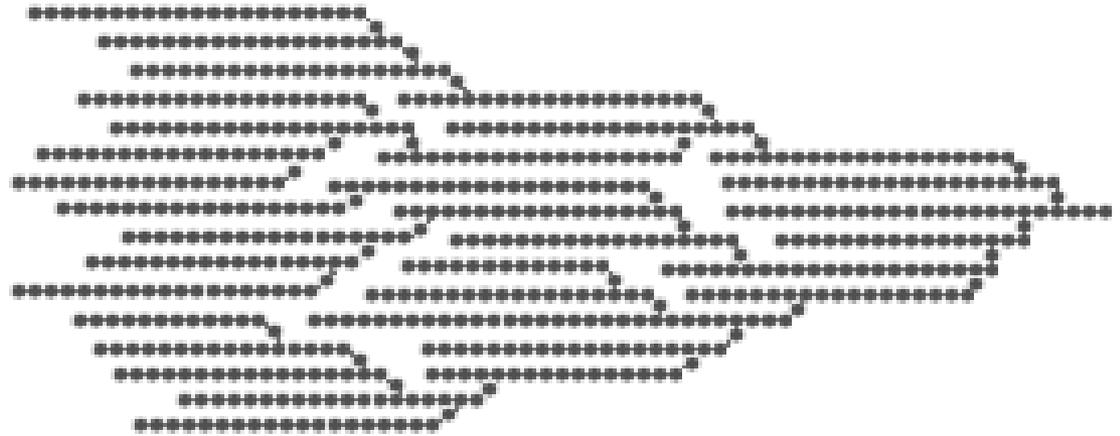


Exemplos de formas de grãos de amido características de algumas espécies vegetais:

A - milho; B - banana; C - feijão; D - aveia; E - batata;
F - batata-doce; G - trigo; H - cevada; I - arroz; J - centeio.

HOMOGENEOUS POLYGLUCIDES

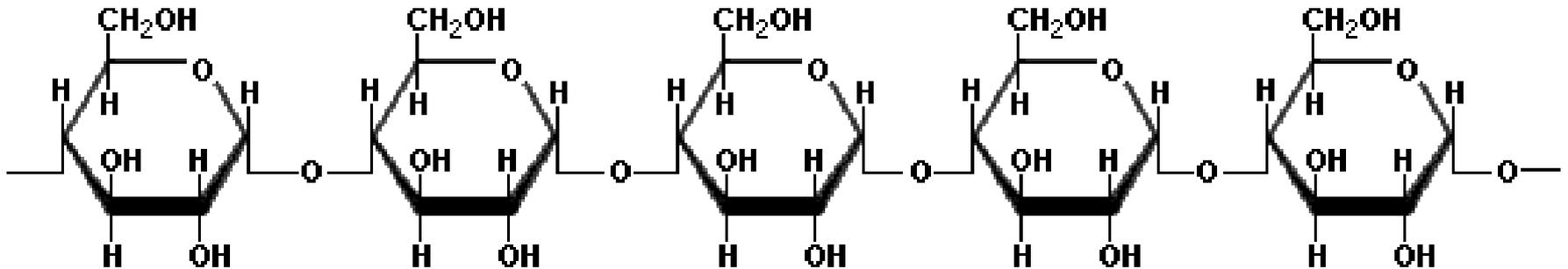
1. STARCH



- is the storage form of glucose in plants, resulting from photosynthesis
- is formed of grains with characteristic microscopic appearance for each plant
- has amorphous structure, is insoluble in water; in hot water forms a paste
- has weak reducing properties
- is identified in reaction with iodine (blue colour)
- the enzyme catalyzed hydrolysis is progressive, generating intermediates with smaller molecular mass (dextrines) that have specific colours in reaction with iodine: → amyloextrines (blue-violet) → erythroextrines (red) → flavoextrines (yellow) → acroextrines (colorless) → maltose → glucose
- the repeating unit is maltose
- the grains are formed of amylose (20%) in the center and amylopectin (80%) as an envelope

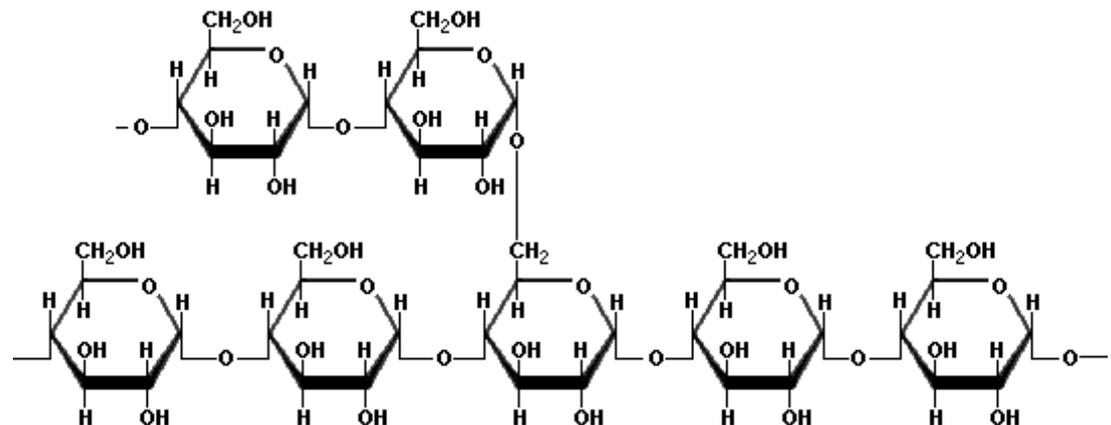
Amylose

- It is a linear unbranched polymer ($M=10^5$) formed of 100-400 α -glucose moieties (as maltose) linked with α -1,4-glycosidic bonds.
- The chain has α -helix configuration (6 glucose each turn)
- It has hemiacetal –OH only at the end of the chain (weak reducing properties)
- It is soluble in hot water forming colloidal solution; in cold water forms a gel
- It is identified in reaction with iodine (blue colour)

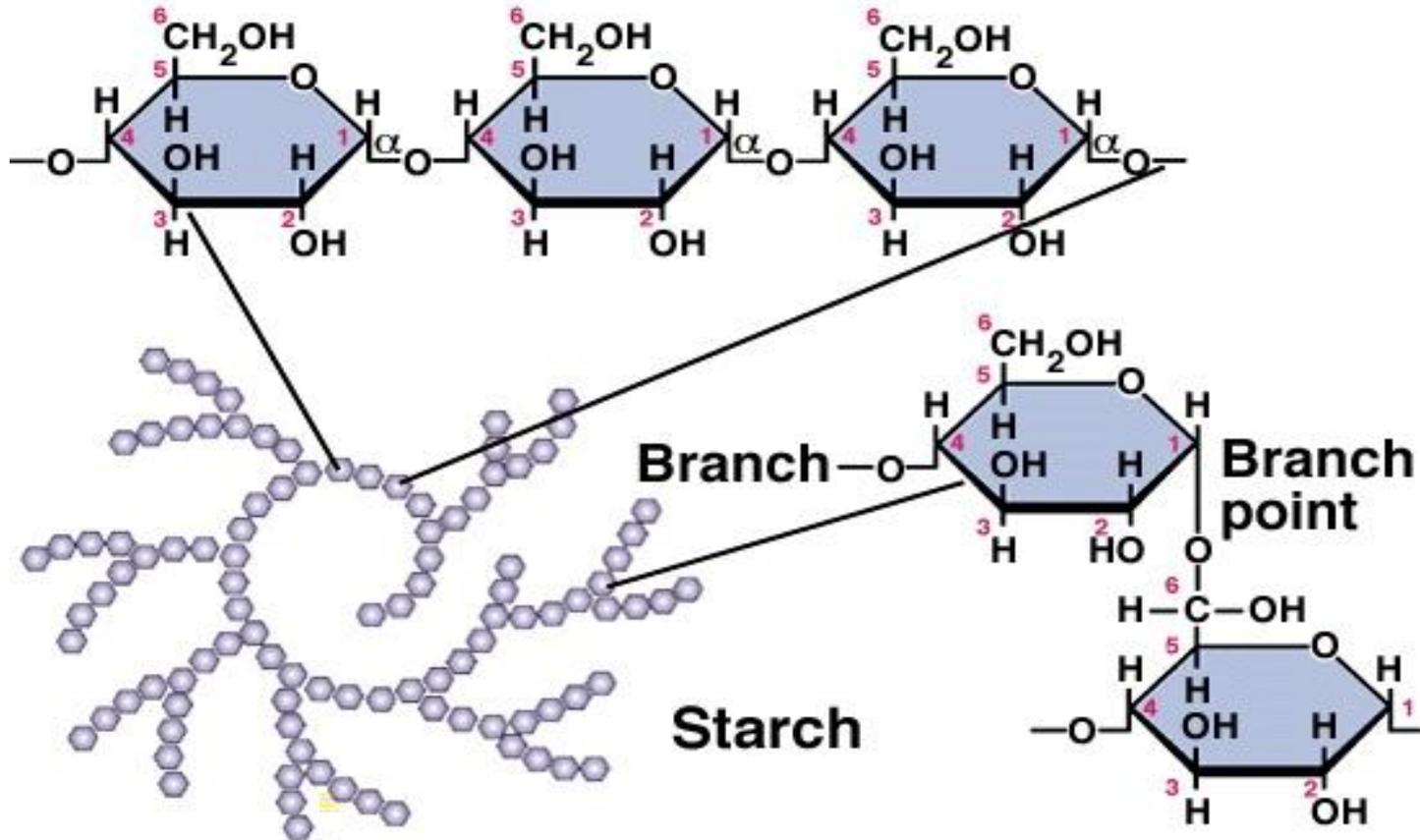


Amylopectin

- It is a branched polymer ($M=10^6-10^7$) of α -glucose (10 000) linked with glycosidic bonds of 2 types:
 - α -1,4-glycosidic linkages (maltose type) and
 - α -1,6 (isomaltose type) branching points that occur at intervals of approximately
 - 16 α -D-glucose residues on the external chain and
 - 10 residues on the internal chain
- The hydrolysis in the digestive tract implies the catalytic activity of:
 - α -amylase (salivary and pancreatic) acts on α -1,4 bonds in the middle of the chain \rightarrow dextrans \rightarrow maltose \rightarrow glucose
 - 1,6- α -glycosidase acts on α -1,6 bonds \rightarrow amylose
 - maltase acts on maltose \rightarrow 2 α -glucose (absorbed in the intestine wall and transported to the liver)



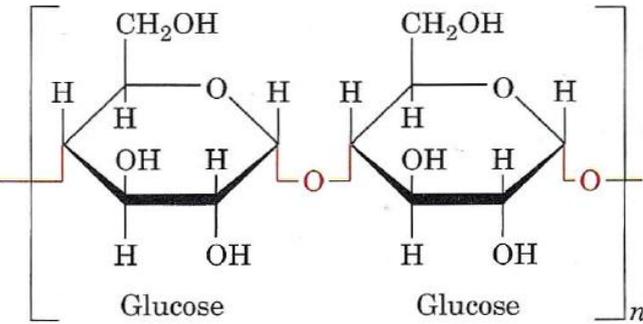
Polysaccharides



Starch is a food reserve in plants and a major nutrient for animals.

Starch is a mixture of glucans that plants synthesize as their principal food reserve. It is deposited in the cytoplasm of plant cells as insoluble granules composed of α -amylose and amylopectin.

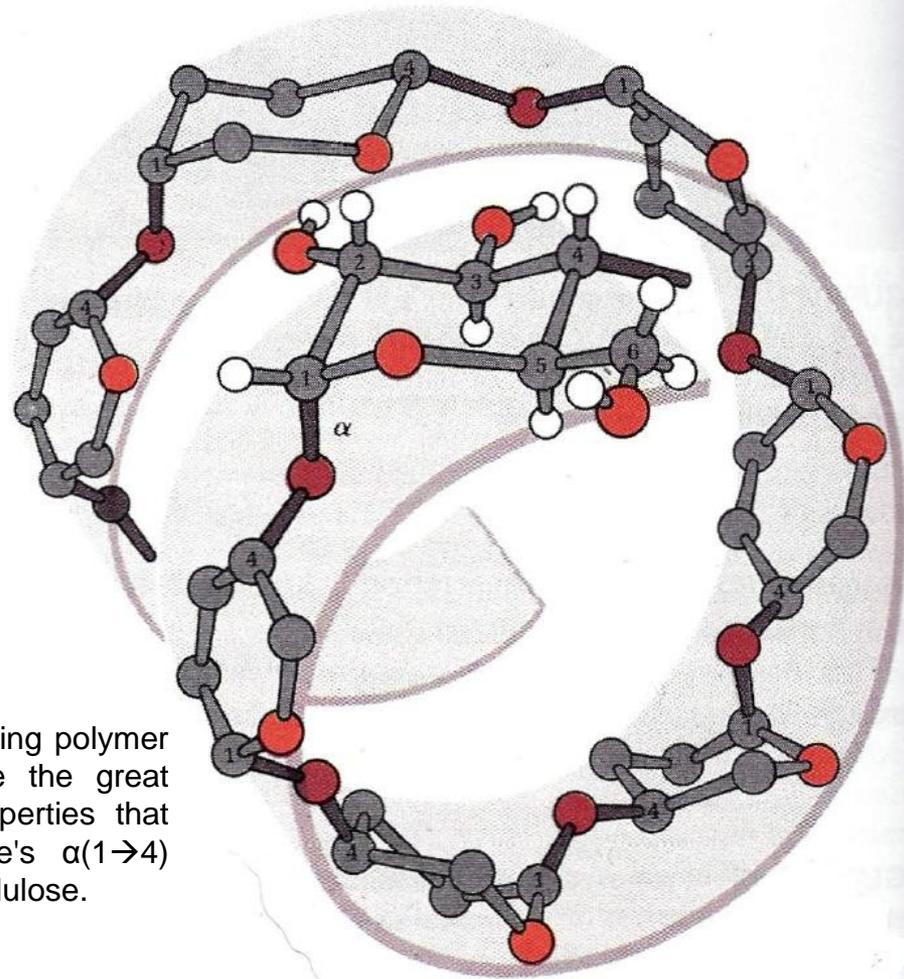
α -Amylose is a linear polymer of several thousand glucose residues linked by $\alpha(1\rightarrow4)$ bonds. Note that although α -amylose is an isomer of cellulose, it has very different structural properties. This is because cellulose's β -glycosidic linkages cause each successive glucose residue to flip 180° with respect to the preceding residue, so that the polymer assumes an easily packed, fully extended conformation. In contrast, α -amylose's α -glycosidic bonds cause it to adopt an irregularly aggregating helically coiled conformation.



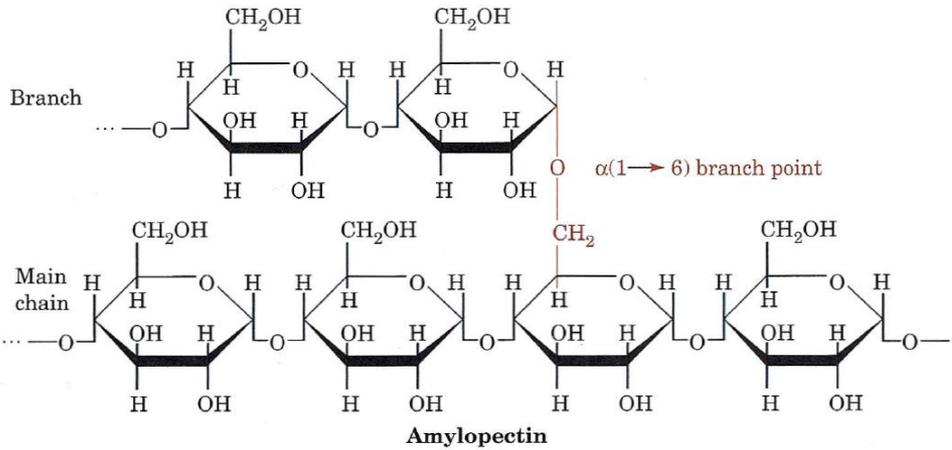
α -Amylose

α -Amylose. The D-glucose residues of α -amylose are linked by $\alpha(1\rightarrow4)$ bonds (red). Here n is several thousand.

α -Amylose. This regularly repeating polymer forms a left-handed helix. Note the great differences in structure and properties that result from changing α -amylose's $\alpha(1\rightarrow4)$ linkages to $\beta(1\rightarrow4)$ linkages of cellulose.



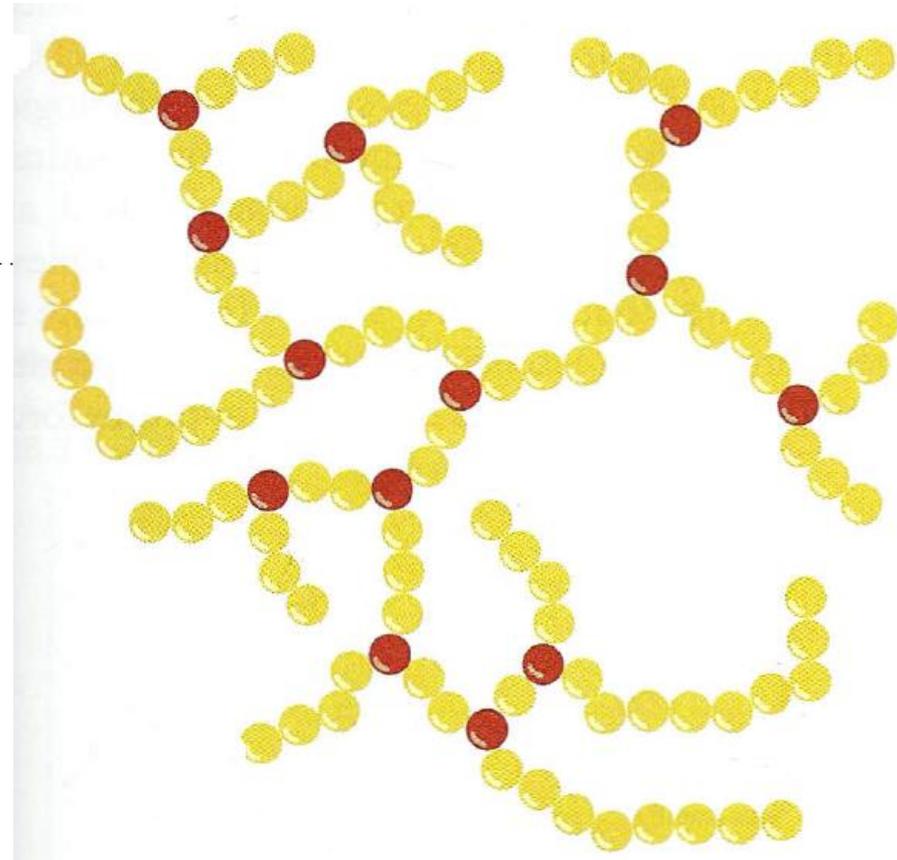
Amylopectin consists mainly of $\alpha(1\rightarrow4)$ -linked glucose residues, but is a branched molecule with $\alpha(1\rightarrow6)$ branch points every 24 to 30 glucose residues on average. Amylopectin molecules contain up to 10^6 glucose residues, which makes them among the largest molecules occurring in nature. The storage of glucose as starch greatly reduces the large intracellular osmotic pressures that would result from its storage in monomeric form because osmotic pressure is proportional to the number of solute molecules in a given volume.



Amylopectin.

Top - Its primary structure near one of its $\alpha(1\rightarrow6)$ branch points (red).

Right - Its bushlike structure with glucose residues at branch points indicated in red. The actual distance between branch points averages 24 to 30 glucose residues. Glycogen has a similar structure but is branched every 8 to 14 residues.



Starch digestion occurs in stages. The digestion of starch, the main carbohydrate source in the human diet, begins in the mouth. Saliva contains α -amylase, which randomly hydrolyzes all the $\alpha(1\rightarrow4)$ glucosidic bonds of starch except its outermost bonds and those next to branches. By the time thoroughly chewed food reaches the stomach, where the acidity inactivates α -amylase, the average chain length of starch has been reduced from several thousand to fewer than eight glucose units. Starch digestion continues in the small intestine under the influence of pancreatic α -amylase, which is similar to the salivary enzyme. This enzyme degrades starch to a mixture of the disaccharide maltose, the trisaccharide maltotriose, which contains three $\alpha(1\rightarrow4)$ -linked glucose residues, and oligosaccharides known as dextrans that contain the $\alpha(1\rightarrow6)$ branches. These oligosaccharides are hydrolyzed to their component monosaccharides by specific enzymes contained in the brush border membranes of the intestinal mucosa: an α -glucosidase, which removes one glucose residue at a time from oligosaccharides, an α -dextrinase or debranching enzyme, which hydrolyzes $\alpha(1\rightarrow6)$ and $\alpha(1\rightarrow4)$ bonds, a sucrase, and, at least in infants, a lactase. The resulting monosaccharides are absorbed by the intestine and transported to the bloodstream.

O teste do iodo

A cadeia longa e linear da molécula da amilose tem tendência para se enrolar em hélice. A característica coloração azul que o amido toma na presença do iodo é resultante deste tipo de enrolamento das moléculas, as quais mantêm os átomos de iodo no interior das suas hélices, aí retidos por forças dipolares. Ao fornecer energia às moléculas da amilose, aquecendo, por exemplo, o complexo amido-iodo, a coloração azul desaparece, reaparecendo quando a temperatura baixa; este comportamento explica-se pela destruição e reformação das hélices de amilose, a qual corresponde à sua conformação mais estável, ou seja, a que corresponde a um menor nível de energia..

As extremidades livres das cadeias da amilopectina sofrem também um enrolamento em hélice, tal como descrito para a amilose. Portanto, a amilopectina também forma um complexo com cor na presença de iodo, mas menos intensa do que a amilose por possuir uma menor proporção de hélices. Assim, enquanto a amilose dá colorações azul violáceo escuro, a amilopectina origina apenas cor violeta rosado.

POLYSACCHARIDES

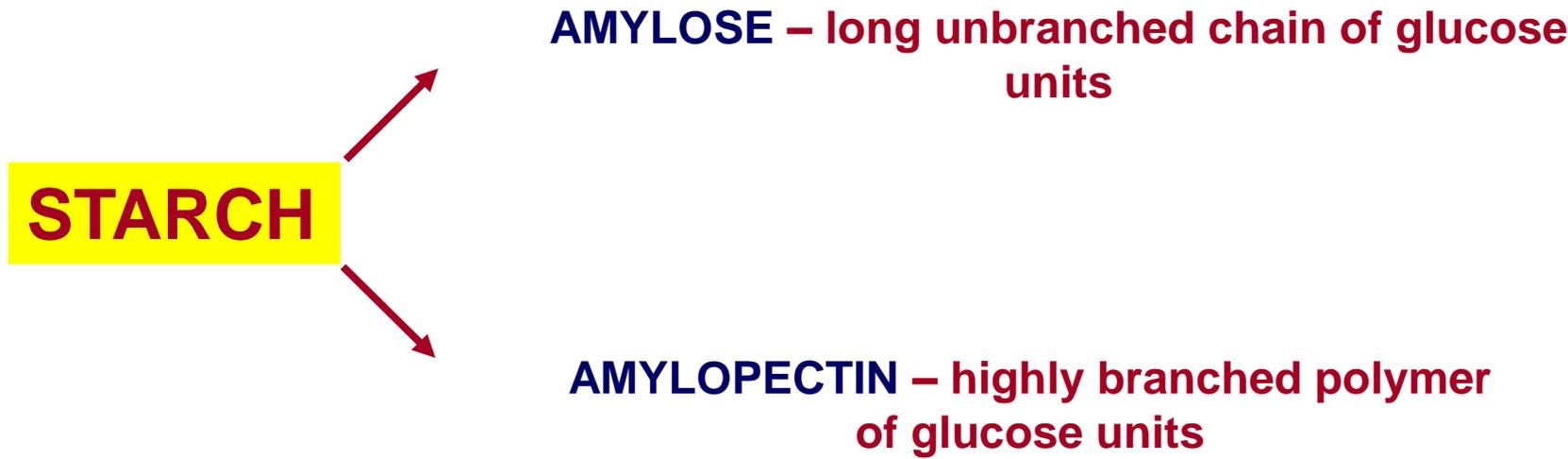
Polysaccharides are large polymers of the monosaccharides

Unlike monosaccharides and disaccharides, polysaccharides are either insoluble or form colloidal suspensions

The principal storage polysaccharides are STARCH AND GLYCOGEN

Starch is a polymer of alpha glucose and is, in fact, a mixture of two different polysaccharides – AMYLOSE AND AMYLOPECTIN

STARCH



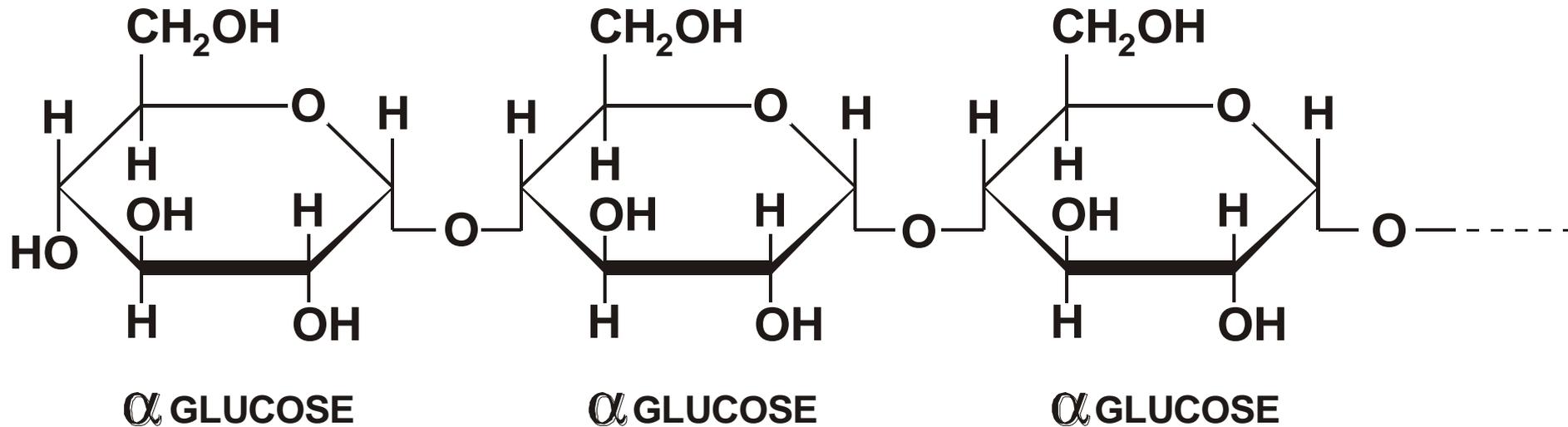
```
graph LR; STARCH[STARCH] --> AMYLOSE[AMYLOSE]; STARCH --> AMYLOPECTIN[AMYLOPECTIN];
```

AMYLOSE – long unbranched chain of glucose units

AMYLOPECTIN – highly branched polymer of glucose units

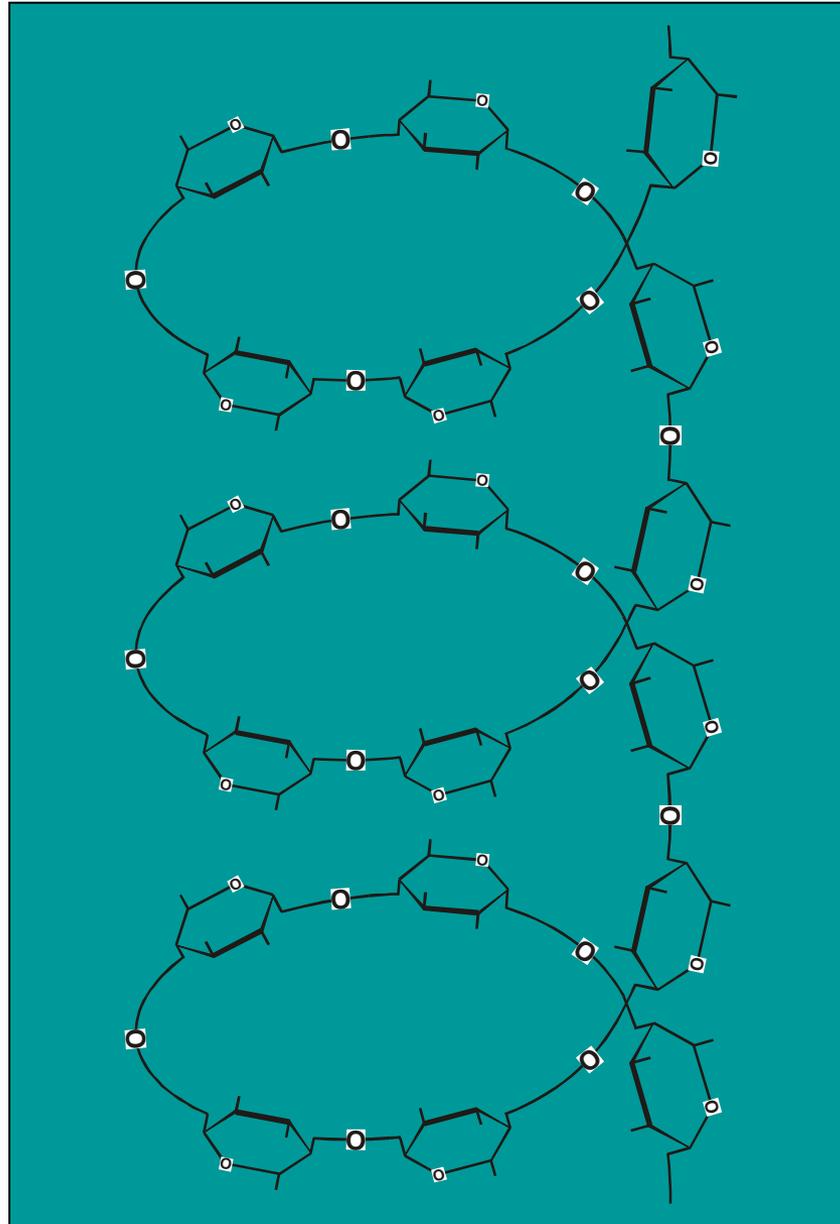
AMYLOSE STRUCTURE

Amylose is formed by a series of condensation reactions that bond alpha glucose molecules together into a long chain forming many glycosidic bonds



The amylose chain, once formed, coils into a helix

AMYLOSE STRUCTURE

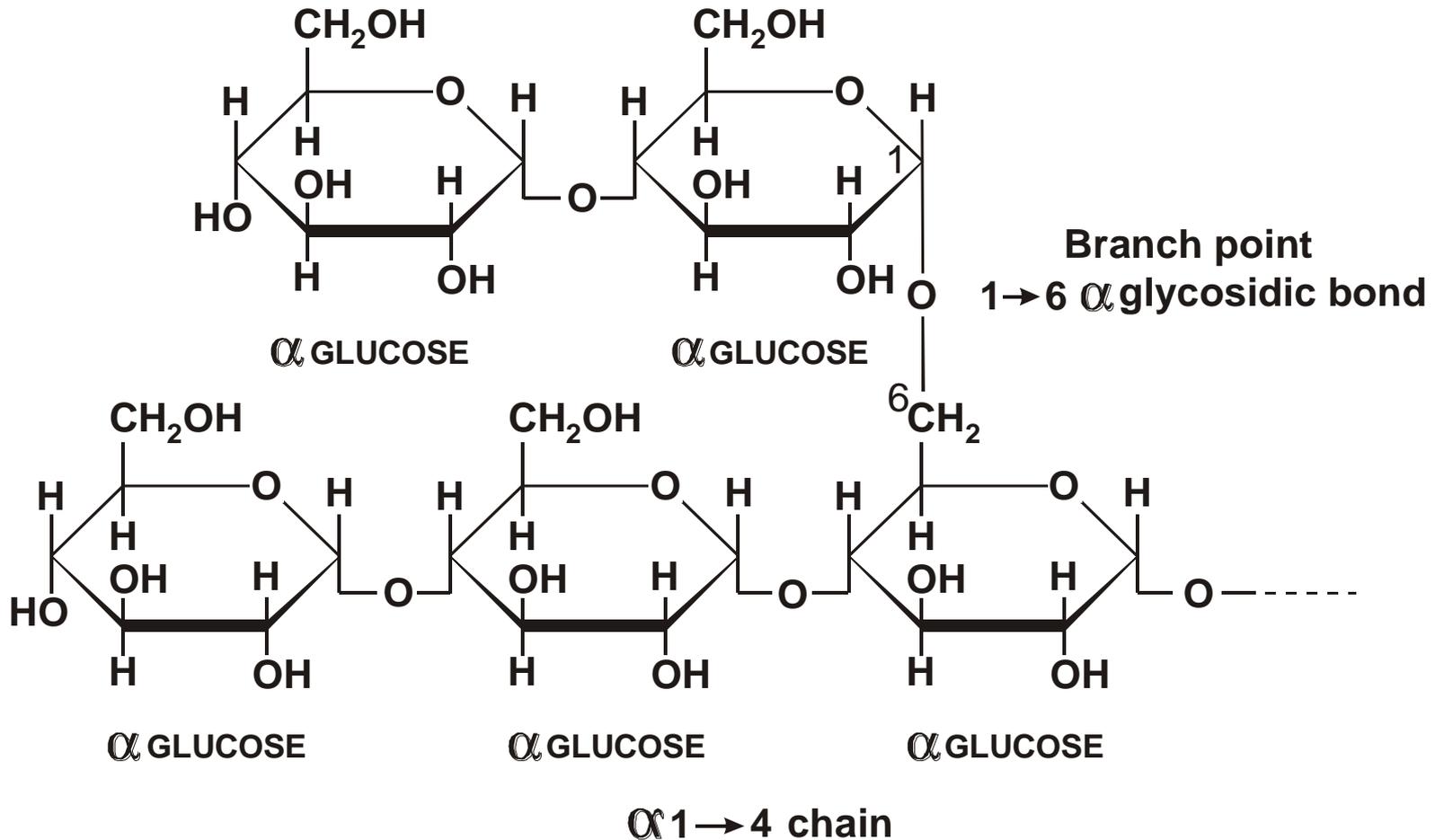


THE AMYLOSE HELIX

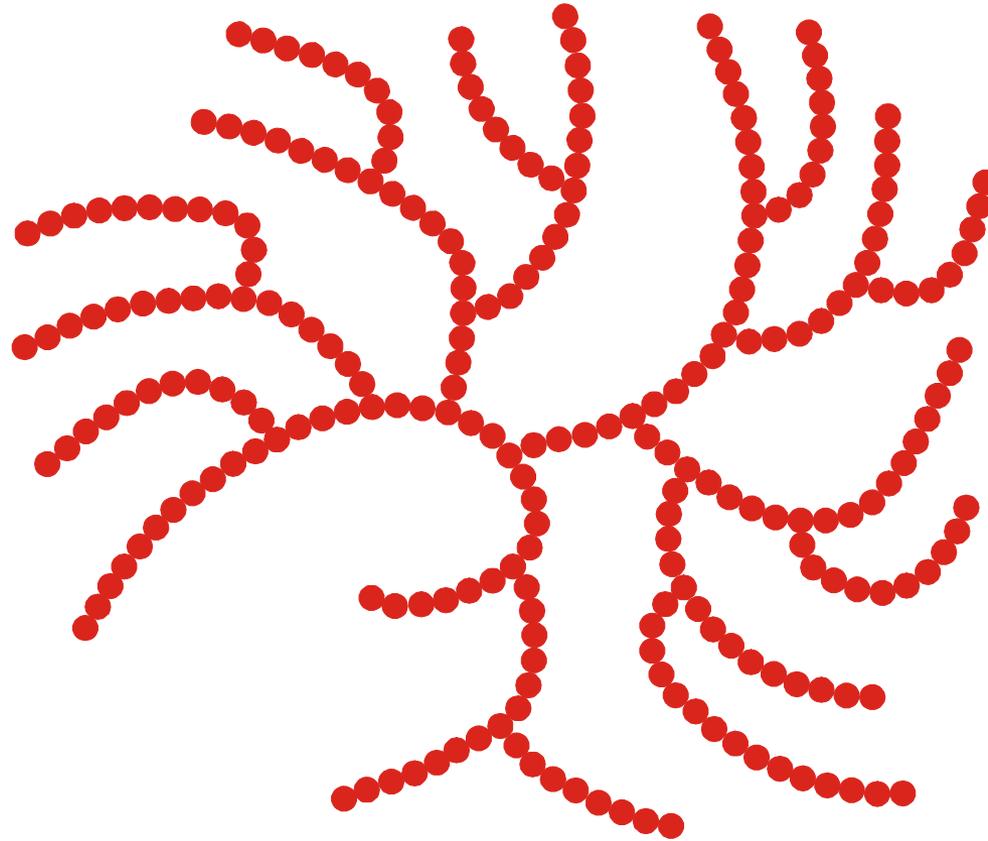
AMYLOPECTIN STRUCTURE

Amylopectin consists of a straight chain of alpha glucose units with branch points occurring at approximately every twelve glucose units along the straight chain

The branch points form when carbon 6 of a glucose molecule in the straight chain forms a glycosidic bond with carbon 1 of a glucose molecule positioned above the chain



AMYLOPECTIN STRUCTURE



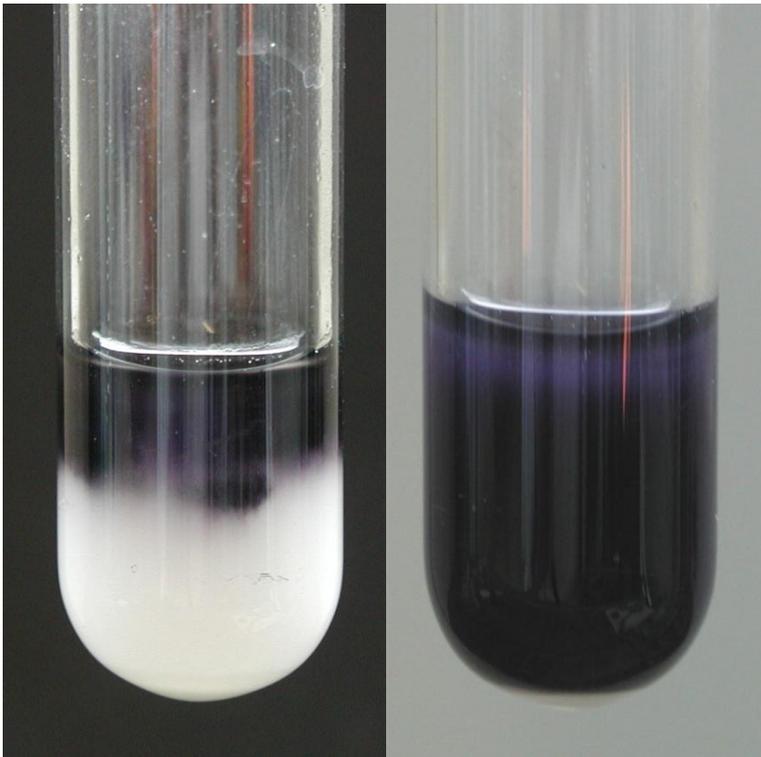
This highly branched amylopectin molecule is wrapped around the amylose to make up the final starch molecule

This large insoluble molecule with branch points that allow for easy access for enzymes when breaking down the molecule, makes starch an ideal food storage compound

REACTION BETWEEN STARCH AND IODINE SOLUTION

When iodine solution is added to a suspension of starch, the iodine molecules pack inside the amylose helix to give a blue-black colour

When iodine reacts with the starch in a piece of bread, the bread itself develops the blue-black colour



N.B. Iodine is virtually insoluble in water – 'Iodine Solution' is really iodine dissolved in an aqueous solution of Potassium Iodide (KI)

Glicogénio – Animais e plantas – Homopolissacárido

Monómero: α -D-Glucopiranosose; ligação: α -1,4

Função: reserva

É o polissacárido de reserva dos animais, armazenado no fígado e músculos, mas encontra-se também em algas e fungos. Certas plantas, como por exemplo caules de milho, contêm uma espécie de glicogénio, considerado por alguns investigadores como glicogénio vegetal e por outros como um tipo altamente ramificado de amilopectina.

O glicogénio tem composição e estrutura semelhantes às da amilopectina, embora possua cadeias bastante mais curtas (somente com 10 a 12 unidades de glucose ou, no máximo, 18) e mais ramificadas (cerca de duas vezes mais do que as da amilopectina) e seja uma molécula de maiores dimensões. A sua massa molecular é variável mas, em geral, situa-se entre 1 e 4 MDa.

É muito mais solúvel do que o amido em água quente e não forma soluções viscosas. Forma um complexo de cor vermelha com o iodo.

Glycogen Is “animal starch“. Glycogen, the storage polysaccharide of animals, is present in all cells but is most prevalent in skeletal muscle and liver, where it occurs as cytoplasmic granules.

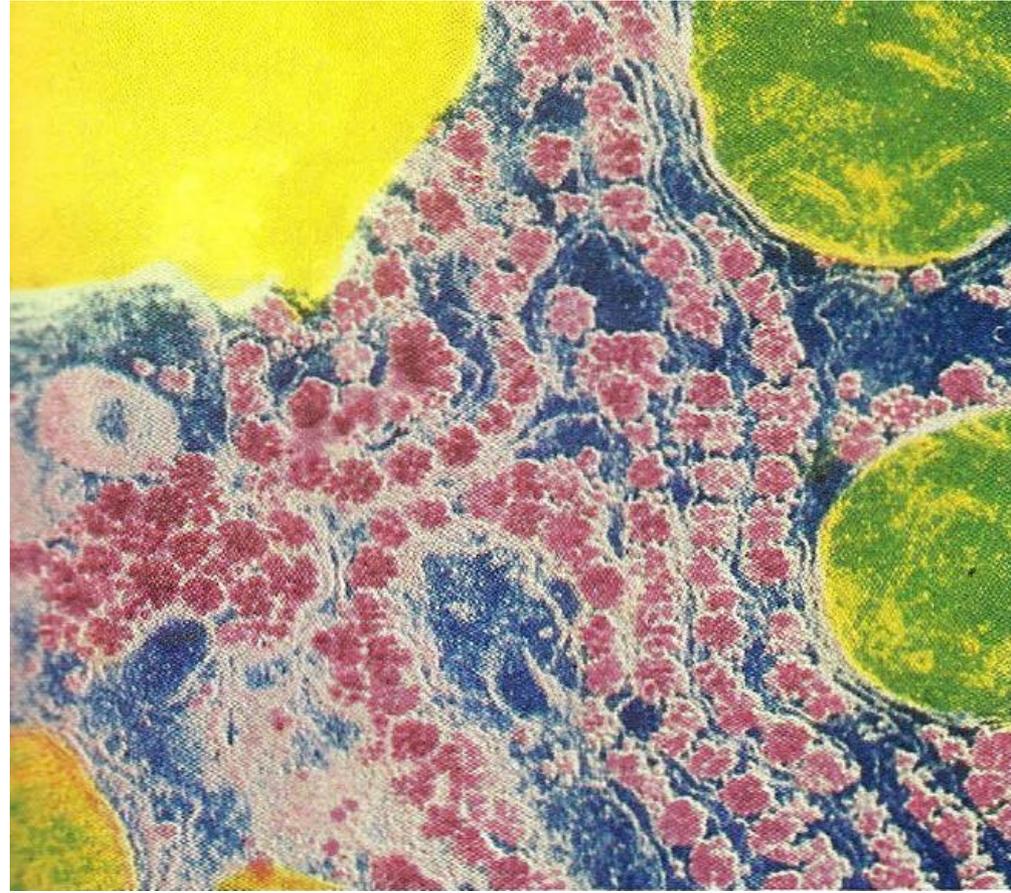
The primary structure of glycogen resembles that of amylopectin, but glycogen is more highly branched, with branch points occurring every 8 to 14 glucose residues. Glycogen's degree of polymerization is nevertheless similar to that of amylopectin.

In the cell, glycogen is degraded for metabolic use by glycogen phosphorylase, which phosphorolytically cleaves glycogen's $\alpha(1\rightarrow4)$ bonds sequentially inward from its nonreducing ends to yield glucose-1-phosphate.

Glycogen's highly branched structure, which has many nonreducing ends, permits the rapid mobilization of glucose in times of metabolic need. The $\alpha(1\rightarrow6)$ branches of glycogen are cleaved by a debranching enzyme. These enzymes play an important role in glucose metabolism.

Photomicrograph showing the glycogen granules (pink) in the cytoplasm of a liver cell.

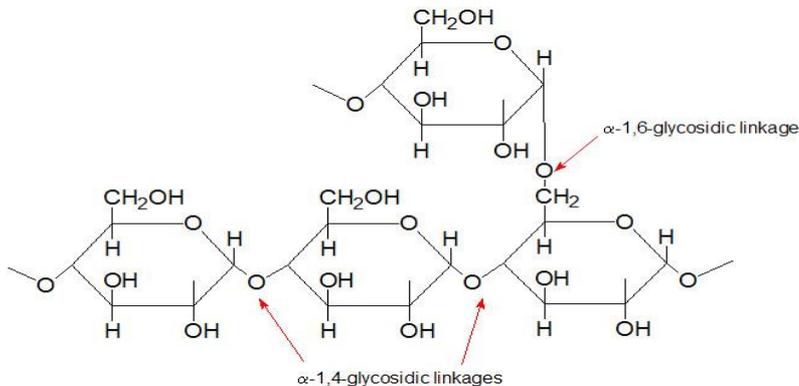
The greenish objects are mitochondria and the yellow object is a fat globule. Note that the glycogen granules tend to aggregate. The glycogen content of liver may reach as high as 10% of its net weight.



HOMOGENEOUS POLYSACCHARIDES

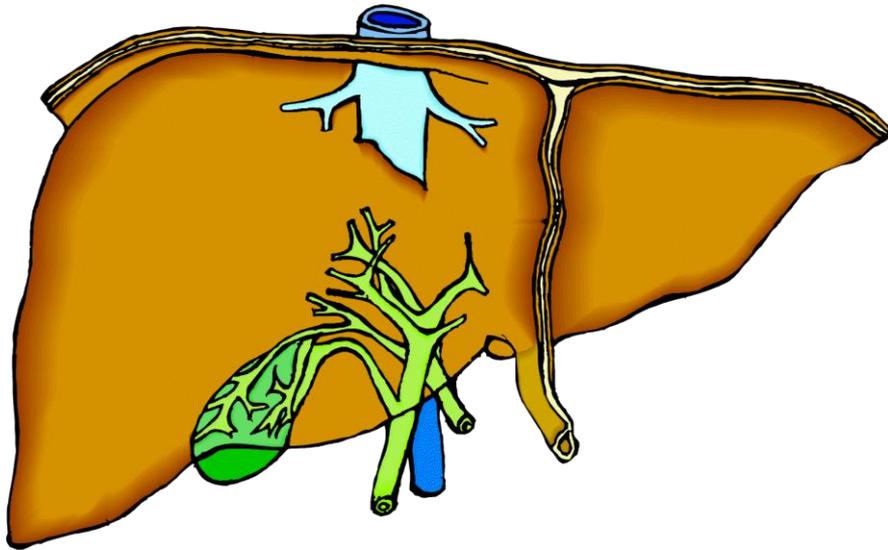
GLYCOGEN

- It is the major storage form of carbohydrate in animals (liver and muscle).
- It is a highly branched form of amylopectin (molecular mass: 10^6 to 10^7 Da):
 - α -1,4-glycosidic linkages
 - α -1,6 branching points occur every 6-7 α -glucose residues in the external and 3 residues in the inner chains.
- The hydrolysis of exogeneous glycogen is similar with the one of starch.
- The endogeneous glycogen is transformed by:
 - phosphorolysis, catalysed by phosphorylase that act on α -1,4 bonds beginning with the nonreducing end of the chain \rightarrow G-1-P:
 - In the liver, G-1-P is used to maintain the glycemia constant
 - In the muscle G-1-P \rightarrow G-6-P used to provide the energy necessary for muscular contraction (glycolysis)
 - α -1,6-glycosylase that act on α -1,6 bonds.



GLYCOGEN

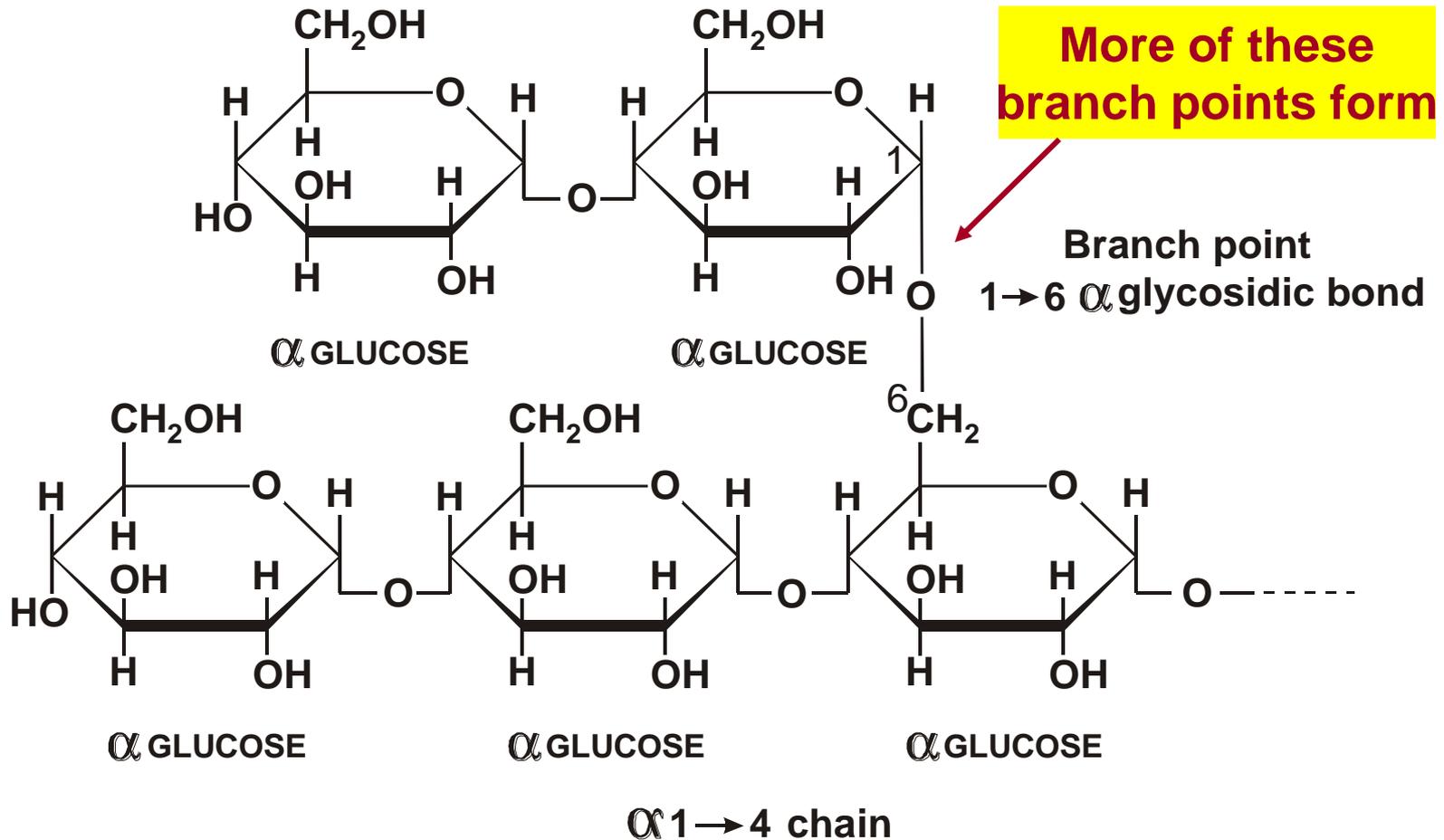
**GLUCOSE IS STORED AS GLYCOGEN IN
LARGE AMOUNTS IN BOTH THE LIVER
AND SKELETAL MUSCLES**



GLYCOGEN

Glycogen is often referred to as animal starch

Glycogen has the same overall structure as amylopectin but there is significantly more branching in this molecule



Celulose - Plantas e alguns animais invertebrados marinhos –

Homopolissacárido

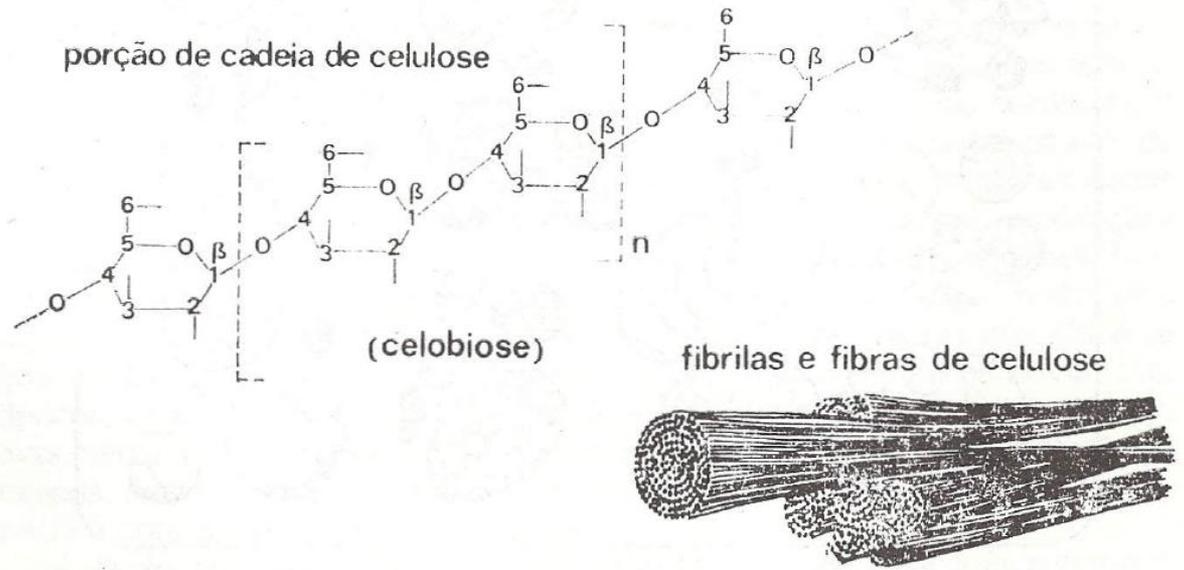
Monómero: β -D-Glucopirranose; ligação: β -1,4

Função: estrutural

A celulose é provavelmente, depois da água, o composto mais abundante nas plantas. É um polímero não ramificado, de grandes dimensões e aparentemente uniforme, formado por unidades de β -D-glucopirranose (na configuração de cadeira), ligadas entre si por ligações glicosídicas do tipo β -1,4. Estimativas sobre o número de unidades de glucose existentes na molécula de celulose indicam valores situados entre 3.000 e 10.000. As moléculas são bastante rígidas e distendidas, formando estruturas semelhantes a fitas. Esta rigidez é provavelmente resultante do arranjo espacial das unidades de glucose, como consequência das ligações β -1,4. Possivelmente, ligações de hidrogénio, envolvendo os átomos de oxigénio dos carbonos 6 e 2 de moléculas adjacentes, também contribuem para tal rigidez.

A celulose entra na constituição das paredes celulares, ocorrendo não na forma de moléculas isoladas, mas sim em feixes de moléculas paralelas em números próximos de 2.000. Estes feixes costumam ser designados por fibrilas (ou microfibrilas), sabendo-se que eles se agrupam por seu turno em conjuntos de cerca de 400 elementos, dando assim origem às fibras (ou macrofibrilas). Dentro das microfibrilas existem regiões em que as moléculas de celulose se apresentam altamente ordenadas em conjuntos de estrutura cristalina (designados por micelas) e regiões de menor regularidade constituindo zonas amorfas. A separação entre estas duas regiões não é bem marcada, pensando-se que as microfibrilas possuam um núcleo cristalino, envolvido e interrompido de onde em onde, por zonas amorfas. Tem sido sugerido que as zonas amorfas resultam da presença de água que impede a cristalização da celulose. Admite-se que as moléculas de celulose tenham nas micelas uma disposição antiparalela e sejam mantidas em conjunto pela acção de forças de Van der Waals, além de ligações hidrogénio.

Representação de porção de uma cadeia de celulose e dos complexos moleculares designados por fibrilas e fibras.



Plants have rigid cell walls that, in order to maintain their shapes, must be able to withstand osmotic pressure differences between the extracellular and intracellular spaces of up to 20 atm. In large plants, such as trees, the cell walls also have a load-bearing function.

Cellulose, the primary structural component of plant cell walls, accounts for over half of the carbon in the biosphere: $\sim 10^{15}$ kg of cellulose are estimated to be synthesized and degraded annually. Although cellulose is predominantly of vegetable origin, it also occurs in the stiff outer mantles of marine invertebrates known as tunicates urochordates.

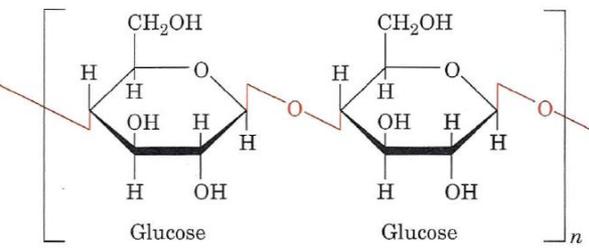
The primary structure of cellulose was determined through methylation analysis. Cellulose is a linear polymer of up to 15,000 D-glucose residues (a glucan) linked by $\beta(1\rightarrow4)$ glycosidic bonds. As is generally true of large polysaccharides, it has no defined size since, in contrast to proteins and nucleic acids, there is no genetically determined template that directs its synthesis.

X-Ray studies of cellulose fibers led Anatole Sarko to tentatively propose its structure. This highly cohesive, hydrogen bonded structure gives cellulose fibers exceptional strength and makes them water insoluble despite their hydrophilicity.

In plant cell walls, the cellulose fibers are embedded in and cross-linked by a matrix of several polysaccharides that are composed of glucose as well as other monosaccharides.

In wood, this cementing matrix also contains a large proportion of lignin, a plasticlike phenolic polymer. One has only to watch a tall tree in a high wind to realize the enormous strength of plant cell walls. In engineering terms, they are "composite materials," as is concrete reinforced by steel rods. Composite materials can withstand large stresses because the matrix evenly distributes the stresses among the reinforcing elements.

Although vertebrates themselves do not possess an enzyme capable of hydrolyzing the $\beta(1\rightarrow4)$ linkages of cellulose, the digestive tracts of herbivores contain symbiotic microorganisms that secrete a series of enzymes, collectively known as **cellulase**, that do so. The same is true of termites. Nevertheless, the degradation of cellulose is a slow process because its tightly packed and hydrogen bonded glucan chains are not easily accessible to cellulase and do not separate readily even after many of their glycosidic bonds have been hydrolyzed. The digestion of fibrous plants such as grass by herbivores is therefore a more complex and time-consuming process than is the digestion of meat by carnivores (cows, e.g., have multichambered stomachs and must chew their cud). Similarly, the decay of dead plants by fungi, bacteria, and other organisms, and the consumption of wooden houses by termites, often takes years.

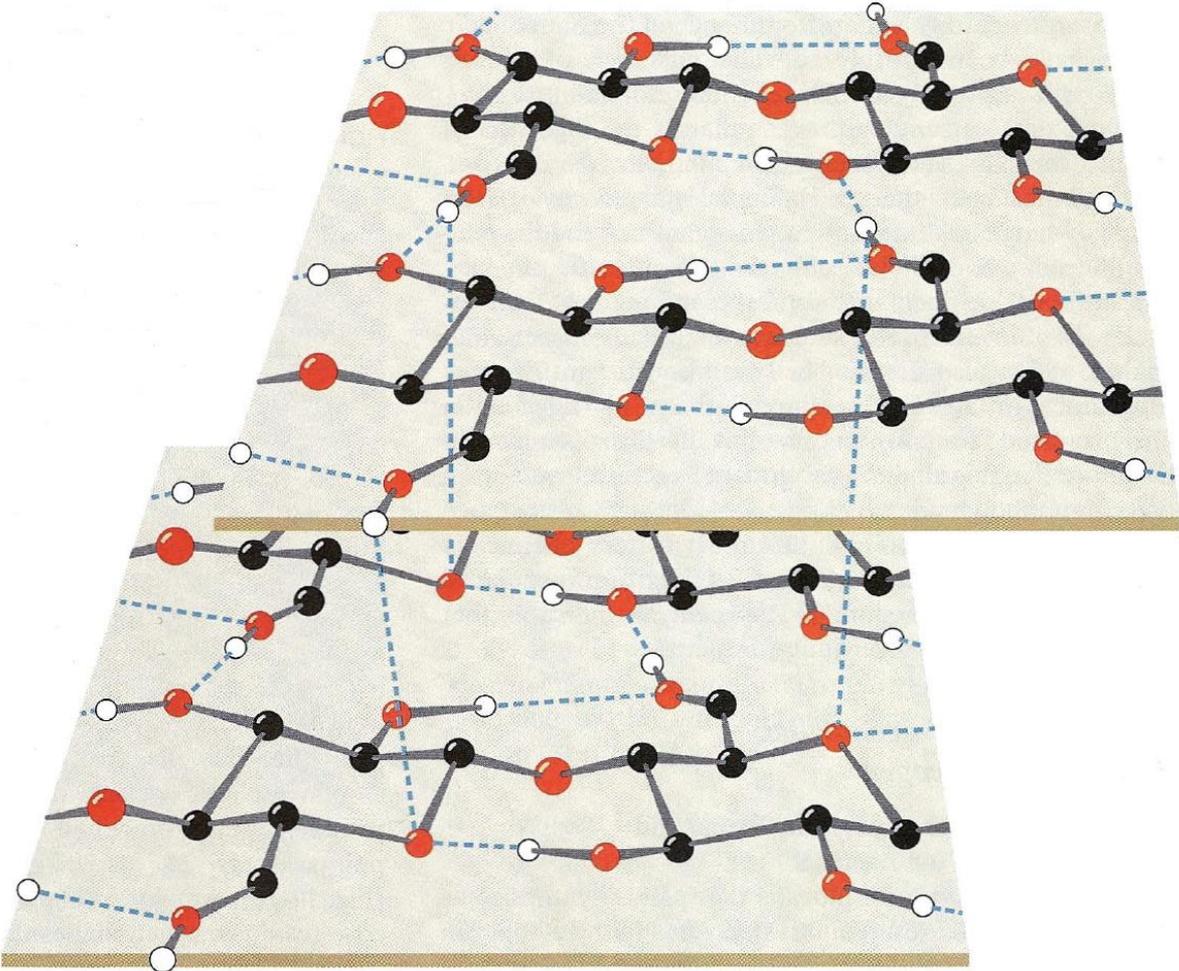


Cellulose

Electron micrograph of the cellulose fibers in the cell wall of the alga *Chaetomorpha melagonium*. Note that the cell wall consists of layers of parallel fibers.



The primary structure of cellulose. Here n may be several thousand.



Proposed structural model of cellulose. Cellulose fibers consist of ~40 parallel glucan chains arranged in an extended fashion. Each of the $\beta(1\rightarrow4)$ -linked glucose units in a chain is turned over with respect to its preceding residue and is held in this position by intrachain hydrogen bonds (*dashed lines*). The glucan chains line up laterally to form sheets, and these sheets stack vertically such that they are staggered by half the length of a glucose unit. The entire assembly is stabilized by intermolecular hydrogen bonds between glucose units of neighboring chains. Hydrogen atoms not participating in hydrogen bonds have been omitted for clarity.

Dextranas - Bactérias – Homopolissacáridos

Monómero: α -D-Glucopiranosose; ligação predominante: α -1,6

As dextranas são polissacáridos mucilaginosos, fortemente ramificados, produzidos por certas bactérias e formados por unidades de D-glucopiranosose.

Conhecem-se várias dextranas, com massas moleculares entre 30 kDa e 4 MDa, de natureza um tanto diversa consoante a sua origem, sendo no entanto a ligação α -1,6 a predominante. A análise de dextranas produzidas por 96 microrganismos mostrou a seguinte percentagem de ligações glicosídicas: α -1,6 de 50 a 97%, α -1,4 de 0 a 50% e α -1,3 de 0 a 40%.

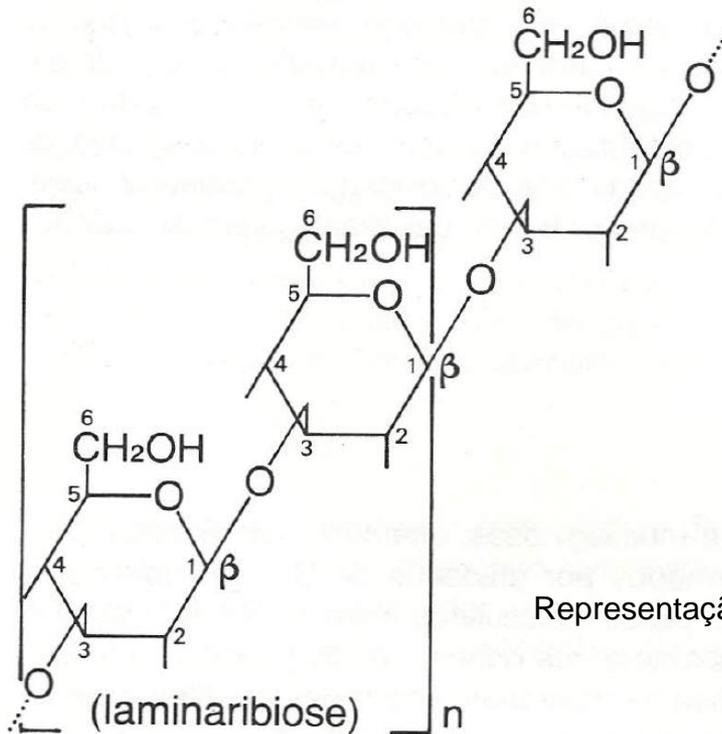
O grau elevado de ramificação destes polissacáridos (em média uma ramificação por cada 5 unidades de glucose) confere-lhes elevada resistência à hidrólise enzimática. A produção de dextranas, na forma de muco filamentoso, pela bactéria *Leuconostoc mesenteroides* em soluções de sacarose, constituiu um problema na indústria dos xaropes, melaços e açúcar. Contudo, as dextranas mostraram-se, por outro lado, de grande utilidade clínica, como substituto do plasma, em transfusões de sangue. Para este fim, as dextranas têm de ser hidrolisadas por forma a atingirem uma massa molecular média de 76 kDa. A sua acção como expansor do plasma é de duração limitada: 72 h após a injeção no organismo, 65 a 70% da dextrana foi eliminada na urina, 4 a 6% foi respirada e o restante ficou retido no retículo endotelial, leucócitos, parênquima do fígado, etc. Os sais sódicos dos ésteres sulfúricos das dextranas são usados como anticoagulantes, com fim idêntico ao da heparina. As dextranas têm ainda utilização industrial, como agentes emulsificadores, espessantes e estabilizadores, como por exemplo, na produção de gelados.

Calose - Plantas – Homopolissacárido

Monómero: β -D-Glucopiranosose; ligação: β -1,3

Função: defesa

A calose dos tubos crivosos foi já isolada e identificada, verificando-se ser um polissacárido linear formado por unidades de D-glucopiranosose e em que as ligações glicosídicas são do tipo β -1,3 (como no dissacárido laminaribiose).



Representação de porção de cadeia de calose

Laminarina - Algas castanhas – Homopolissacárido

Monómero: β -D-Glucopiranosose; ligações: β -1,3 e β -1,6

Função: reserva

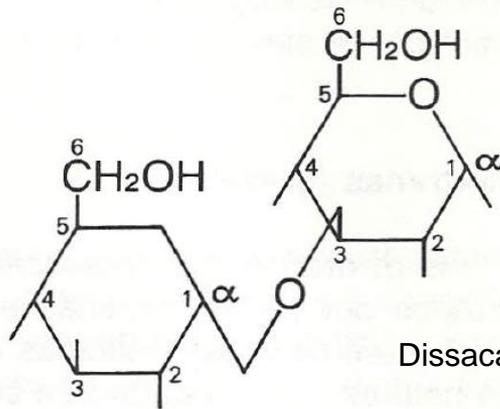
A laminarina, o polissacárido de reserva das algas castanhas (*Laminaria*, *Alaria*, *Fucus*, *Ascophyllum*, etc.), tem uma composição semelhante à calose. As cadeias deste polissacárido contêm, no entanto, uma certa proporção de ligações do tipo β -1,6.

Amido florídeo - Algas vermelhas – Homopolissacárido

Monómero: α -D-Glucopiranosose; ligações: α -1,3, α -1,4 e α -1,6

Função: reserva

Nas algas vermelhas (Rodofíceas), o polissacárido de reserva é uma espécie de amido (amido florídeo) que se distingue do amido das plantas superiores por conter uma quantidade significativa de ligações glicosídicas do tipo α -1,3 (como no dissacárido nigerose), além das usuais ligações do tipo α -1,4 e α -1,6.



Dissacárido nigerose (α -D-glucopiranosilo-1,3-D-glucopiranosose)

Outras glucanas

Muitas outras glucanas têm sido isoladas e identificadas a partir de diversas sementes, algas, líquenes, fungos e bactérias.

Por exemplo, das sementes de cevada e aveia e de vários líquenes tem sido isolado um polissacárido não ramificado, formado por D-glucopiranose e em que metade das ligações glicosídicas são do tipo β -1,4 e a outra metade do tipo β -1,3.

Uma glucana intracelular de *Aspergillus niger* tem estrutura linear, sendo as ligações glicosídicas alternadamente do tipo α -1,4 e α -1,5.

A bactéria produtora de tumores vegetais, *Phytophthora tumefaciens*, produz uma glucana de baixa massa molecular, que tem a peculiaridade de possuir, predominantemente, ligações do tipo α -1,2.

Frutanas: inulinas, fleanas e levanas - Plantas

Monómero: β -D-Fructofuranose

Ligações predominantes: β -2,1, β -2,6 ou β -2,1 e β -2,6, respectivamente

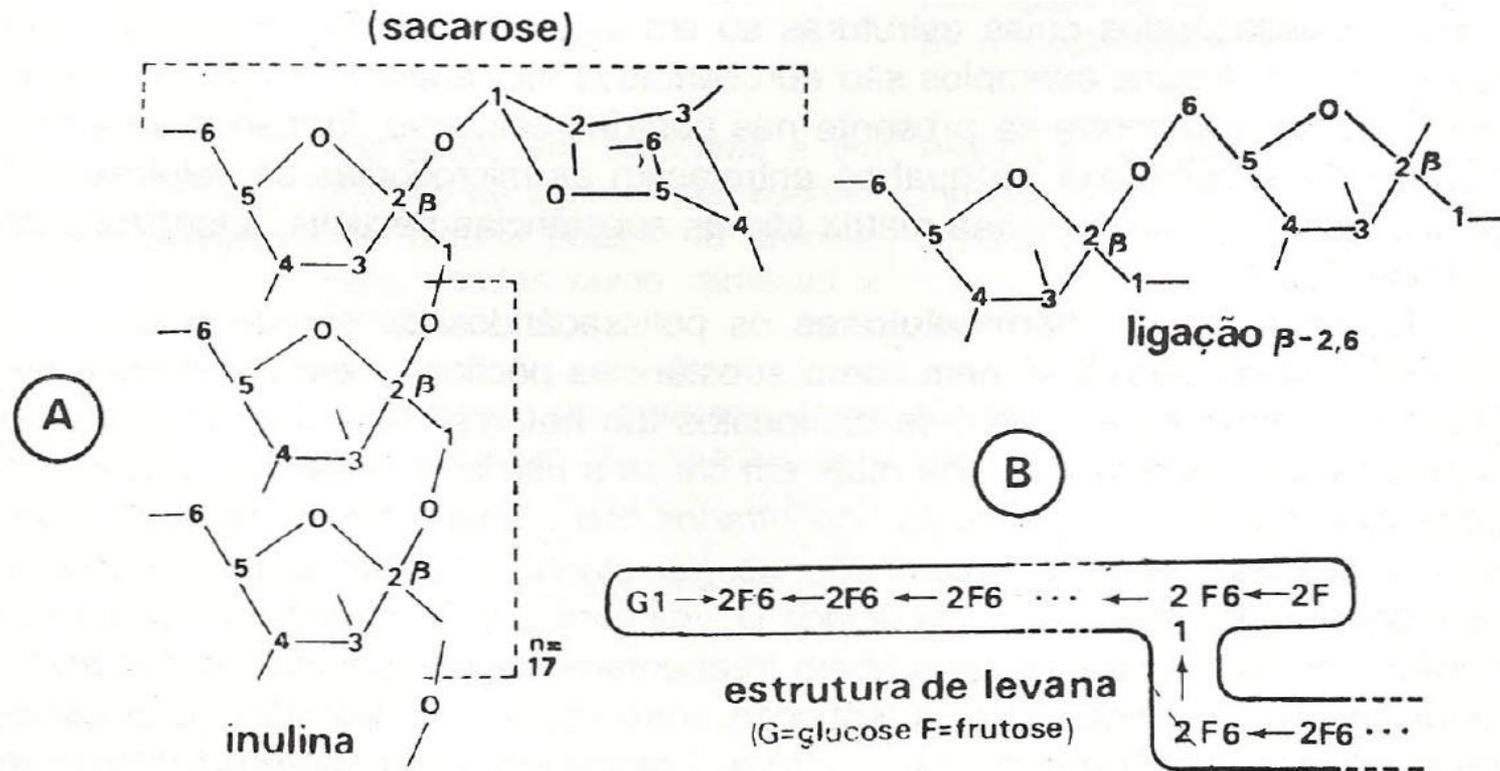
Função: reserva

As frutanas são polímeros de D-frutose, em geral de baixa massa molecular (DP 10 a 35), embora muitas delas também contenham pequenas quantidades de D-glucose. Têm uma grande distribuição no reino vegetal, desempenhando funções de reserva. São particularmente comuns nas plantas das famílias das gramíneas e das compostas. A estrutura destes polissacáridos não é bem conhecida, embora se admita que a maioria das frutanas tenha moléculas ramificadas.

O grupo das frutanas é geralmente dividido em dois subgrupos, conforme a ligação glicosídica predominante seja do tipo β -2,1 ou β -2,6.

As frutanas em que a ligação glicosídica é predominantemente a β -2,1 são globalmente conhecidas pela designação de **inulinas**. As inulinas são polissacáridos lineares formados, em geral, por 25 a 35 unidades de D-frutose e por uma unidade de D-glucose na extremidade da cadeia, o que sugere serem elas sintetizadas por adições sucessivas de unidades de D-frutose a uma molécula inicial de sacarose. As inulinas constituem importantes reservas nos órgãos subterrâneos de dália, taraxaco, lírio, chicória, topinambo e espargo, por exemplo.

Frutanas em que a ligação glicosídica é predominantemente do tipo β -2,6 ocorrem com abundância em raízes de *Phleum pratense*, pelo que têm recebido a designação genérica de **fleanas**, embora se encontrem em muitas outras gramíneas (*Poa*, *Secale*, etc.). Nos microrganismos, particularmente em bactérias dos géneros *Bacillus*, *Xanthomonas*, *Pseudomonas* e *Aerobacter*, existem frutanas mucilaginosas, fortemente ramificadas, em que além da ligação glicosídica predominante, β -2,6, também surge a β -2,1. Estas frutanas são genericamente designadas por **levanas**.



A) Representação da molécula de uma inulina; B) Representação da estrutura de uma levana e da ligação glicosídica β -2,6.

Mananas – Leveduras e plantas – Homopolissacáridos

Funções: estrutural e reserva

Um importante polissacárido estrutural das leveduras é uma manana, formada por D-manopirranose, em que as ligações glicosídicas predominantes são 1-2, 1-6 e 1-3 (na razão de cerca de 3:2:1). Esta manana encontra-se na parede celular, em associação com glucanas, quitina e proteínas, sendo, no entanto, um dos principais constituintes. Na levedura do pão atinge o teor de 16% (m/m) do peso seco total das células. Mananas são produzidas por muitos outros microrganismos, apresentando graus de complexidade variável com os seres que as produzem. Uma levedura, *Hansenula holstii*, produz uma goma que é uma manana fosfatada.

As plantas também produzem mananas. Uma das melhor conhecidas é designada por «marfim vegetal», que pela sua dureza é utilizada na confecção de botões.

Xilanas - Bactérias – Homopolissacáridos

Monómero: β -D-Xilopirranose; ligação predominante: β -1,4

Função: estrutural

As xilanas são as pentosanas mais abundantes, tendo uma distribuição generalizada como componentes da matriz das paredes celulares das plantas. As palhas dos cereais e o cerne de muitas madeiras contêm xilanas, que podem atingir até 25% do seu peso.

As xilanas são polissacáridos de pequenas dimensões (DP 40 a 200), formados principalmente por D-xilopirranose em ligação glicosídica do tipo β -1,4.

A maioria das xilanas estudadas são moléculas lineares ou então contêm ramificações formadas por uma única unidade de açúcar.

As xilanas podem conter um certo número de outros monossacáridos (geralmente localizados no fim da cadeia, ou formando as ramificações), tais como a L-arabinose e o ácido D-glucurónico. O teor de L-arabinose pode, em certos casos, justificar a designação de araboxilanas para esses polissacáridos.

Polissacáridos vegetais mal conhecidos

Hemiceluloses – Plantas

Função: estrutural

Para além dos já referidos, as plantas contêm uma grande diversidade de outros polissacáridos cujas estruturas só em alguns casos foram parcialmente identificadas. Alguns exemplos são as galactanas, as galactomananas, as glucomananas, as arabanas e as arabogalactanas.

A maioria destes polissacáridos encontra-se presente nas paredes celulares, formando uma matriz amorfa e complexa, na qual se entrelaçam as microfibrilas de celulose. Os principais constituintes dessa matriz são as substâncias pécticas, a lenhina e as hemiceluloses.

Designam-se por **hemiceluloses** os polissacáridos da parede celular que não se podem classificar nem como substâncias pécticas, nem como celulose.

Nas hemiceluloses agrupam-se compostos tão heterogéneos e arbitrariamente definidos que cada vez se põe mais em causa a utilidade de tal designação.

Os polissacáridos mais usualmente encontrados nas preparações de hemiceluloses são as xilanas, mananas, glucomananas, galactanas, e arabanas. A L-ramnose (6-desoxi-L-manose) e os ácidos D-glucónico e D-galacturónico (constituintes das pectinas) entram também frequentemente na constituição das hemiceluloses, o que mostra ser a distinção entre estas e as substâncias pécticas mais de natureza física do que química. Com efeito, essa diferença baseia-se fundamentalmente na solubilidade, a qual depende do grau de metilação, da polimerização cruzada e da predominância de certos açúcares. Ao contrário das substâncias pécticas, solúveis na água, as hemiceluloses só se solubilizam em álcalis diluídos.

Poliurónidos e substâncias pécticas – Plantas

Função: essencialmente estrutural

As plantas contêm, ainda, nas suas paredes celulares, um certo número de polissacáridos que têm como principal unidade básica constituinte um ácido urónico, pelo que se designam por poliurónidos.

Os poliurónidos mais importantes são as **substâncias pécticas**, as quais são constituídas principalmente pelo ácido **D**-galacturónico em ligação glicosídica do tipo α -1,4.

As paredes celulares das algas castanhas contêm um polimanurónido, o **ácido algínico**, formado por unidades de ácido **D**-manurónico em ligação do tipo β -1,4.

Ácidos urónicos também entram na constituição dos complexos polímeros que formam as paredes celulares das bactérias.

É usual considerar três classes principais de substâncias pécticas: os **ácidos pécticos**, os **ácidos pectínicos** e a **protopectina**.

O **ácido péctico** é o composto mais simples do grupo sendo, quando puro, um polissacárido não ramificado formado por unidades de ácido **D**-galacturónico (ligações α -1,4) na forma de δ -lactona em configuração de «cadeira». A maioria dos ácidos pécticos contêm cerca de 100 unidades de ácido **D**-galacturónico, mas podem conter até um mínimo de 5 unidades (que ainda lhe conferem propriedades coloidais). Embora as suas moléculas sejam lineares, parece apresentarem uma estrutura secundária de configuração desconhecida. O ácido péctico é solúvel na água, existindo no entanto na forma insolúvel de sais de Ca e Mg, a formar a lâmina média das paredes celulares.

Os ácidos pectínicos são ácidos pécticos em que houve esterificação de alguns dos radicais carboxílicos livres, com metanol. Os ácidos pectínicos e os pectinatos que formam géis com açúcares, em meio ácido, são designados genericamente por **pectinas**.

Os ácidos pectínicos têm entre 100 e 200 unidades constituintes, possivelmente dispostas de forma semelhante às que formam os ácidos pécticos. O seu grau de metilação é difícil de determinar, uma vez que as ligações éster se quebram facilmente durante o processo de extracção. A metilação afecta a estabilidade e a solubilidade do polímero. Assim, enquanto os ácidos pécticos são relativamente estáveis, os ácidos pectínicos despolimerizam-se facilmente em condições alcalinas, neutras ou mesmo ligeiramente ácidas. A solubilidade aumenta com o grau de metilação e diminui à medida que a massa molecular aumenta. Tanto os ácidos pécticos como os pectínicos formam soluções coloidais. As partículas coloidais destes últimos são carregadas negativamente.

Protopectina é o termo geral usado para referir as substâncias pécticas insolúveis que, por hidrólise suave, originam ácidos pectínicos. A protopectina tem massa molecular superior ao das substâncias pécticas acabadas de referir e é caracterizada pela facilidade com que se decompõe, o que torna difícil estudar a sua estrutura.

Dois hipóteses têm sido apresentadas quanto à natureza da protopectina:

Uma é a de que a protopectina seja uma combinação de ácidos pectínicos com celulose, mantida por ligações covalentes.

A segunda hipótese sugere que a protopectina seja um conjunto de cadeias de ácidos pectínicos ligadas umas às outras possivelmente com a participação de átomos de cálcio.

Tentativas mais recentes de purificar estes polissacáridos, usando processos de extracção mais suaves, têm constantemente levado à obtenção de materiais não homogéneos que normalmente contêm, além do ácido D-galacturónico, L-arabinose e D-galactose, podendo estar ainda presentes ramnose, fucose, glucose e xilose.

As substâncias pécticas são de distribuição generalizada nas paredes celulares das plantas, formando em geral menos de 5% (m/m) do seu peso. No entanto, os frutos (por exemplo dos citrinos e as maçãs) são bastante ricos em substâncias pécticas, sendo importantes fontes para a obtenção comercial destes compostos.

O interesse comercial das substâncias pécticas resulta das suas propriedades gelificantes.

Gomas (ou mucilagens) vegetais - Plantas

São definidas como substâncias que, quando dispersas em água, intumescem para formar géis, dispersões pegajosas ou soluções viscosas - neste último caso, são geralmente designadas por mucilagens. Uma vez que um mesmo composto, englobável neste grupo, pode exibir propriedades pegajosas ou viscosas segundo o seu grau de hidratação, ou o valor do pH, do meio em que se encontra, não parece ter significado estabelecer distinção entre os termos goma e mucilagem.

A relação entre a estrutura molecular e as propriedades das gomas não está perfeitamente esclarecida, nem as suas estruturas foram perfeitamente elucidadas.

As gomas são, em geral, moléculas grandes, abertas e flexíveis, em que as forças secundárias que mantêm as suas estruturas (tais como ligações de hidrogénio e forças dipolares) são fornecidas pelas moléculas de água. A maioria das gomas vegetais são polissacáridos, exceptuando-se as resinas (de natureza terpénica). Muitos dos polissacáridos que constituem as gomas são heteropolissacáridos fortemente ramificados, possuindo estruturas das mais complexas que se conhecem entre os hidratos de carbono. Tal complexidade não é, porém, uma característica essencial das gomas, já que, por exemplo, as «gomas da cevada» são glucanas não ramificadas (com ligações dos tipos β -1,4 e β -1,3).

Estabeleceram-se três classes principais de gomas vegetais, de natureza polissacarídica:

A) Polissacáridos acídicos cuja acidez é devida aos ácidos glucurónico ou galacturónico. Formam-se gomas deste tipo, em geral, quando certos órgãos da planta são danificados, aparecendo uma exsudação que, após endurecimento, toma aspecto vitroso. Um exemplo bastante conhecido deste tipo de gomas é a **goma arábica**, exsudada por certas espécies do género *Acacia*. A goma arábica pode servir de exemplo da complexidade estrutural destes polissacáridos.

B) **Polissacáridos acídicos cuja acidez é devida a grupos sulfato.** Este tipo de gomas não tem sido encontrado em plantas superiores, mas ocorre em grandes quantidades nas algas. São exemplos o **ágar** produzido por espécies do género *Gelidium* e a **carragenina** produzida por *Chondrus crispus*. Estes compostos têm importância comercial nos ramos da farmacêutica, dos cosméticos, da alimentação, etc.

O ágar consiste, essencialmente, no sal de cálcio do éster sulfúrico de uma galactana (formada por D- e L-galactose), de estrutura mal conhecida, em que as ligações glicosídicas predominantes são 1→3 e 1→4 (na proporção de cerca de 9:1); contém um grupo sulfato por cada 53 resíduos de galactose.

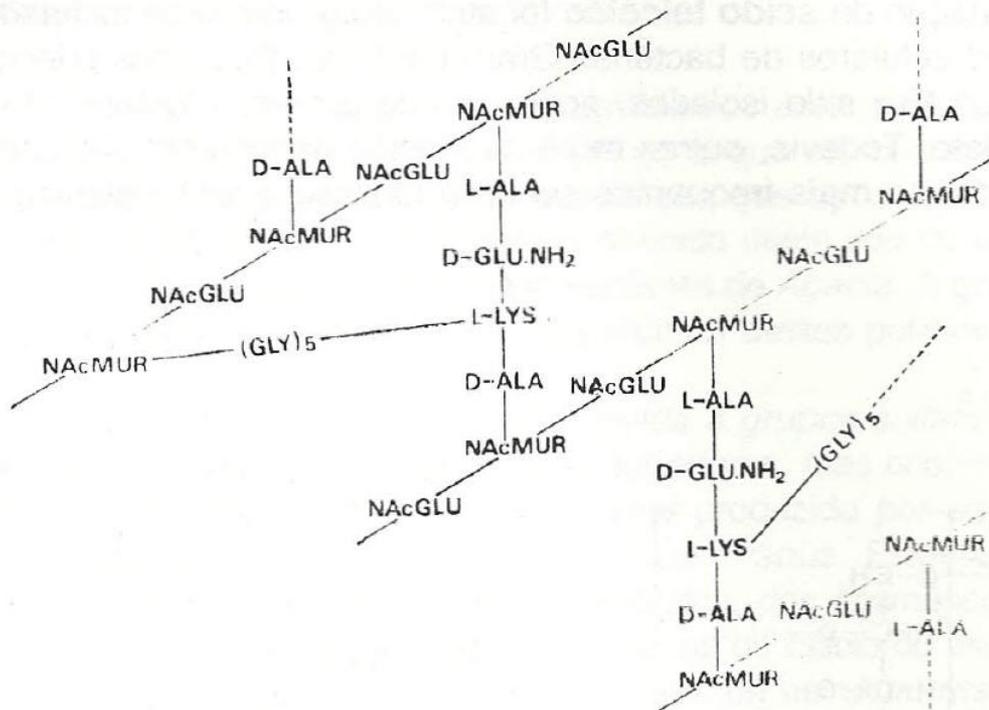
A carragenina é formada, pelo menos, por 5 polissacáridos diferentes, todos constituídos, essencialmente, por galactose e pelo éster sulfúrico deste açúcar.

Os vários polissacáridos constituintes da carragenina apresentam grau diferente de sulfatação.

C) **Polissacáridos neutros.** Estas gomas são geralmente glucomananas ou galactomananas. São mais frequentemente encontradas em sementes.

Na figura anterior indicam-se as estruturas típicas de ácidos teicóicos do ribitol e do glicerol. As ligações fosfo-diéster de polimerização ocorrem sempre entre as extremidades das moléculas dos açúcares-álcoois. Os ácidos teicóicos de glicerol são os de maior difusão, sendo também estes, exclusivamente, os que ocorrem na membrana plásmica.

As **peptidoglicanas**, ou **mureínas**, são os polímeros responsáveis pela manutenção da forma das bactérias, com excepção de algumas bactérias marinhas onde não foram detectadas. São polímeros que se desenvolvem em duas direcções, sendo formados por cadeias polissacarídicas, ligadas entre si (polimerização cruzada) por cadeias peptídicas. A composição destas últimas, e o seu grau de complexidade, são bastante variáveis de espécie para espécie, sendo mesmo utilizados como características sistemáticas; contêm, frequentemente, **D** e **L**-alanina, ácido **D**-glutâmico e **L**-lisina ou ácido α,ϵ -diaminopimélico. Pelo contrário, as cadeias polissacarídicas têm composição surpreendentemente constante, para as diferentes espécies, sendo formadas por *N*-acetilglucosamina e ácido *N*-acetilmurâmico, alternando e em ligação β -1,4. As peptidoglicanas encontram-se ligadas, covalentemente, a uma lipoproteína da parede, a ácidos teicóicos e a outros polissacáridos.

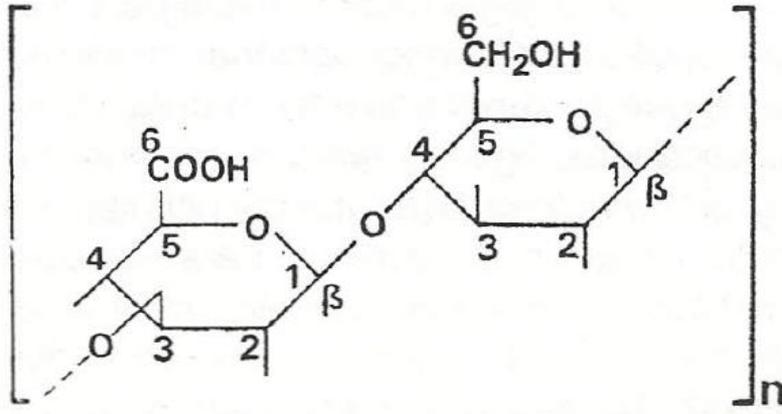


Representação da estrutura da peptidoglicana de *Staphylococcus aureus*.

NAcGLU = acetilglucosamina;

NAcMUR = ácido *N*-acetilmurâmico

Os **polissacáridos capsulares** são, em geral, moléculas lineares ou pouco ramificadas. Por exemplo, têm sido detectadas dextranas, dextrans, levanas e mesmo celulose (no *Acetobacter xylinum*), a formar as cápsulas bacterianas. Todavia, parece ser muito frequente a presença de ácidos urónicos nos polissacáridos capsulares. Assim sucede em *Escherichia coli*, *Klebsiella* e *Aerobacter*, *Streptococcus pneumoniae* e *Bacillus circuitens*. Só em alguns casos foi feito um estudo pormenorizado dos constituintes capsulares. Isso sucedeu, por exemplo, devido à sua importância médica, com o *Streptococcus pneumoniae*, tendo-se isolado mais de trinta polissacáridos capsulares diferentes, específicos para as diferentes estirpes. Um destes polissacáridos (do pneumococo tipo 111) é de natureza linear e formado por D-glucose e ácido D-glucurónico, ligados alternadamente como se indica na figura seguinte.



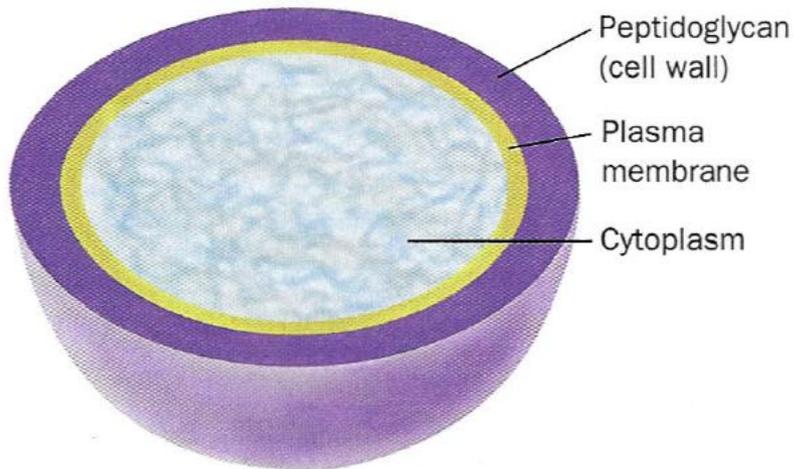
Unidade básica constituinte de um polissacárido capsular de Pneumococo do tipo III.

Bacterial Cell Walls

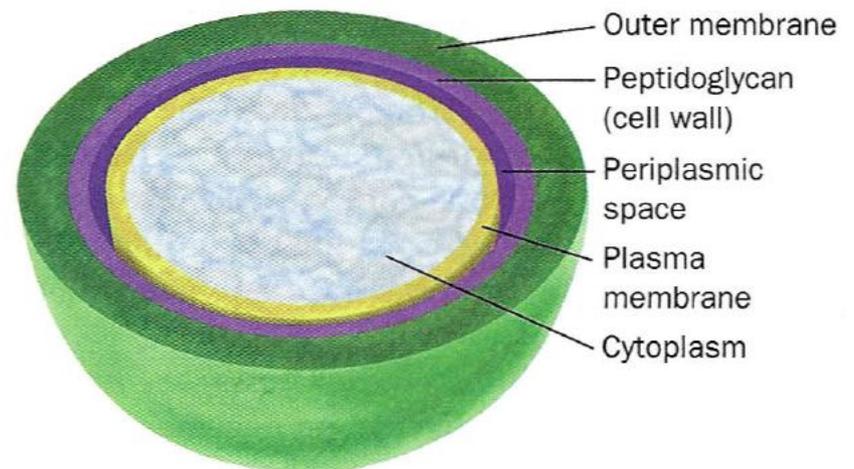
Bacteria are surrounded by rigid cell walls that give them their characteristic shapes and permit them to live in hypotonic (less than intracellular salt concentration) environments that would otherwise cause them to swell osmotically until their plasma (cell) membranes lysed (burst). Bacterial cell walls are of considerable medical significance because they are responsible for bacterial virulence (disease-evoking power). In fact, the symptoms of many bacterial diseases can be elicited in animals merely by the injection of bacterial cell walls. Furthermore, the characteristic antigens (immunological markers) of bacteria are components of their cell walls, so that injection of bacterial cell wall preparations into an animal often invokes its immunity against these bacteria.

Bacteria are classified as gram-positive or gram-negative depending on whether or not they take up gram stain. Gram-positive bacteria have a thick ($\sim 250 \text{ \AA}$) cell wall surrounding their plasma membrane, whereas gram-negative bacteria have a thin ($\sim 30 \text{ \AA}$) cell wall covered by a complex outer membrane.

(a) Gram-positive bacteria



(b) Gram-negative bacteria

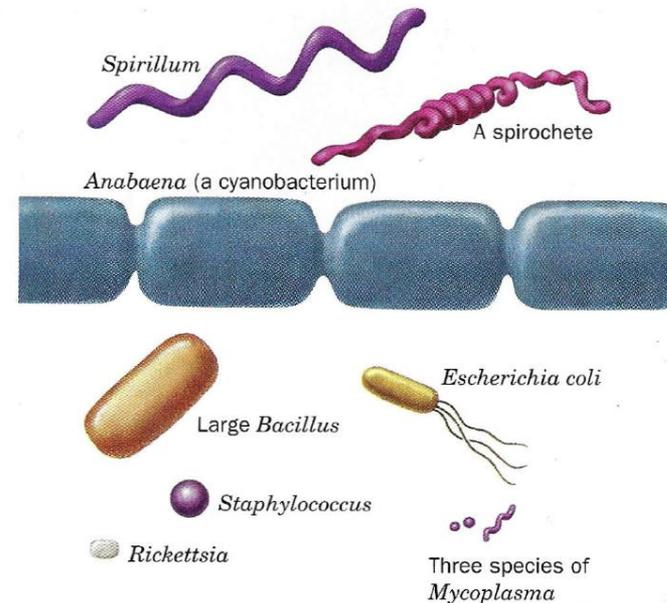


Schematic diagram comparing the cell envelopes of (a) gram-positive bacteria and (b) gram-negative bacteria.

Prokaryotic Classification: Gram-positive and gram-negative bacteria

In the most widely used prokaryotic classification scheme, the prokaryotae (also known as monera) have two divisions: the cyanobacteria and the bacteria. The latter are further subdivided into 19 parts based on their various distinguishing characteristics, most notably cell structure, metabolic behavior and staining properties.

A simpler classification scheme, which is based on wall properties, distinguishes three major type prokaryotes: the mycoplasmas, the gram-positive bacteria and the gram-negative bacteria. Mycoplasmas lack the rigid cell wall of other prokaryotes. They are the smallest of all living cells (as small as 0.12 μm in diameter) and possess ~20% of the DNA of an *E. coli*. Presumably this quantity of genetic information approaches the minimum amount necessary to specify the essential metabolic machinery required for cellular life. Gram-positive and gram-negative bacteria are distinguished according to whether or not they take up gram stain (a procedure developed in 1884 by Christian Gram in which heat-fixed cells are successively treated with the dye crystal violet and iodine and then destained with either ethanol or acetone). Gram-negative bacteria possess a complex outer membrane that surrounds their cell wall and excludes gram stain, whereas gram-positive bacteria lack such a membrane.



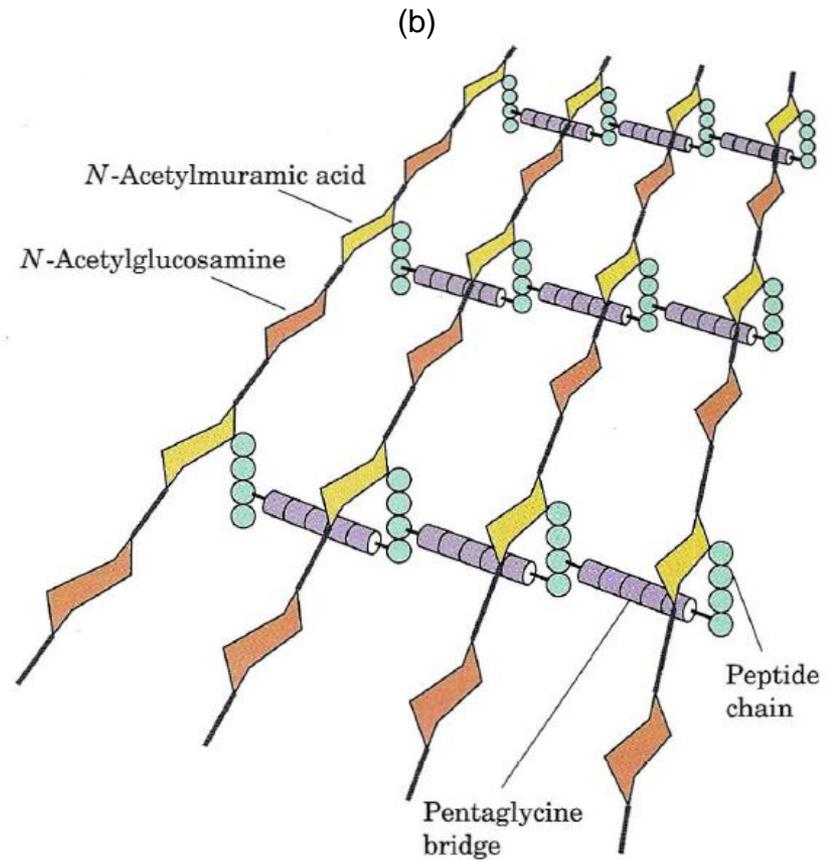
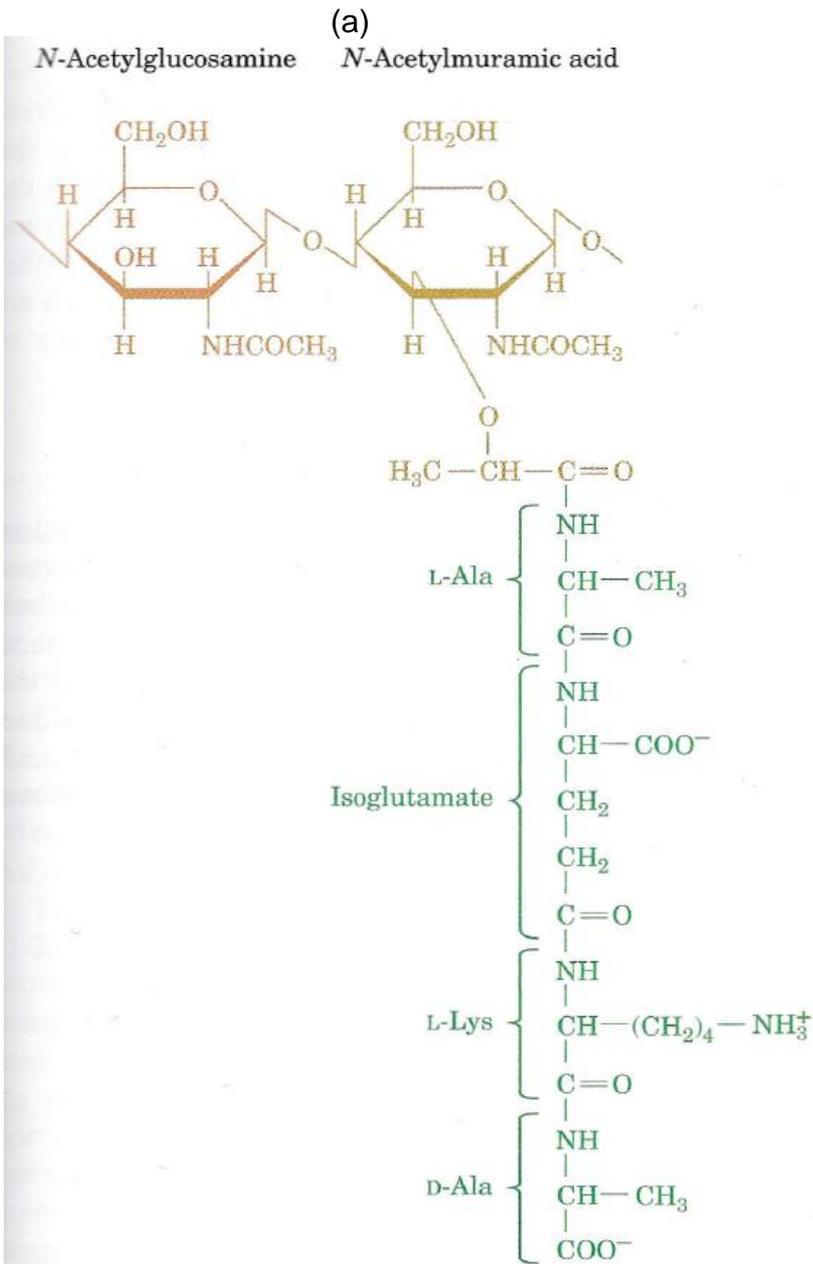
10 μm

Scale drawings of some prokaryotic cells.

a. Bacterial cell walls have a peptidoglycan framework

The cell walls of both gram-positive and gram-negative bacteria consist of covalently linked polysaccharide and polypeptide chains which form a baglike molecule that completely encases the cell. This framework, whose structure elucidated in large part by Jack Strominger, is known a **peptidoglycan or murein** (Latin: *murus* = wall). Its polysaccharide component consists of linear chains of alternating $\beta(1\rightarrow4)$ -linked *N*-acetylglucosamine (NAG) and *N*-acetylmuramic acid (NAM). The NAM's lactic acid residue forms an amide bond with a **D**-amino acid containing tetrapeptide to form the peptidoglycan repeating unit. Neighboring parallel peptidoglycan chains are covalently cross-linked through their tetrapeptide side chains. In the gram-positive bacterium *Staphylococcus aureus*, whose tetrapeptide has the sequence L-Ala-**D**-isoglutamyl-L-Lys-**D**-Ala, this cross-link consists of a pentaglycine chain that extends from the terminal carboxyl group of one tetrapeptide to the ϵ -amino group of the Lys in a neighboring tetrapeptide. The bacterial cell wall consists of several concentric layers of peptidoglycan that are probably cross-linked in the third dimension; gram-positive bacteria have up to 20 such layers.

The **D**-amino acids of peptidoglycans render them resistant to proteases (Recall the stereospecificity of enzyme active sites). However, lysozyme, an enzyme which is present in tears, mucus and other vertebrate body secretions, as well as in egg whites, catalyzes the hydrolysis of the $\beta(1\rightarrow4)$ glycosidic linkage between NAM and NAG. Consequently, treatment of gram-positive bacteria with lysozyme degrades their cell walls, which results in their lysis (gram-negative bacteria are resistant to lysozyme degradation). Lysozyme was discovered in 1922 by the British bacteriologist Alexander Fleming after he noticed that a bacterial culture had dissolved where mucus from a sneeze had landed. It was Fleming's hope that lysozyme would be a universal antibiotic but, unfortunately, it is clinically ineffective against pathogenic bacteria.

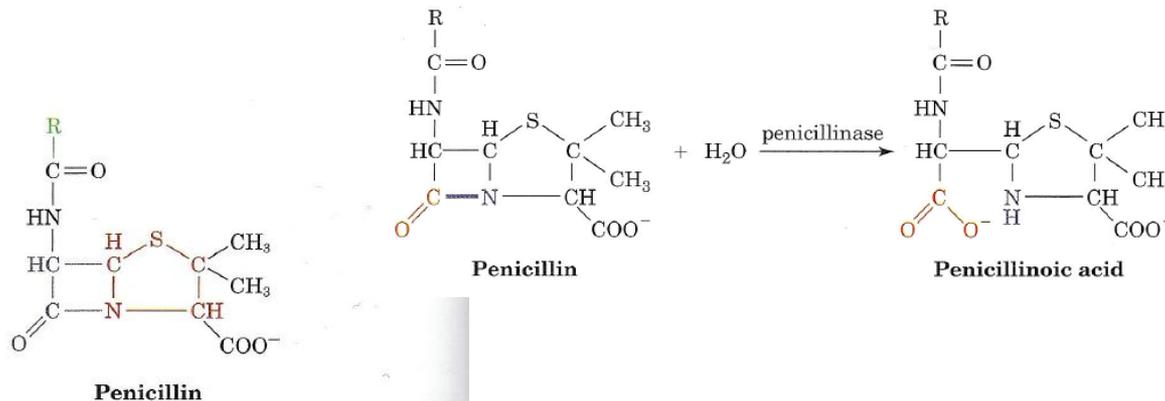


Chemical structure of peptidoglycan. (a) The repeating unit of peptidoglycan is an NAG–NAM disaccharide whose lactyl side chain forms an amide bond with a tetrapeptide. The tetrapeptide of *S. aureus* is shown. The isoglutamate is so designated because it forms an amide link via its γ -carboxyl group. In some species, its α -carboxylate group is replaced by an amide group to form D-isoglutamine and/or the L-Lys residue may have a carboxyl group appended to its C_ϵ to form **diaminopimelic acid**. (b) The *S. aureus* bacterial cell wall peptidoglycan. In other gram-positive bacteria, the Gly₅ connecting bridges shown here may contain different amino acid residues such as Ala or Ser. In gram-negative bacteria, the peptide chains are directly linked via peptide bonds.

b. Penicillin kills bacteria by inhibiting cell wall biosynthesis

In 1928, Fleming noticed that the chance contamination of a bacterial culture plate with the mold *Penicillium notatum* lysed nearby bacteria (a clear demonstration of Pasteur's maxim that chance favors a prepared mind). This was caused by the presence of penicillin, an antibiotic secreted by the mold. Yet the difficulties of isolating and characterizing penicillin, owing to its instability, led to the passage of over 15 years before penicillin was available for routine clinical use. Penicillin specifically binds to and inactivates enzymes that function to cross-link the peptidoglycan strands of bacterial cell walls. Since cell wall expansion also requires the action of enzymes that degrade cell walls, exposure of growing bacteria to penicillin results in their lysis; that is, penicillin disrupts the normal balance between cell wall biosynthesis and degradation. However, since no human enzyme binds penicillin, it is of low human toxicity, a therapeutic necessity.

Most bacteria that are resistant to penicillin secrete penicillinase, which inactivates penicillin by cleaving the amide bond of its β -lactam ring. However, the observation that penicillinase activity varies with the nature of penicillin's R group has prompted the semisynthesis of penicillins, such as ampicillin, which are clinically effective against penicillin-resistant strains of bacteria.



Penicillin

Penicillin

Penicillinoic acid

Enzymatic inactivation of penicillin. Penicillinase inactivates penicillin by catalyzing the hydrolysis of its β -lactam ring to form **penicillinoic acid**.

Structure of penicillin.

Penicillin contains a thiazolidine ring (red) fused to a β -lactam ring (blue). A variable R group is bonded to the β -lactam ring via a peptide link. In benzyl penicillin (penicillin G), one of several naturally occurring derivatives that are clinically effective, R is the benzyl group ($-\text{CH}_2\phi$). In **ampicillin**, a semisynthetic derivative, R is the aminobenzyl group [$-\text{CH}(\text{NH}_2)\phi$].

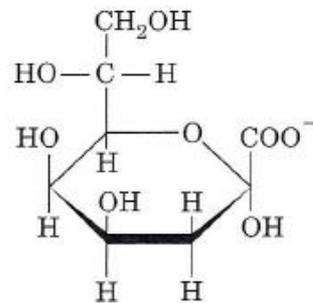
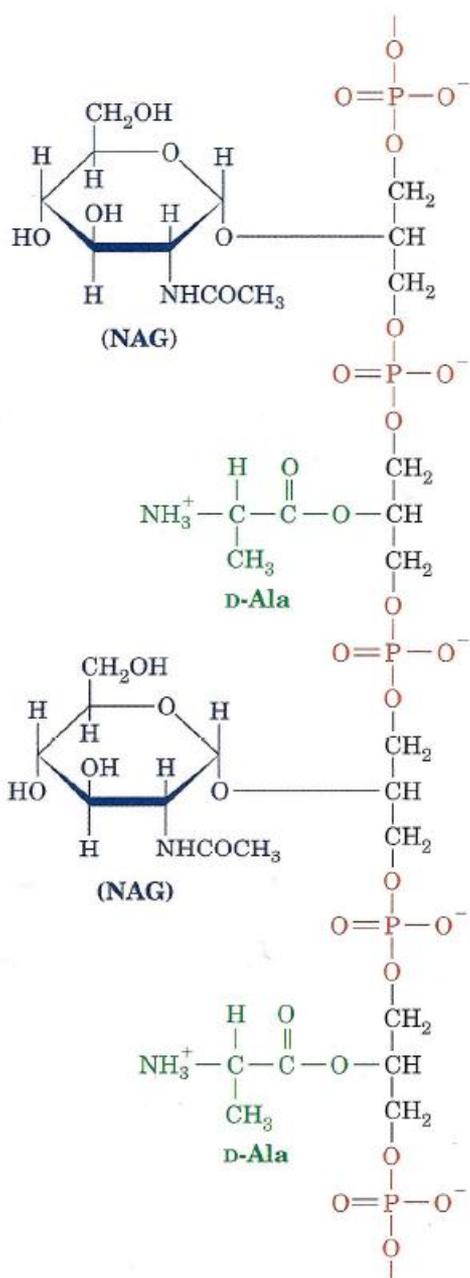
c. Bacterial cell walls are studded with antigenic groups

The surfaces of gram-positive bacteria are covered by teichoic acids (Greek: *teichos* = city walls), which account for up to 50% of the dry weight of their cell walls. Teichoic acids are polymers of glycerol or ribitol linked by phosphodiester bridges. The hydroxyl groups of this sugar-phosphate chain are substituted by D-Ala residues and saccharides such as glucose or NAG. Teichoic acids are anchored to the peptidoglycans via phosphodiester bonds to the C6-OH groups of their NAG residues. They often terminate in lipopolysaccharides (lipids that contain polysaccharides).

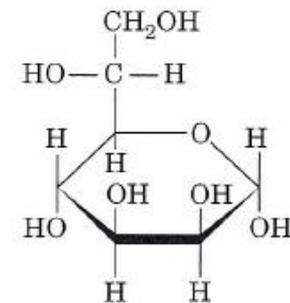
The outer membranes of gram-negative bacteria are composed of complex lipopolysaccharides, proteins and phospholipids that are organized in a complicated manner. The periplasmic space, an aqueous compartment that lies between the plasma membrane and the peptidoglycan cell wall, contains proteins that transport sugars and other nutrients. The outer membrane functions as a barrier to exclude harmful substances (such as gram stain). This accounts for the observation that gram negative bacteria are less affected by lysozyme and penicillin, as well as by other antibiotics, than are gram-positive bacteria.

The outer surfaces of gram-negative bacteria are coated with complex and often unusual polysaccharides known as O-antigens that uniquely mark each bacterial strain. The observation that mutant strains of pathogenic bacteria lacking O-antigens are nonpathogenic suggests that O-antigens participate in the recognition of host cells.

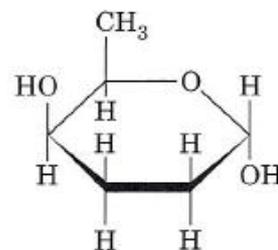
O-Antigens, as their name implies, are also the means by which a host's immunological defense system recognizes invading bacteria as foreign. As part of the ongoing biological warfare between pathogen and host, O-antigens are subject to rapid mutational alteration so as to generate new bacterial strains that the host does not initially recognize (the mutations are in the genes specifying the enzymes that synthesize the O-antigens).



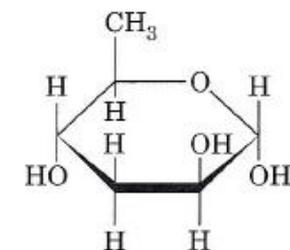
2-Keto-3-deoxyoctanoate (KDO)



L-Glycero-D-mannoheptose



Abequose (Abe)



Tyvelose

Some of the unusual monosaccharides that occur in the O-antigens of gram-negative bacteria. These sugars rarely occur in other organisms.

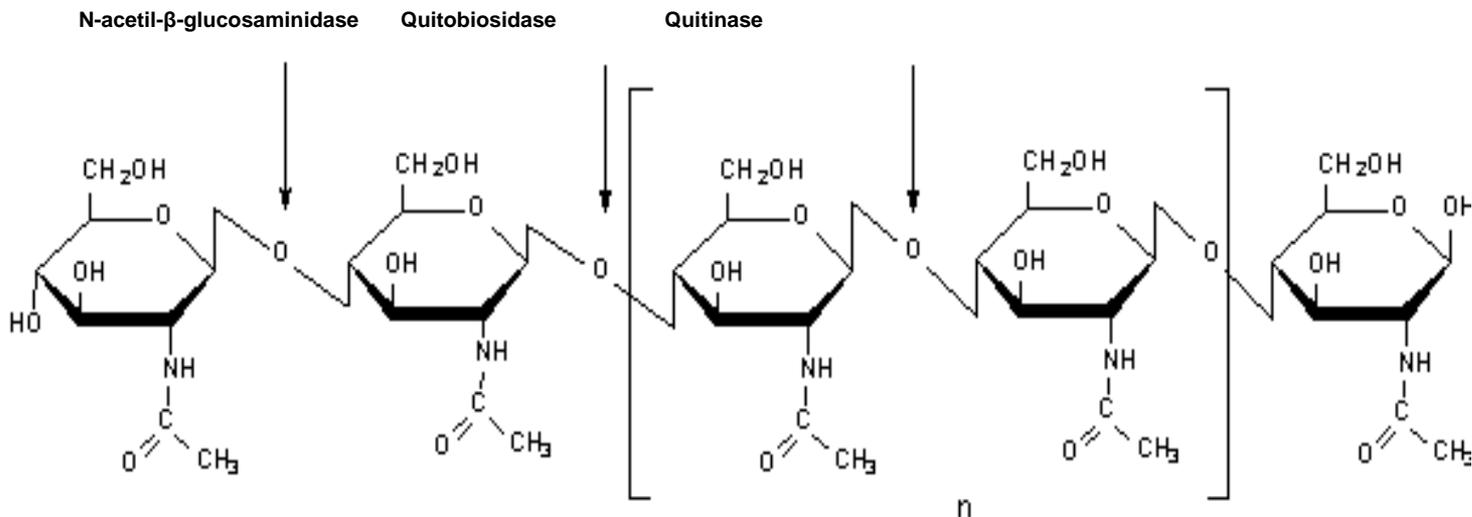
Structure of teichoic acid. A segment of a teichoic acid molecule with a glycerol phosphate backbone that bears alternating residues of D-Ala and NAG.

Quitina - Animais e fungos – Homopolissacárido.

Monómero: N-Acetil-D-glucosamina; ligação: β -1,4
Função: estrutural

A **quitina** é o polissacárido estrutural dos invertebrados, encontrando-se em grande proporção nas carapaças dos crustáceos e nos élitros dos insectos, por exemplo. Encontra-se também nas paredes celulares de fungos e leveduras. É um polímero de *N*-acetil-D-glucosamina, sendo a ligação glicosídica do tipo β -1,4.

In vivo, a quitina encontra-se associada a proteínas e outras substâncias, sendo bastante resistente à hidrólise pelos ácidos. Todavia, os tecidos contêm uma enzima, a quitinase, que a hidrolisa, com formação do dissacárido quitobiose.

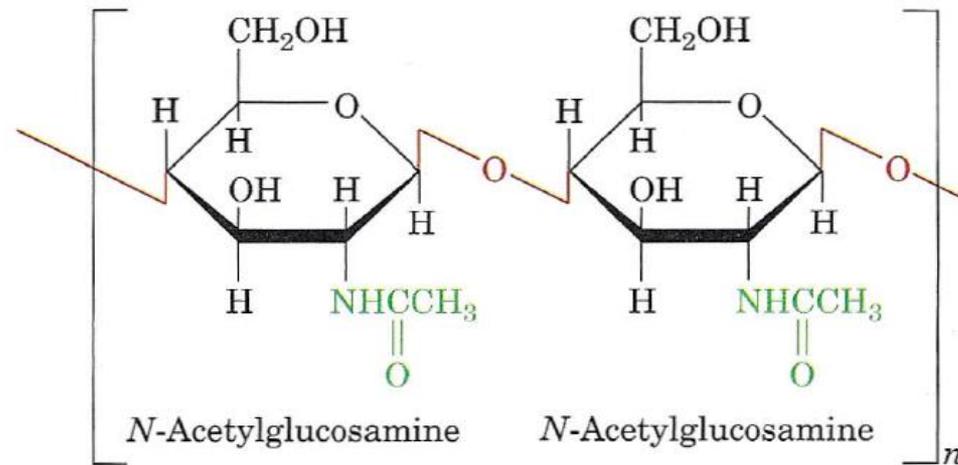


Quitina

Polímero de *N*-acetil-D-glucosamina, em ligação glicosídica do tipo β -1,4.

Chitin is the principal structural component of the exoskeletons of invertebrates such as crustaceans, insects and spiders, and is also a major cell wall constituent of most fungi and many algae. It is estimated that $\sim 10^{14}$ kg of chitin are produced annually, most of it in the oceans, and therefore that it is almost as abundant as is cellulose.

Chitin is a homopolymer of $\beta(1\rightarrow4)$ -linked *N*-acetyl-D-glucosamine residues. It differs chemically from cellulose only in that each C2-OH group is replaced by an acetamido function. X-Ray analysis indicates that chitin and cellulose have similar structures.



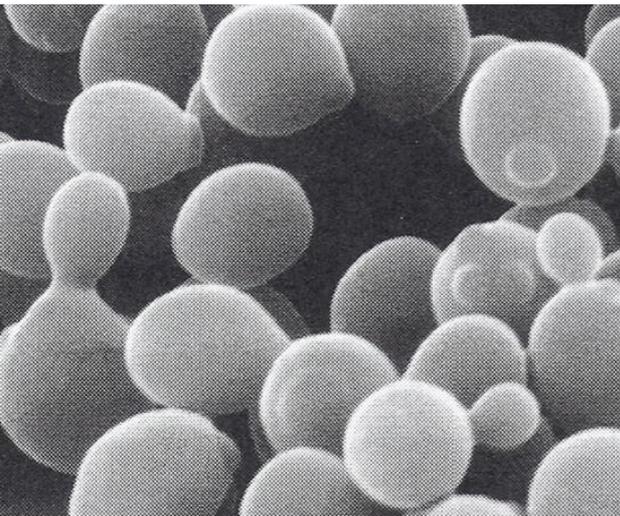
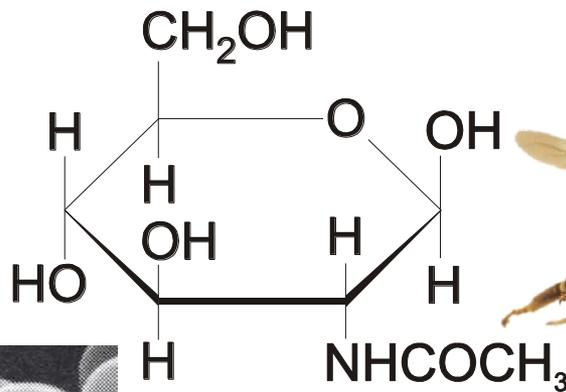
Chitin

Structure of chitin. Chitin is $\beta(1\rightarrow4)$ -linked homopolymer of *N*-acetyl-D-glucosamine.

CHITIN

Chitin is a polysaccharide forming the exoskeletons of many invertebrates. It is a polymer of N-acetyl-D-glucosamine in β 1 to 4 glycosidic linkage. It is the major element in the exoskeleton of insects and crustacea, where it affords protection and support.

It is a major component of fungal cell walls.



Mucopolissacáridos ou glicosaminoglicanas - Animais

Os **mucopolissacáridos ou glicosaminoglicanas** são polissacáridos estruturais dos animais superiores. Estes compostos têm, em geral, uma massa molecular elevada (que pode atingir os 5 MDa), sendo as unidades básicas que os constituem, principalmente, aminoaçúcares e ácidos urónicos. São mais ou menos ácidos, não só como consequência da presença dos ácidos urónicos, mas ainda devido à existência, em maior ou menor proporção, de radicais acetato e/ou sulfato.

Nos tecidos, os mucopolissacáridos encontram-se conjugados a proteínas (de que são, portanto, grupos prostéticos), originando compostos designados genericamente pelos termos de glicoproteínas, mucoproteínas ou mucinas. Descrevem-se, a seguir, alguns dos principais mucopolissacáridos.

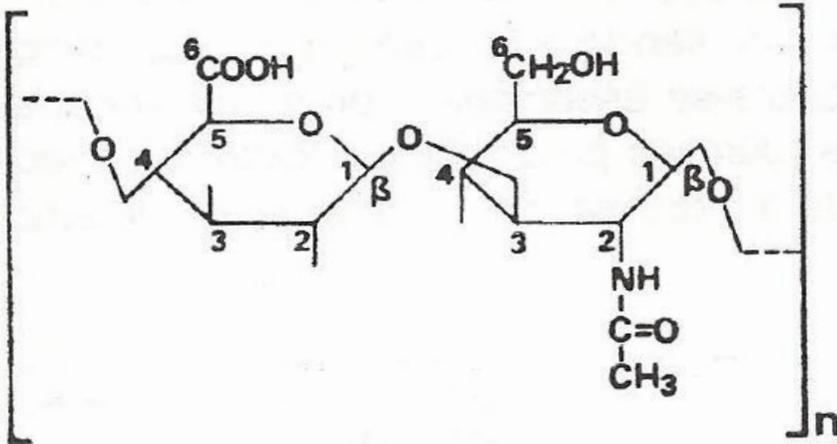
The animal extracellular spaces, particularly those of connective tissues such as cartilage, tendon, skin and blood vessel walls, consist of collagen and elastin fibers embedded in a gel-like matrix known as ground substance.

Ground substance is composed largely of glycosaminoglycans (alternatively, mucopolysaccharides), unbranched polysaccharides of alternating uronic acid and hexosamine residues. Solutions of glycosaminoglycans have a slimy, mucuslike consistency that results from their high viscosity and elasticity and are important for their mechanical properties.

Ácido hialurónico – Animais

Função: amortecedor de choques biológicos e lubrificante

O termo ácido hialurónico é usado, com sentido genérico, para designar os mucopolissacáridos obtidos do humor vítreo do olho, cordão umbelical, cartilagens e líquido sinovial das articulações. A alta viscosidade do líquido sinovial e a sua função de lubrificante biológico, resulta em grande parte do seu teor em ácido hialurónico (cerca de 0,03%). Também parece desempenhar a função de cimento no tecido subcutâneo. Estudos de natureza físico-química indicam que o ácido hialurónico existe na forma de partículas fortemente assimétricas e de elevada massa molecular (de 100 kDa a 4 MDa). É formado por ácido D-glucurónico e *N*-acetil-D-glucosamina, em ligação β -1,3 e β -1,4 sendo o dissacárido, ácido *N*-acetil-hialobiurónico, a unidade básica constituinte.



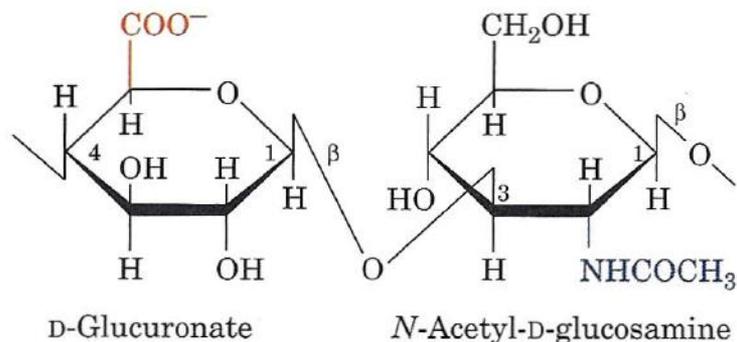
Ácido *N*-acetil-hialobiurónico

Hyaluronic acid (also called hyaluronan) is an important glycosaminoglycan component of ground substance, synovial fluid (the fluid that lubricates the joints), and the vitreous humor of the eye. It also occurs in the capsules surrounding certain, usually pathogenic, bacteria.

Hyaluronic acid molecules are composed of 250 to 25,000 $\beta(1\rightarrow4)$ -linked disaccharide units that consist of D-glucuronic acid and N-acetyl-D-glucosamine linked by $\beta(1\rightarrow3)$ bond. The anionic character of its glucuronic acid residues causes hyaluronic acid to bind cations such as K^+ , Na^+ , and Ca^{2+} tightly. X-Ray fiber analysis indicates that Ca^{2+} hyaluronate forms an extended left-handed single-stranded helix with three disaccharide units per turn.

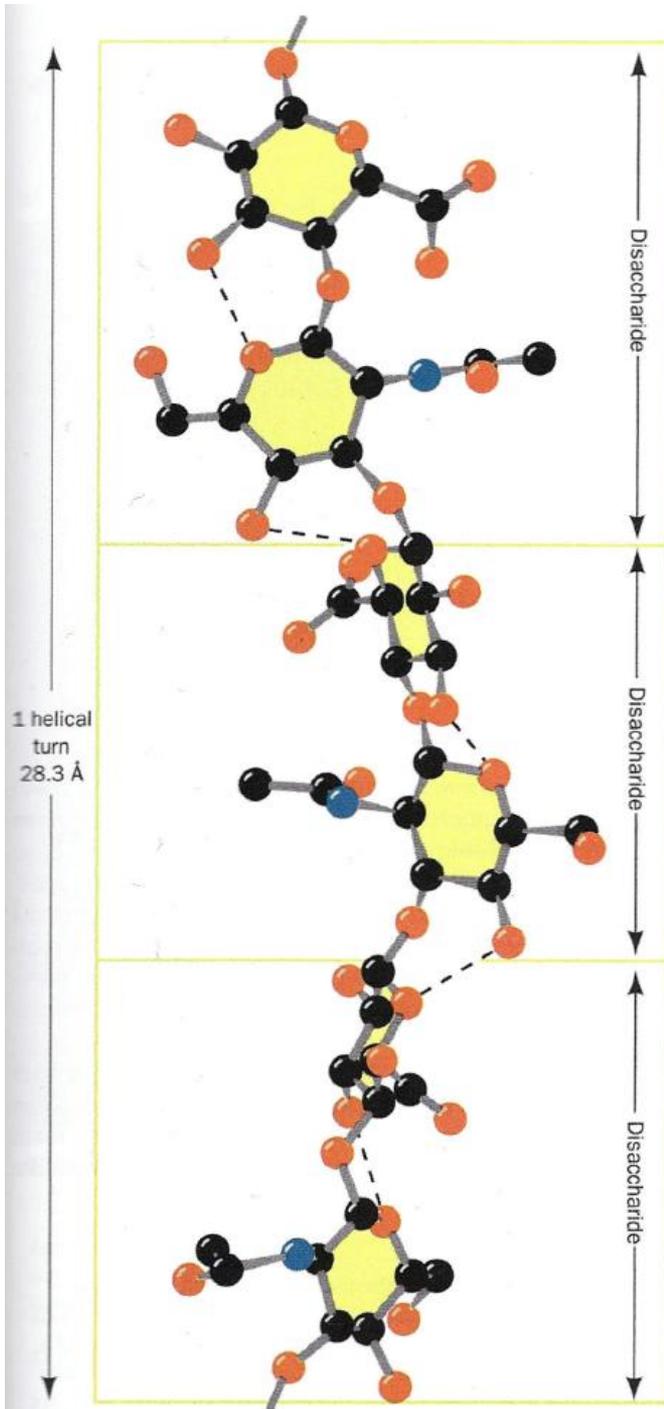
Hyaluronate's structural features suit it to its biological function. Its high molecular mass and numerous mutually repelling anionic groups make hyaluronate a rigid and highly hydrated molecule which, in solution, occupies a volume ~ 1000 times that in its dry state. Hyaluronate solutions therefore have a viscosity that is shear dependent (an object under shear stress has equal and opposite forces applied across its opposite faces). At low shear rates, hyaluronate molecules form tangled masses that greatly impede flow; that is, the solution is quite viscous. As the shear rate increases, the stiff hyaluronate molecules tend to line up with the flow and thus offer less resistance to it. This viscoelastic behavior makes hyaluronate solutions excellent biological shock absorbers and lubricants.

Hyaluronic acid and other glycosaminoglycans are degraded by hyaluronidase, which hydrolyzes their $\beta(1\rightarrow4)$ linkages. Hyaluronidase occurs in a variety of animal tissues, in bacteria (where it presumably expedites their invasion of animal tissue), and in snake and insect toxins.



The disaccharide repeating units of hyaluronic acid.

Hyaluronate



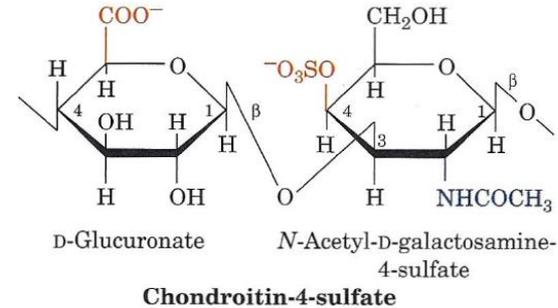
X-Ray fiber structure of Ca^{2+} hyaluronate.

The hyaluronate polyanion forms an extended left-handed single-stranded helix with three disaccharide units per turn that is stabilized by intramolecular hydrogen bonds (dashed lines). H atoms and Ca^{2+} ions are omitted for clarity.

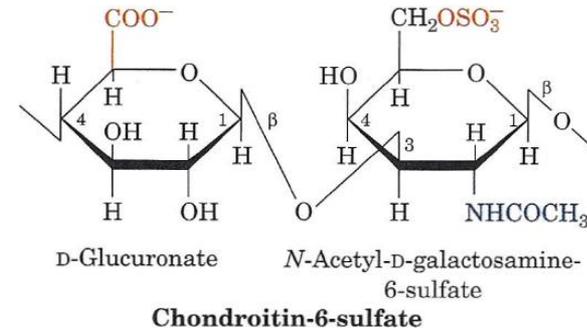
Outras glicosaminoglicanas - Animais

Other glycosaminoglycan components of ground substance consist of 50 to 1000 sulfated disaccharide units which occur in proportions that are both tissue and species dependent. The most prevalent structures of these generally heterogeneous substances are indicated below.

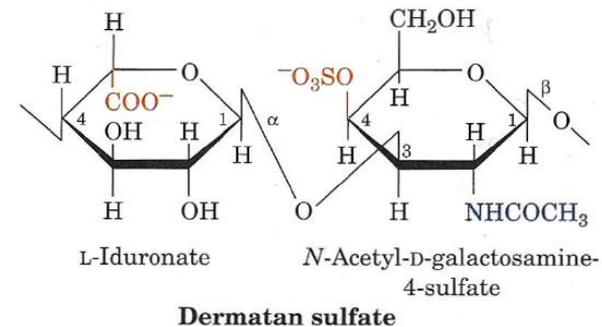
1. Chondroitin-4-sulfate (Greek: *chondros, cartilage*), a major component of cartilage and other connective tissue, has *N*-acetyl-D-galactosamine-4-sulfate residues in place of hyaluronate's *N*-acetyl-D-glucosamine residues.



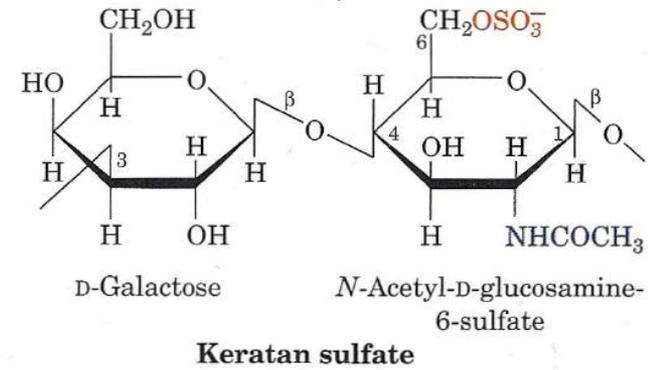
2. Chondroitin-6-sulfate is instead sulfated at the C6 position of its *N*-acetyl-D-galactosamine residues. The two chondroitin sulfates occur separately or in mixtures depending on the tissue.



3. Dermatan sulfate, which is so named because of its prevalence in skin, differs from chondroitin-4-sulfate only by an inversion of configuration about C5 of the β-D-glucuronate residues to form α-L-iduronate. This results from the enzymatic epimerization of these residues after the formation of chondroitin. The epimerization is usually incomplete, so dermatan sulfate also contains glucuronate residues.



4. **Keratan sulfate** (not to be confused with the protein keratin) contains alternating $\beta(1\rightarrow4)$ -linked **D**-galactose and *N*-acetyl-**D**-glucosamine-6-sulfate residues. It is the most heterogeneous of the major glycosaminoglycans in that its sulfate content is variable and it contains small amounts of fucose, mannose, *N*-acetylglucosamine, and sialic acid.

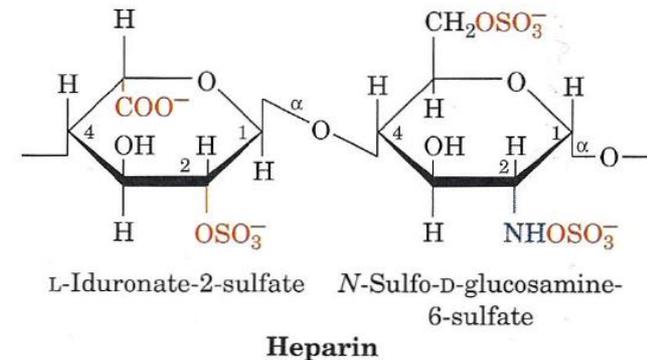


5. **Heparin** is a variably sulfated glycosaminoglycan that consists predominantly of alternating $\alpha(1\rightarrow4)$ -linked residues of **D**-iduronate-2-sulfate and *N*-sulfo-**D**-glucosamine-6-sulfate. It has an average of 2.5 sulfate residues per disaccharide unit, which makes it the most negatively charged polyelectrolyte in mammalian tissues.

Heparin, in contrast to the above glycosaminoglycans, is not a constituent of connective tissue, but occurs almost exclusively in the intracellular granules of the mast cells that line arterial walls, especially in the liver, lungs and skin. It inhibits the clotting of blood, and its release, through injury, is thought to prevent runaway clot formation.

Heparin is therefore in wide clinical use to inhibit blood clotting, for example, in postsurgical patients.

Heparan sulfate, a ubiquitous cell-surface component as well as an extracellular substance in blood vessel walls and brain, resembles heparin but has a far more variable composition with fewer *N*- and *O*-sulfate groups and more *N*-acetyl groups.

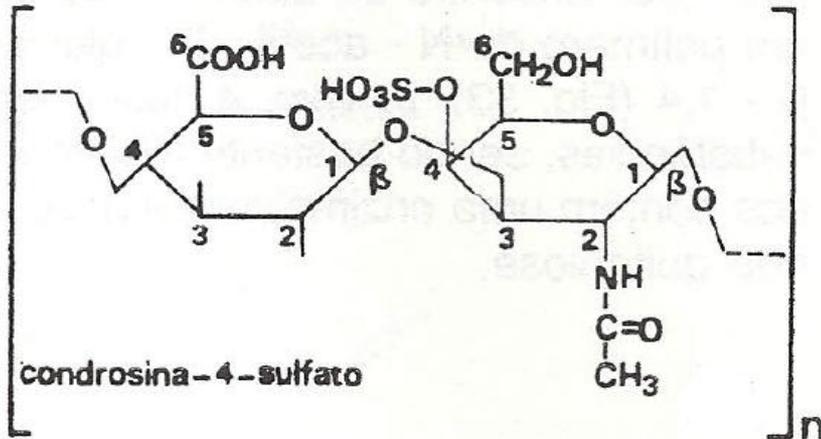


Condroitino-sulfatos - Animais

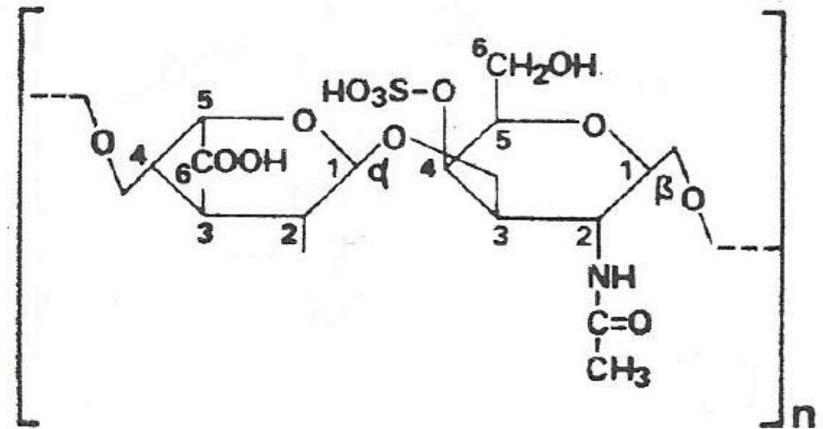
São mucopolissacáridos sulfurados.

Os condroitino-sulfatos A e C têm estrutura semelhante, sendo formados por ácido D-glucurónico e N-acetil-D-galactosamina-sulfato, diferindo apenas na posição do grupo sulfato, que no primeiro se encontra ligado ao carbono 4 e no segundo ao carbono 6. A unidade básica repetitiva é o dissacárido condrosina (para o condroitino-sulfato A), idêntico ao ácido hialobiurónico, mas em que a galactosamina substituiu a glucosamina. O condroitino-sulfato A encontra-se nas cartilagens, nos ossos adultos e na córnea, e o condroitino-sulfato C nas cartilagens, nos tendões e na derme.

Um outro condroitino-sulfato, B (ou β -heparina), tem acção anticoagulante, encontrando-se nas válvulas do coração, bifurcações das artérias e crossa da aorta, onde o sangue tenderia a coagular. Existe ainda na derme e nos tendões. Do ponto de vista estrutural difere bastante dos condroitino-sulfatos A e C, pois que é formado por N-acetil-D-galactosamina-4-sulfato e ácido L-idurónico (ácido urónico derivado da hexose L-idose).



Condroitino-sulfato A

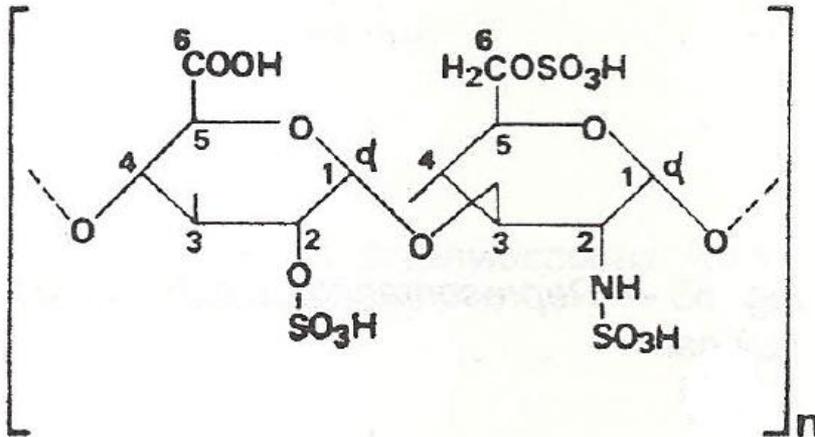


Condroitino-sulfato B ou β -heparina

Heparina - Animais

Vários tecidos animais (por exemplo: fígado, pulmões, baço e sangue) contêm um mucopolissacárido de baixa massa molecular (cerca de 15 kDa) e de potente ação anticoagulante, designado por heparina. É o mais activo de todos os anticoagulantes, 1 mg impedindo a coagulação de 50 mL de sangue durante 24 h. É usada no tratamento das trombozes e durante as transfusões de sangue.

Como tem uma grande afinidade para a água, dificulta a aderência de substâncias aos vasos sanguíneos e mantém-nos humedecidos. É formada por ácido D-glucurónico-2-sulfato e por D-galactosamina-2,6- dissulfato, em ligação α -1,3 e α -1,4.



Heparina

Proteoglicanas - Animais

Proteins and glycosaminoglycans in ground substance, in basal laminae [basement membranes; the thin matlike extracellular matrix separating epithelial cells (the cells lining body cavities and free surfaces) from underlying cells], and in cell-surface membranes aggregate covalently and noncovalently to form a diverse group of macromolecules known as proteoglycans. Proteoglycans consist of a core protein to which at least one glycosaminoglycan chain, most often keratan sulfate and/or chondroitin sulfate, is covalently linked. Numerous types of core proteins have been characterized.

Properties of Some Proteoglycans

Proteoglycan	Approximate Core Protein Molecular Mass (kD)	Glycosaminoglycan Type (Number) ^a
<i>Proteoglycans interacting with hyaluronic acid</i>		
Aggrecan	220	CS (~100), KS (~30)
Versican	265–370	CS/DS (10–30)
Neurocan	136	CS (3–7)
<i>Proteoglycans of the basal laminae</i>		
Perlecan	400–467	Heparan sulfate/CS (3)
Agrin	250	Heparan sulfate (3)
Bamacan	138	CS (3)
<i>Small leucine-rich proteoglycans</i>		
Decorin	40	DS/CS (1)
Fibromodulin	42	KS (2–3)
Osteoglycin	35	KS (2–3)

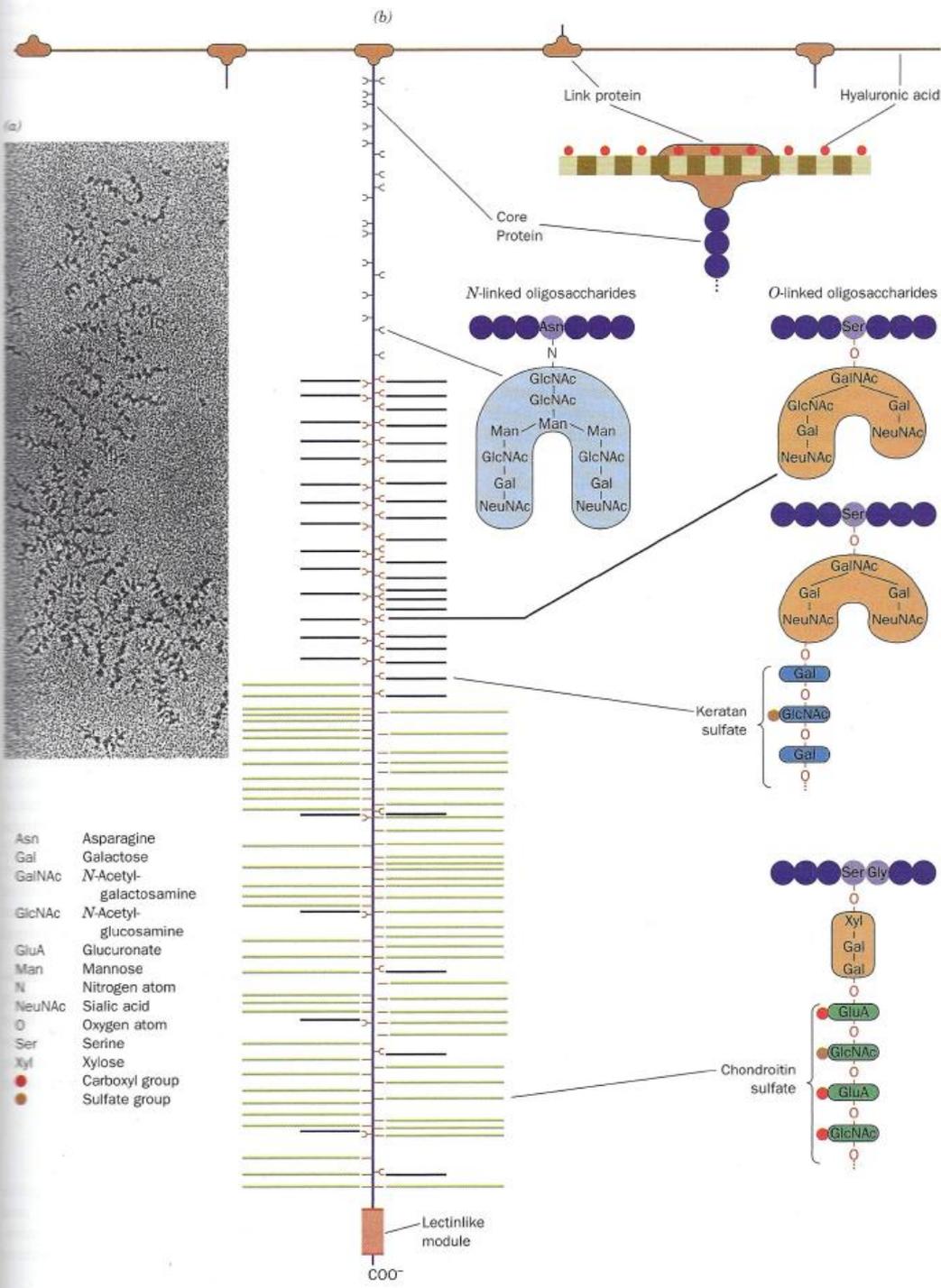
^aAbbreviations: CS, chondroitin sulfate; DS, dermatan sulfate; KS, keratan sulfate.

Proteoglycans appear to have multiple roles, most notably as organizers of tissue morphology via their interactions with molecules such as collagen; as selective filters that regulate the traffic of molecules according to their size and/or charge; and as regulators of the activities of other proteins, particularly those involved in signaling.

Electron micrographs together with reconstitution experiments indicate that proteoglycans can form huge complexes. For example, aggrecan, the main proteoglycan component of cartilage, has a bottlebrushlike molecular architecture, whose proteoglycan subunit "bristles" are noncovalently attached to a filamentous hyaluronic acid "backbone" at intervals of 200 to 300 Å (note: 1 Å = 0.1 nm). Aggrecan has three domains. Its N-terminal domain forms a globular region of 60 to 70 kDa that binds noncovalently to hyaluronic acid. This attachment is stabilized by the 40- to 60-kDa link protein, which is similar in sequence to aggrecan's N-terminal domain. Aggrecan's highly extended central domain is covalently linked to a series of polysaccharides, which comprise nearly 90% of this glycoprotein's mass. They divide the central domain into three regions:

1. An N-terminal region, which overlaps the globular hyaluronic acid-binding domain, binds a relatively few carbohydrate chains. These tend to be oligosaccharides that are covalently bonded to the protein via the amide N atoms of specific Asn residues.
2. A region rich in oligosaccharides, many of which serve as anchor points for keratan sulfate chains. These oligosaccharides are covalently bonded to side chain O atoms of Ser and Thr residues.
3. A C-terminal region rich in chondroitin sulfate chains, which are covalently linked to the side chain O atoms of Ser residues in Ser-Gly dipeptides via galactosegalactose-xylose trisaccharides.

Aggrecan's C-terminal domain contains a lectin like module, which binds certain monosaccharide units. Thus, aggrecan probably functions to bind together various constituents of the cell surface and the extracellular matrix. Altogether, a central strand of hyaluronic acid, which varies in length from 4000 to 40,000 Å, noncovalently binds up to 100 associated aggrecan chains, each of which covalently binds ~30 keratan sulfate chains of up to 250 disaccharide units each and ~100 chondroitin sulfate chains of up to 1000 disaccharide units each. This accounts for the enormous molecular masses of the aggrecans, which range up to 200 MDa, and for their high degree of polydispersity (range of molecular masses). Note, however, that many proteoglycans do not bind to hyaluronic acid and hence function as monomers.



Proteoglycans.

(a) An electron micrograph showing a central strand of hyaluronic acid, which runs down the field of view, supporting numerous projections, each of which consists of a core protein to which many bushy polysaccharide protrusions are linked.

(b) The bottlebrush model of the proteoglycan aggregate. The core proteins, one of which is shown extending down through the middle of the diagram, project from the central hyaluronic acid strand. The core is noncovalently anchored to the hyaluronic acid via its globular N-terminal end in an association that is stabilized by link protein. The core has three saccharide-binding regions:

(1) the inner region predominantly binds oligosaccharides via the side chain N atoms of Asn residues;

(2) the central region binds oligosaccharides, many of which bear keratan sulfate chains, via the side chain O atoms of Ser and Thr residues;

and (3) the outer region mainly binds chondroitin sulfate chains that are linked to the core protein via a galactose- galactose-xylose trisaccharide that is bonded to side chain O atoms of Ser residues in the sequence Ser-Gly.

The C-terminal end of the aggrecan core protein consists of a lectin like sequence.

Cartilage's mechanical properties are explained by its molecular structure

Cartilage consists largely of a meshwork of collagen fibrils that is filled in by proteoglycans whose chondroitin sulfate and core protein components specifically interact with the collagen.

The tensile strength of cartilage and other connective tissues is a consequence of their collagen content. Cartilage's characteristic resilience, however, results from its high proteoglycan content. The extended brushlike structure of proteoglycans, together with the polyanionic character of keratan sulfate and chondroitin sulfate, cause this complex to be highly hydrated. The application of pressure on cartilage squeezes water away from these charged regions until charge-charge repulsions prevent further compression.

When the pressure is released, the water returns. Indeed, the cartilage in the joints, which lack blood vessels, is nourished by this flow of liquid brought about by body movements. This explains why long periods of inactivity cause joint cartilage to become thin and fragile.

Proteoglycans modulate the effects of protein growth factors

Proteoglycans have been implicated in a variety of cellular processes. For example, fibroblast growth factor (FGF; growth factors are proteins that function to induce their specific target cells to grow and/or differentiate) binds to heparin or to the heparan sulfate chains of proteoglycans and is only bound to its cell-surface receptor in complex with these glycosaminoglycans.

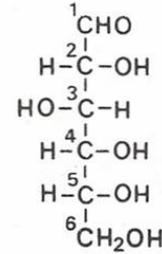
Since the binding of FGF to heparin or heparan sulfate protects FGF from degradation, the release of this growth factor from the extracellular matrix by the proteolysis of proteoglycan core proteins or by the partial degradation of heparan sulfate probably provides an important source of active FGF-glycosaminoglycan complexes. Several other growth factors interact similarly with proteoglycans.

Apparently, the abundant and ubiquitous distribution of proteoglycans limits the action of these growth factors on their target cells to short distances from the cells secreting the growth factors, a phenomenon that probably greatly influences the formation and maintenance of tissue architecture.

Polissacáridos

Questões:

1 – Fórmula de projecção de Fischer da D-glucose:



- a) Explique, justificando em cada caso, se a D-glucose assim representada é:
- Um hidrato de carbono?
 - Um aminoácido?
 - Um monossacárido?
 - Uma cetose?
 - Uma hexose?
- b) Represente a fórmula de Haworth da α -D-glucofuranose;
- c) Represente a fórmula de Haworth da β -D-glucopirranose;
- d) Refira o nome de três polímeros conhecidos da D-glucose, indicando, para cada um, os organismos em que ocorrem, a função e o tipo de ligação glicosídica;
- e) Com base na fórmula da β -D-glucopirranose, explique, em termos termodinâmicos, porque é a glucose o monossacárido mais abundante da natureza;
- f) Explique porque existem 32 estereoisómeros referentes à fórmula de projecção de Haworth da β -D-glucopirranose, mas apenas 16 relativos à fórmula de projecção de Fischer da D-glucose;
- g) Sabendo que é a função aldeído a responsável pelas propriedades redutoras da D-glucose, explique as propriedades redutoras numa solução em que se dissolveu β -D-glucopirranose.

2. Considere os hidratos de carbono.

- a) Quais os três grandes grupos em que se podem dividir?
- b) Defina e dê dois exemplos de importância biológica para cada um desses três grupos.
- c) Quais os subgrupos em que se podem subdividir?
- d) O que são isómeros de conformação, qual o mais abundante numa solução de D-glucose e porquê?

3.

- a) Escreva a fórmula de projecção de Fischer da D-glucose (nota: carbonos assimétricos 2, 4 e 5: grupo –OH para a direita; carbono assimétrico 3: grupo –OH para a esquerda).
- b) Escreva as fórmulas de Haworth dos dois isómeros da D-glucose.
- c) Escreva a fórmula do oligossacárido que resulta de duas unidades de D-glucose (fórmulas de Haworth) unidas por uma ligação
 - (i) α -1,4
 - (ii) β -1,4
 - (iii) β -1,1
- d) Indique, para cada um dos três oligossacáridos anteriores:
 - (i) Quais têm propriedades reductoras e porquê;
 - (ii) O seu nome sistemático;
 - (iii) O nome trivial dos dois primeiros;
- e) Quais os polissacáridos em cuja composição participam os dois primeiros?
- f) Explique a importância/função de cada um desses dois polissacáridos na dieta alimentar, tendo em consideração as enzimas existentes em cada organismo, no caso do:
 - (i) Homem;
 - (ii) Cavalo.
- g) Admitindo que não existe nenhuma enzima na Natureza capaz de quebrar a ligação β -1,1 entre duas unidades de D-glucose, indique utilizações possíveis para o polissacárido hipotético formado a partir do oligossacárido representado na alínea c) (iii).

4. Considere a fórmula de Fischer da D-glucose:

- Escreva a fórmula da Haworth dos dois compostos correspondentes mais abundantes e indique o nome de cada um.
- Indique, justificando, qual deles é mais abundante numa solução aquosa de D-glucose?
- A tabela seguinte mostra dissacáridos de glucose de ocorrência natural:

Type of linkage	Common name
α 1-2	Kojibiose
β 1-2	Sophorose
α 1-3	Nigerose
β 1-3	Laminaribiose
α 1-4	Maltose
β 1-4	Cellobiose
α 1-6	Isomaltose
β 1-6	Gentiobiose
α 1-1' α	Trehalose

Indique, justificando, qual ou quais apresentam propriedades redutoras.

- Indique, justificando, o significado das designações diglicósido e diglucósido relativamente a cada um deles.
- Escreva o nome sistemático da maltose, da celobiose e da trealose.
- Dois dos dissacáridos apresentados são constituintes de três polissacáridos muito importantes. Indique o seu nome, a sua função e o tipo principal de organismos em que ocorrem.
- Considerando polissacáridos hipotéticos formados a partir dos nove dissacáridos apresentados na tabela, indique quais seriam considerados glicanas e quais seriam glucanas.

THE SUGAR CODE

O **código glicômico** ou **código dos açúcares dos oligossacáridos**,
por comparação

Com o **código genético**, **código dos codões** ou **código das sequências de nucleótidos dos ácidos nucleicos**

ou

Com o **código proteico** ou **código das sequências de resíduos de aminoácidos das proteínas**

The book of life is written with a molecular alphabet that is not limited to the four letters of the genetic code.

Protein-carbohydrate and carbohydrate-carbohydrate interactions control salient aspects of intra- and intercellular communication and trafficking, and are at the basis of a variety of essential biological phenomena, such as clearance of glycoproteins from the circulatory system, adhesion of infectious agents to host cells, and cell adhesion in the immune system, malignancy and metastasis.

To encode this complex biomolecular recognition ability, Nature has at its disposal a very powerful information tool, the sugar code. The role of reading the sugar-encoded messages is mainly played by a class of carbohydrate-binding proteins called lectins.

If compared to genomics and proteomics, glycosciences have received far less attention than they deserve. An obvious explanation why research in glycosciences (structural and functional glycomics and lectinomics) has lagged behind the fields of genomics and proteomics, also in the public eye, is that glycoconjugates are much more complex, variegated, and difficult to study than proteins and nucleic acids. This is primarily because of the complexity of glycan structures and the diverse functions that have been attributed to them.

The original concept of the Central Dogma by Francis Crick ignored posttranslational modifications (such as protein glycosylation) that greatly magnify the functions of a single protein encoded by a particular gene.

There are three major classes of biological macromolecules, all of which encode information essential for the life of the organism. **Nucleic acids** and **proteins** are linear molecules in which the individual subunits (nucleotides and amino acids, respectively) are linked by identical phosphate and peptide bonds, respectively.

Glycans are significantly more complex. The linkages between individual subunits (monosaccharides such as hexoses, hexosamines, pentoses, etc.) are not identical; the anomeric carbon atom can be linked either by an alpha or beta bond to one of several carbon atoms on the adjoining monosaccharide. The resulting macromolecule may be linear or branched and may be covalently attached to a protein or lipid. Glycans are therefore highly efficient vehicles for information storage.

The apparatus required for glycan assembly is unique. Whereas the biosynthesis of nucleic acids and proteins is carried out by relatively simple template mechanisms, glycans require a complicated non-template assembly line, where many different workers and machines (membranous organelles and vesicles, enzymes, transporters, structural proteins) function in harmony to manufacture the final product from a complex collection of primary building materials.

Carbohydrates are much, much more than simple biochemical fuels or (as polymers) the molecular concrete to convey stability to plants or insects. Therefore, the potential of sugars stretches beyond energy metabolism and cell wall stability. As obvious sign for a wide physiological role, glycan chains are also frequently presented by proteins and lipids. Their significance is to impart a discrete recognitional role on the carrier, the essence of the concept of the sugar code.

Monosaccharides: versatility for oligomer formation

In comparison to the phosphodiester and peptide bonds, strictly constrained in their capacity for oligomer formation, **a large panel of glycosidic linkages can be formed**. This unique property is visualized by arrows in the following Figure.

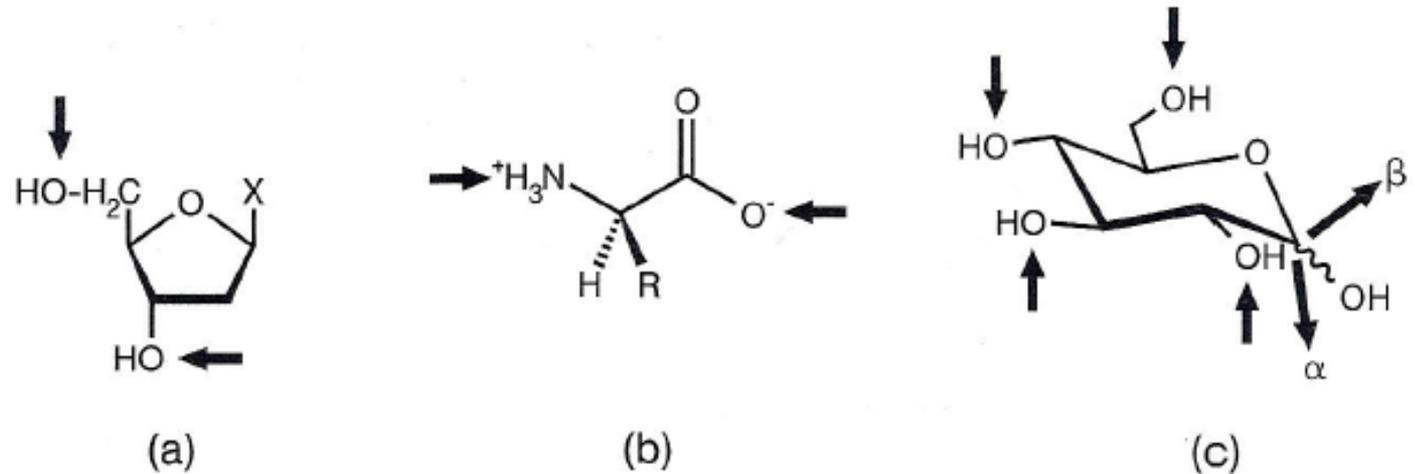


Illustration of the linkage points for oligomer formation in biomolecules by arrows. The phosphodiester bond in nucleic acid biosynthesis (a) and the peptide bond in protein biosynthesis (b) yield linear oligomers. In contrast, the glycosidic linkage in oligosaccharides can involve any hydroxy group, opening the way to linear and also branched structures. Using α -D-glucose as an example, its active form UDP-Glc allows conjugation of this sugar to carbohydrate acceptors to any hydroxy group, as symbolized by arrows directed towards the hydroxy groups. The anomeric position in chain elongation can vary, as symbolized by two bold arrows pointing away from the molecule.

That this statement is not of solely academic value is underscored by the natural occurrence in honey and other sources of all theoretically possible diglucosides (see Table below).

In forming a glycosidic bond, the anomeric center of one monosaccharide is always involved.

Table 1.1 Naturally occurring disaccharides formed from two glucose units.

Type of linkage	Common name
α 1-2	Kojibiose
β 1-2	Sophorose
α 1-3	Nigerose
β 1-3	Laminaribiose
α 1-4	Maltose
β 1-4	Cellobiose
α 1-6	Isomaltose
β 1-6	Gentiobiose
α 1-1' α	Trehalose

All disaccharides are conversion or degradation products of natural polysaccharides and glycosides, except for trehalose, which is present in bacteria, fungi and insects.

The Coding Capacity of the Sugar Code

A quantitative measure of this characteristic is the total number of 'words' (isomers) built from a set of 'letters' (monomers).

The following parameters need to be considered:

- 1 - The sequence of monosaccharides;
- 2 - The anomeric configuration;
- 3 - The ring size (pyranose or furanose);
- 4 - The linkage-points;
- 5 - The branching patterns.

Consideration of these factors sets glycans far apart from nucleic acids and proteins in terms of coding capacity.

In actual numbers, and considering a DP = 6,

- only 4096 (4^6) hexanucleotides are possible with the four letters in the DNA language,
- 6.4×10^7 (20^6) hexapeptides from 20 proteinogenic amino acids,
- but the staggering number of 1.44×10^{15} hexasaccharides from 20 monosaccharides.

Unlike other biopolymers (e.g. proteins and nucleic acids), carbohydrates are complex to analyze and hard to produce owing to their great structural complexity

- The variety of monomer building blocks
- Linear or branched polymer structures
- The different structures monosaccharides can adopt (ring opened or closed, different ring sizes and conformations)
- The isomeric diversity (including the two possible stereochemical linkages between units, i.e. α and β)
- The diversity of secondary modifications of monomers (e.g. methylation, sulfation, acetylation and phosphorylation)
- The different modes of attachment for cell-surface glycans (including glycolipids and *N*- or *O*-linked glycoproteins)
- Their indirect relationship to the genome
- The range of molecular contexts in which the modifications are found
- The fact that most carbohydrates lack chromophores or fluorophores, a property that makes their detection difficult

All in all, the monosaccharides in the following figure establish the third alphabet of life

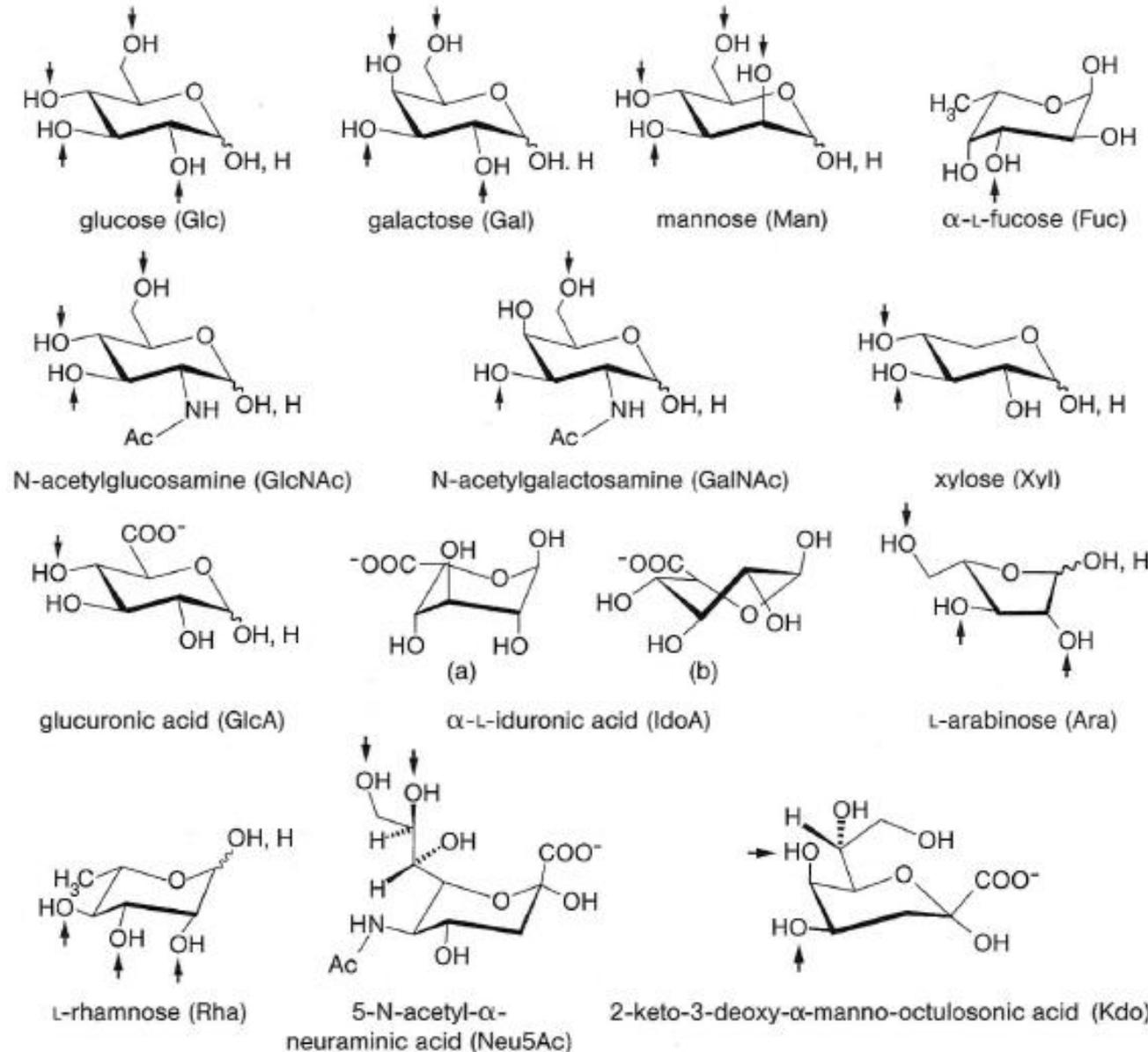


Illustration of the alphabet of the sugar language. Structural representation, name and symbol as well as the set of known acceptor positions (arrows) in glycoconjugates are given for each letter. Four sugars have L-configuration: fucose (6-deoxy-L-galactose), rhamnose (6-deoxy-L-mannose) and arabinose are introduced during chain elongation, whereas L-iduronic acid (IdoA) results from postsynthetic epimerization of GlcA at C5.

The 1C_4 conformation of IdoA (a) is in equilibrium with 2S_0 form (b) in glycosaminoglycan chains where this uronic acid can be 2-sulfated. All other 'letters' are D-sugars. Neu5Ac, one of the more than 50 sialic acids, often terminates sugar chains in animal glycoconjugates. Kdo is a constituent of lipopolysaccharides in the cell walls of Gram-negative bacteria, and is also found in cell wall polysaccharides of green algae and higher plants.

Foreign to mammalian glycobiology, microbial polysaccharides contain the furanose ring form of D-galactose and also D/L-arabinose indicated by an italic '*f*' derived from the heterocycle furan. The α -anomer is prevalent for the pentose arabinose, for example, in mycobacterial cell wall arabinogalactan and lipoarabinomannan. β 1-5/6-Linked galactofuranoside is present in the arabinogalactan and the β 1-3/6 linkage in lipopolysaccharides.

The modification of nucleotides and amino acids is a powerful means to enlarge the size or a basic alphabet. Akin to posttranslational protein phosphorylation or Sufation, glycan epitopes, too, are subjected to such reactions in order to convey particular properties to specific sites.

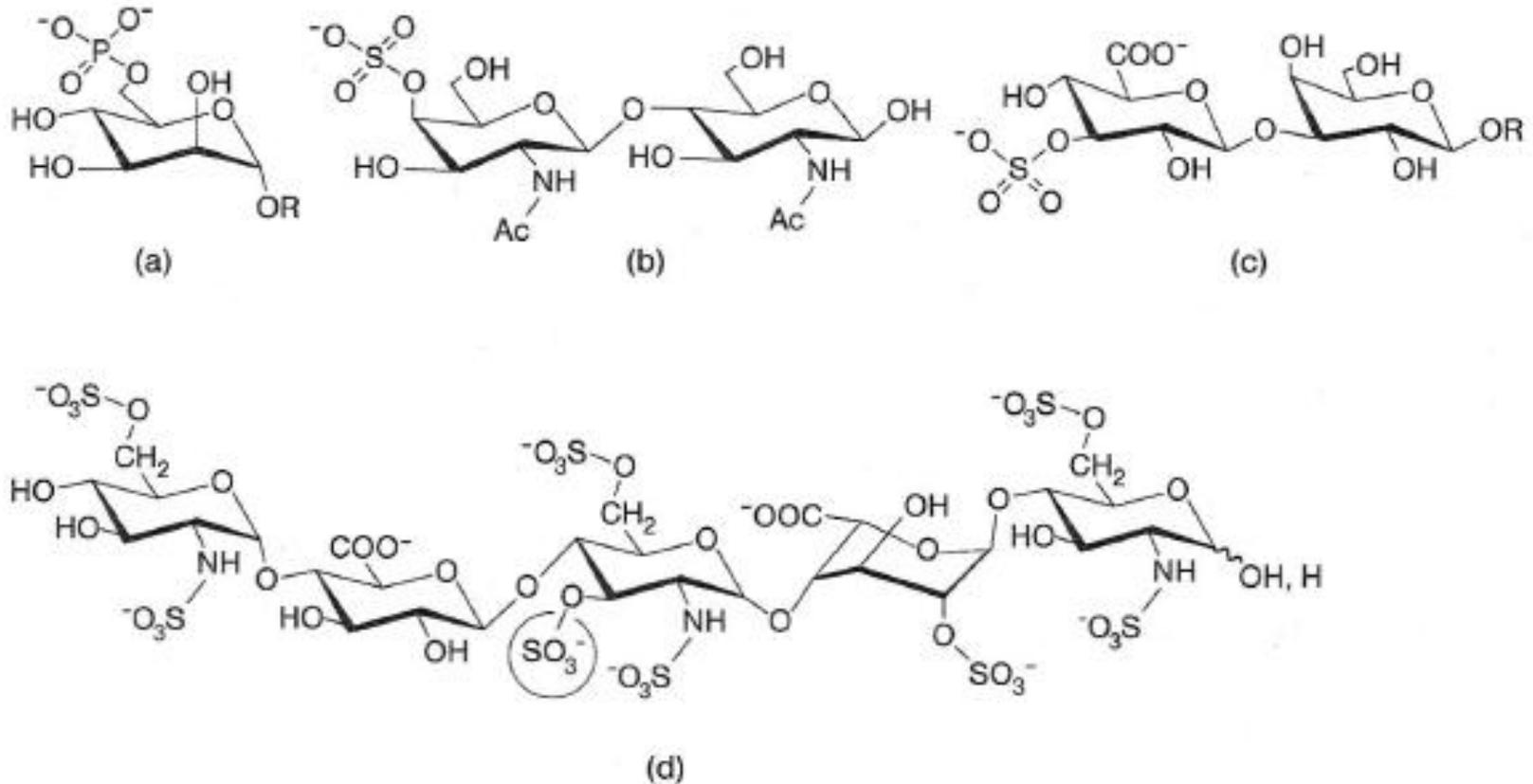


Illustration of phosphorylated (phosphated) and sulfated (sulfurylated) glycan 'words'. 6-Phosphorylation of a mannose moiety (in the context of a mannose-rich pentasaccharide) is the key section of a routing signal in lysosomal enzymes (a), 4-sulfation of the GalNAcβ1-4GlcNAc (LacdiNAc) epitope forms the 'postal code' for clearance from circulation by hepatic endothelial cells of pituitary glycoprotein hormones labeled in such a manner (b), the HNK (human natural killer)-I epitope (3-sulfated GlcNAcβ1-3Galβ1-4GlcNAc) is involved in cell adhesion/migration in the nervous system (c) and the encircled 3-O-sulfation in the pentasaccharide's center is essential for heparin's anticoagulant activity (d). All sugars are in their pyranose form. Please note that the central GlcN unit has N,O-trisulfation and that the 2-sulfated IdoA, given in the ¹C₄ conformation, can also adopt the hinge-like ²S₀ skew-boat structure (about 60% or more for the ²S₀ form in equilibrium depending on the structural context) when present within glycosaminoglycan chains of the proteoglycan heparin. 2-Sulfation of IdoA serves two purposes: favoring the hinge-like ²S₀ conformation and precluding reconversion to GlcA.

Conclusions

Carbohydrates are unique in biological polymers, in that branching is possible.

This statement highlights that the sugar code has a third dimension.

Summary Box

Carbohydrates form the third alphabet of life. Compared to amino acids and nucleotides their versatility for isomer formation (code words) is unsurpassed. The resulting high-density coding capacity of oligosaccharides is established by variability in (i) anomeric status, (ii) linkage positions, (iii) ring size, (iv) by branching and (v) introduction of site-specific substitutions.

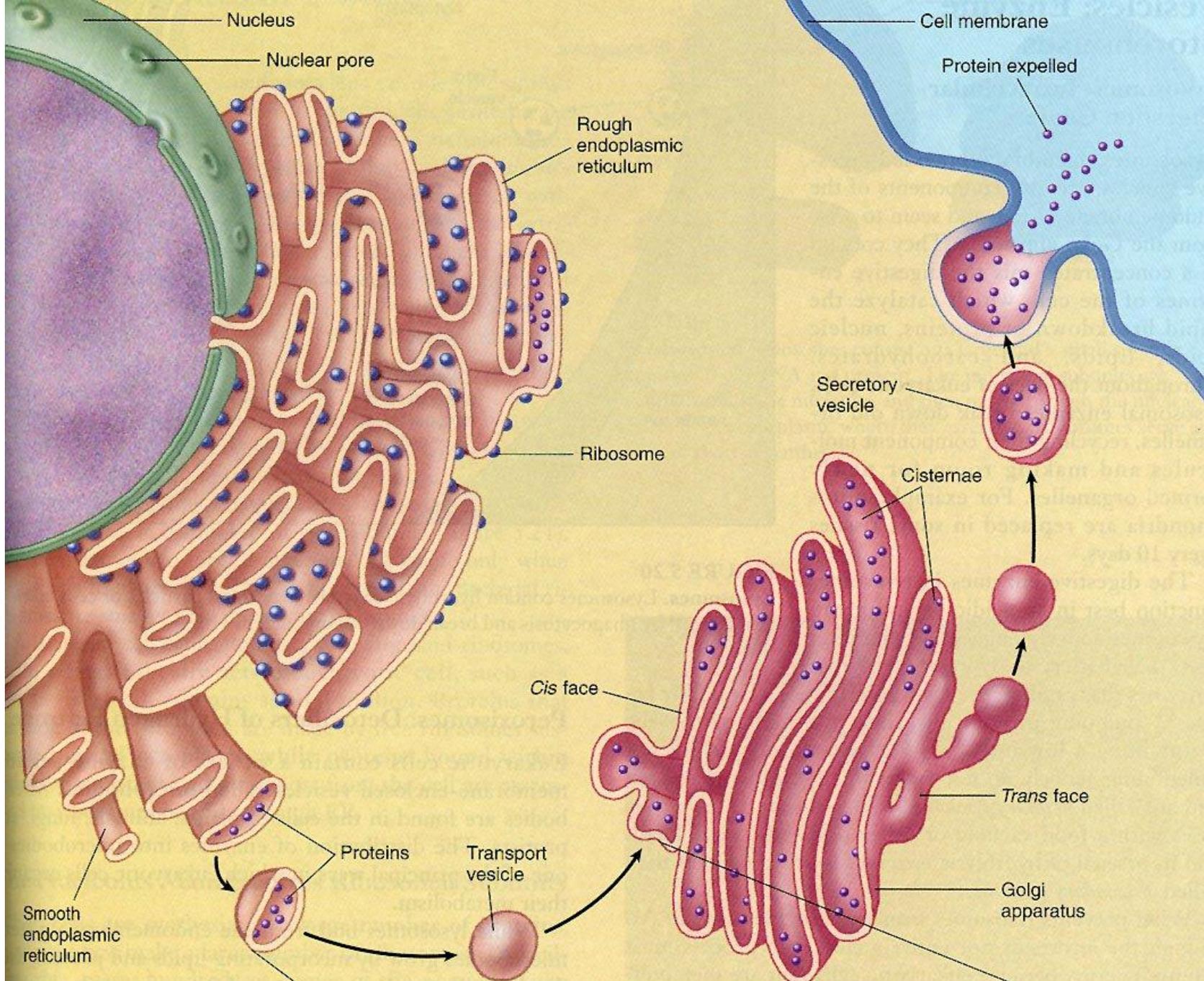
Glycan biosynthesis in glycoproteins

Glycans - biologically active carbohydrates or carbohydrates with a biological role - are found on the surface of many cells and are important in cell-cell interaction in disease-related processes such as inflammation, infection and cancer.

These molecules are being investigated as novel targets for drug and vaccine development.

Genomics - the study of genes and their functions - was the first word in a new language for molecular biologists. Today, the 'omics lexicon includes **proteomics** (proteins), **metabolomics** (metabolism), **lectinomics** (lectins), **nutrigenomics** (genes and nutrition), **pharmacogenomics** (genes and drugs) - and now **glycomics** (carbohydrates). With the 'omics approach, large-scale molecular maps are created - like the human genome.

It is now clear that the significance of glycans extends far beyond the long-understood energy-producing reactions of glucose. Glycans often decorate the surface of protein and lipid molecules, the combination being called a **glycoconjugate**. But they are much more than the icing on the cake - their branch-like structures reach across the gap between molecules, facilitating cell-to-cell communication, immunity and inflammation, infection and the progression of cancer. Nature uses carbohydrates to control many processes.



GLYCOSYLATION IS UNIVERSAL IN LIVING ORGANISMS

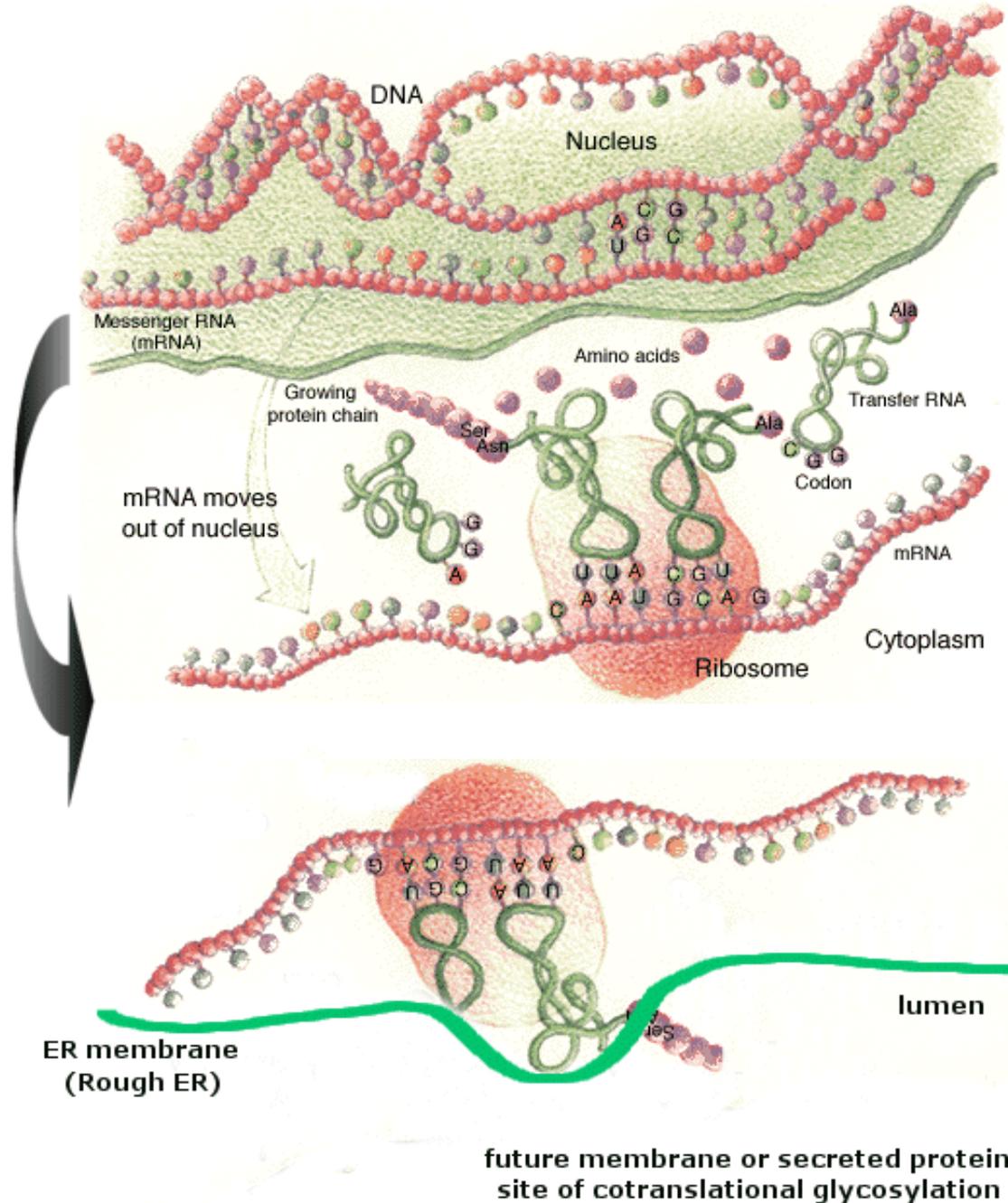
It is a remarkable fact that every free-living cell and every cell type within multicellular organisms is covered with a dense and complex layer of [glycans](#). Even enveloped viruses that bud from surfaces of infected cells carry with them the [glycosylation](#) patterns of the host cell. Additionally, most secreted molecules are glycosylated and the extracellular matrices of multicellular organisms are rich in [glycans](#) and [glycoconjugates](#). The matrices secreted by unicellular organisms when they congregate (e.g., bacterial [biofilms](#)) also contain [glycans](#). The reason for the apparent universality of cell-surface and secreted [glycosylation](#) is not clear, but it suggests that evolution has repeatedly selected for [glycans](#) as being the most diverse and flexible molecules to position at the interface between cells and the extracellular milieu. For example, the enormous diversity, complexity, and flexibility of [glycans](#) may allow host cells to make changes to avoid pathogens, without causing major deleterious effects on cellular functions.

Like membrane proteins, secretory proteins in eukaryotic cells typically pass through an endoplasmic reticulum (ER)-Golgi pathway, the cellular system in which many major [glycosylation](#) reactions occur. Perhaps for this reason, most proteins in the blood plasma of animals (with the exception of albumin) are also heavily glycosylated. [Glycosylation](#) of secreted proteins may provide solubility, hydrophilicity, and negative charge, thus reducing unwanted nonspecific intermolecular interactions in extracellular spaces and also protecting against proteolysis. Another, not mutually exclusive, hypothesis is that the [glycans](#) on secreted molecules act as decoys, binding pathogens that seek to recognize cell-surface [glycans](#) to initiate invasion.

In bacteria, archaea, and fungi, [glycans](#) have critical structural roles in forming the cell wall and in resisting large differences in osmolarity between the cytoplasm and the environment. [Glycans](#) surrounding bacteria could also have a role in defense against bacteriophages or antibiotics generated by other microorganisms in the environment.

Carbohydrates are added to proteins in a very complicated process which involves two organelles, the [endoplasmic reticulum](#) and the [Golgi apparatus](#). Glycan addition to proteins occurs both co- and post-translationally. The RNA coding the protein sequence enters the cytoplasm where it binds to ribosomes (large RNA-protein complexes) which are the site for protein synthesis. Cytoplasmic proteins are synthesized on free ribosomes, but for future glycoproteins, the ribosomes bind to an elongated, extensive organelle in the cell called the [endoplasmic reticulum \(ER\)](#).

Ribosomes bind to an elongated, extensive organelle in the cell called the endoplasmic reticulum (ER)

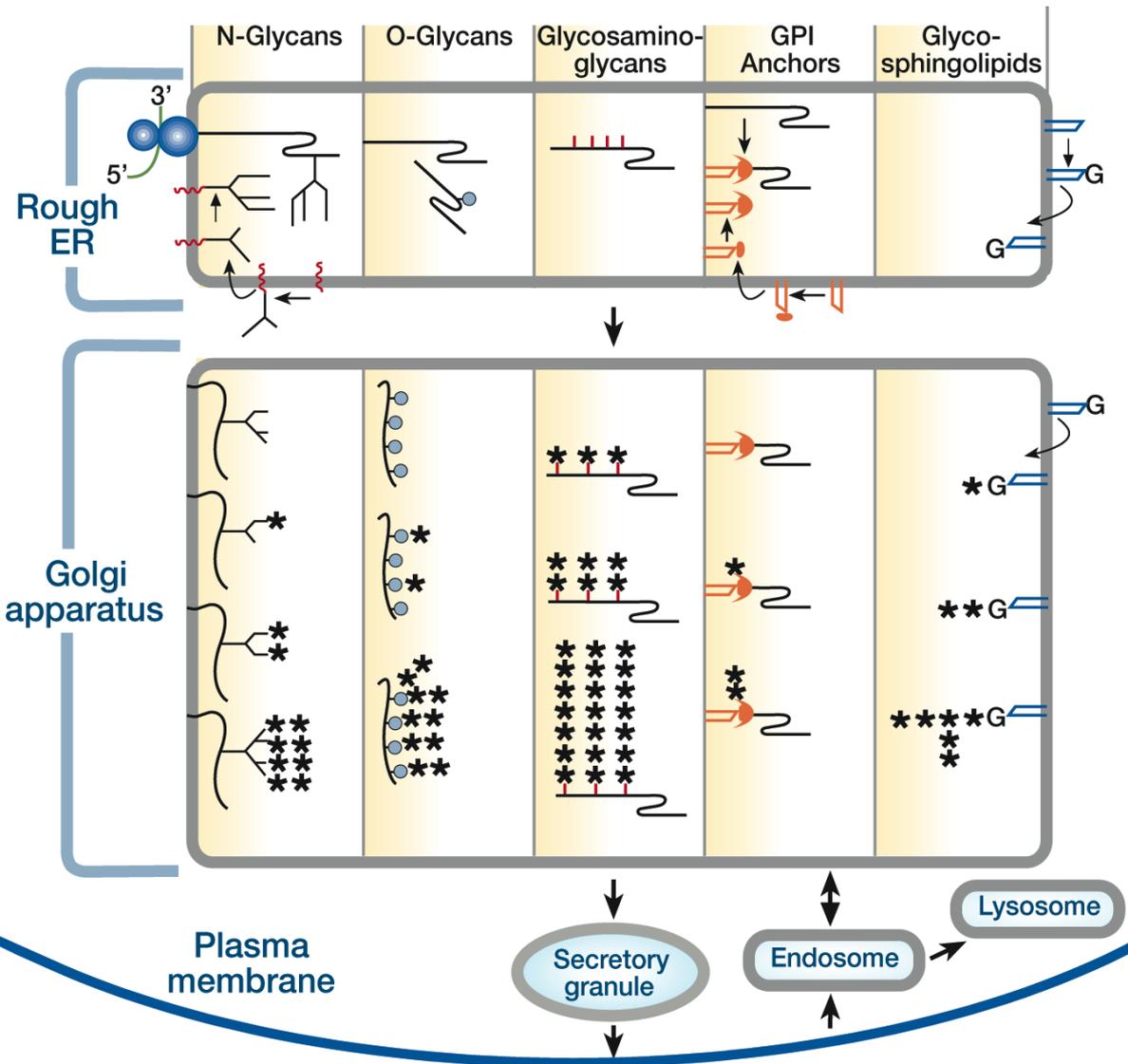


The nascent protein chain enters the lumen of the ER and a core oligosaccharide is added to the protein. Further additions and removal (trimming and processing) of monosaccharides are performed in the lumen until a final core mannose structure has been added. This is demonstrated in the animation below.

- The pink two-lobbed structure represents the ribosome which is bound to the ER membrane.
- The newly synthesized protein is shown in the lumen side of the ER membrane.
- That is where glycan transfer occurs.

The ER lumen contains high concentrations of molecular chaperones to assist protein folding.

Initiation and maturation of the major types of eukaryotic glycoconjugates in relation to subcellular trafficking in the ER-Golgi-plasma membrane pathway



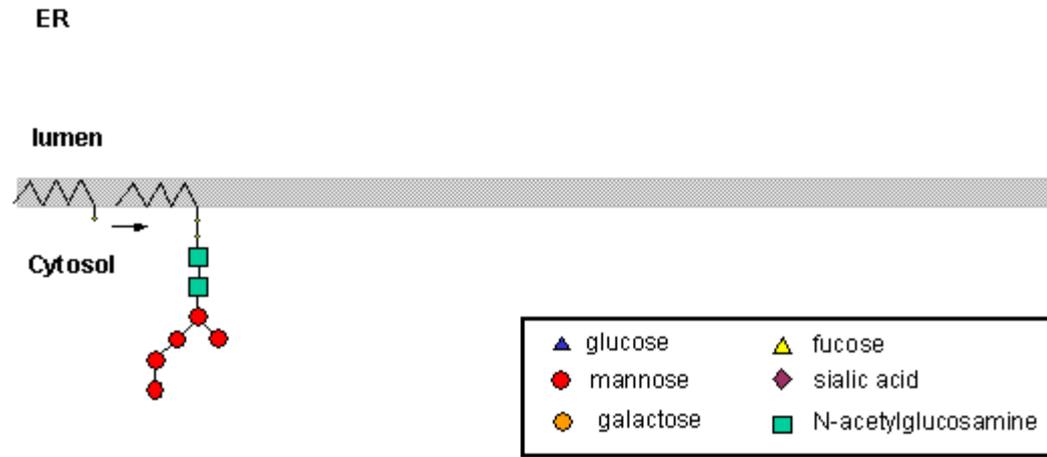
Initiation and maturation of the major types of eukaryotic glycoconjugates in relation to sub-cellular trafficking in the ER-Golgi-plasma membrane pathway. This illustration outlines the different mechanisms and topology for initiation, trimming, and elongation of the major glycan classes in animal cells. *Asterisks* represent the addition of outer sugars to glycans in the Golgi apparatus.

N-Glycans and glycosylphosphatidylinositol (GPI) anchors are initiated by the en-bloc transfer of a large preformed precursor glycan to a newly synthesized glycoprotein.

O-glycans and sulfated glycosaminoglycans are initiated by the addition of a single monosaccharide, followed by extension.

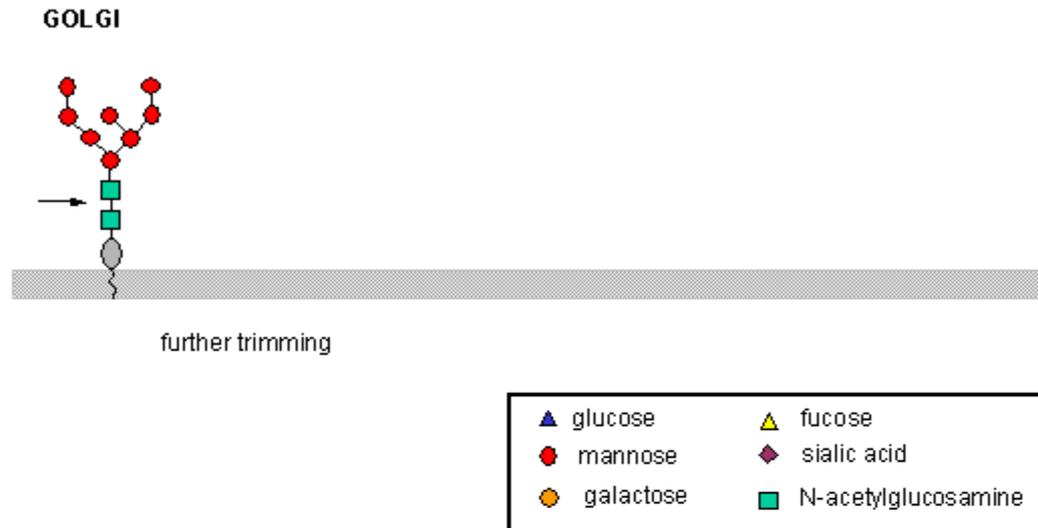
The most common **glycosphingolipids** are initiated by the addition of glucose to ceramide on the outer face of the ER-Golgi compartments, and the glycan is then flipped into the lumen to be extended.

Animations of Glycoprotein Biosynthesis: [Endoplasmic reticulum](#)



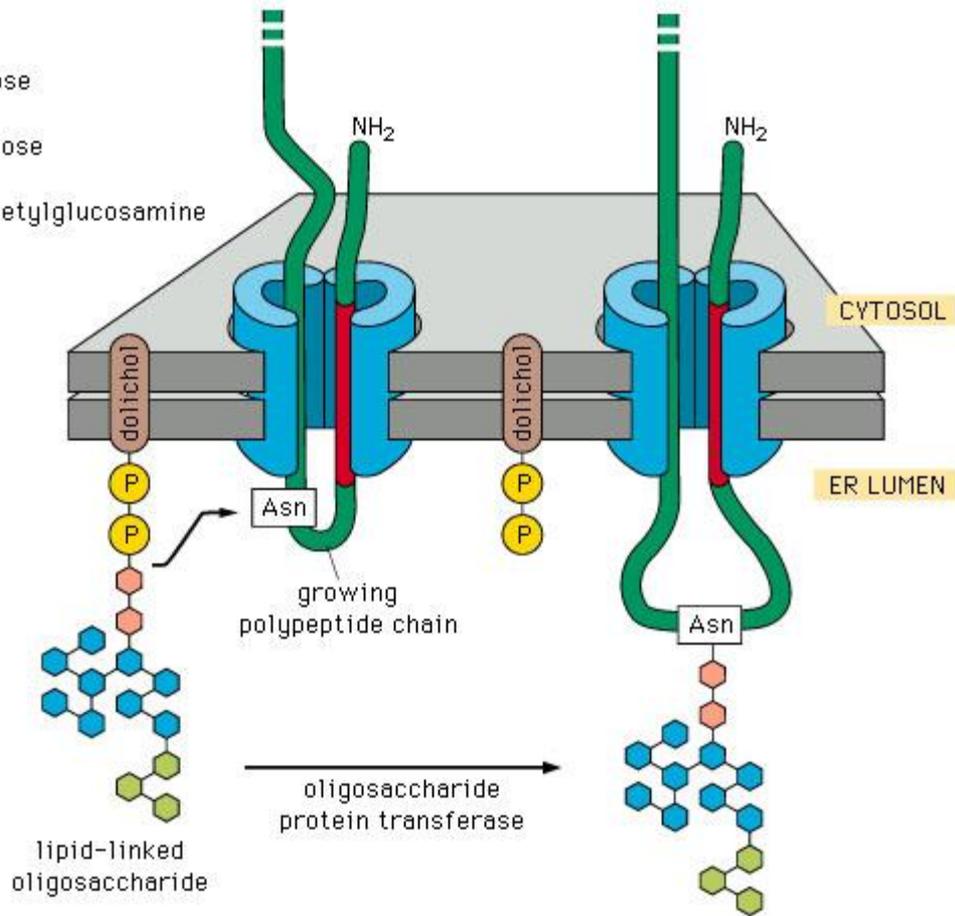
Additional carbohydrate modifications (post-translational) are made as the protein moves from the lumen of the ER (probably by a budding process) to another series of stacked, pancake-like organelles called the [Golgi apparatus](#). Here terminal carbohydrate modification is completed. The Golgi does not contain molecular chaperons since protein folding is complete when the proteins arrive. Rather they have high concentrations of membrane bound enzymes, including glycosidases, and glycosyltransferases.

Animations of Glycoprotein Biosynthesis: [Golgi](#)



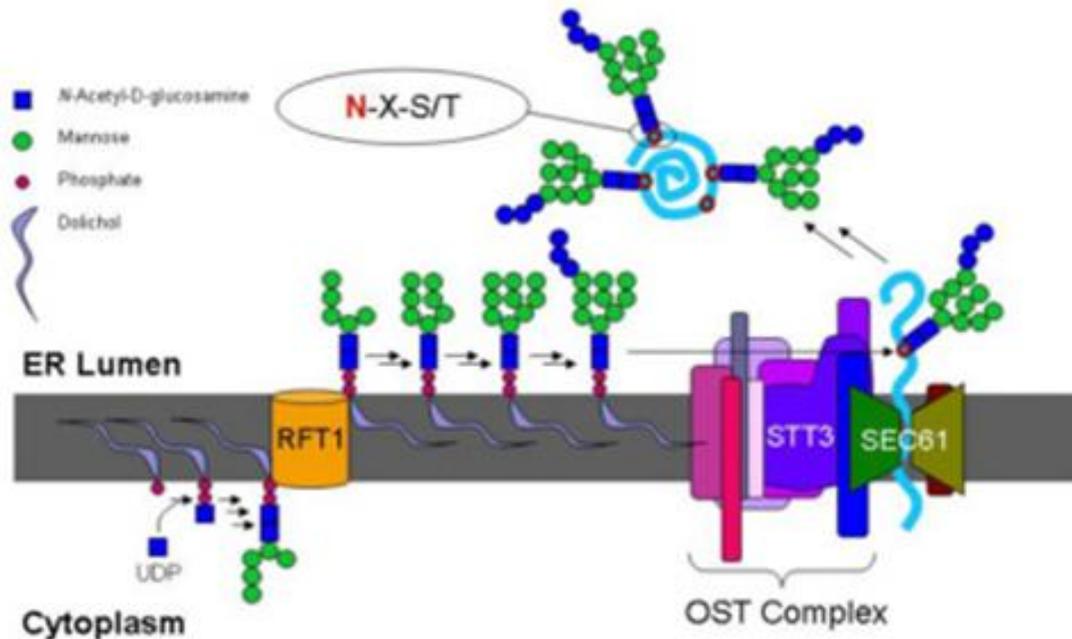
N-Linked Protein Glycosylation in the Endoplasmic Reticulum

N-linked glycans attached to the amide nitrogen of asparagine (Asn) side chains.

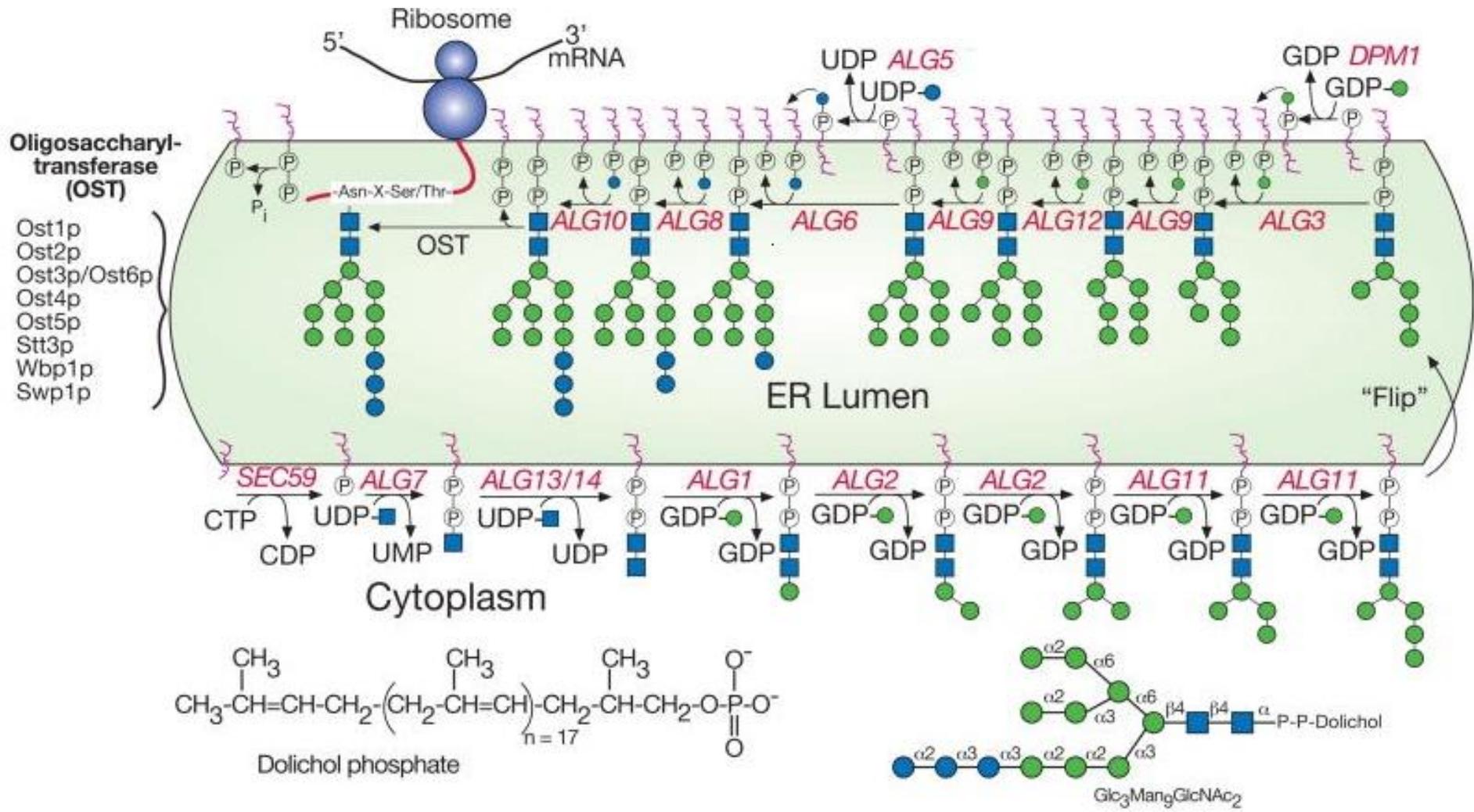


The pathway of *N*-linked protein glycosylation is conserved among most of the eukaryotic organisms. This conservation made it possible to use the model organism *Saccharomyces cerevisiae* to characterize the complex pathway by applying yeast genetics and biochemical techniques.

N-linked protein glycosylation initiates with the assembly of an oligosaccharide on a lipid-carrier, first on the cytoplasmic side of the endoplasmic reticulum (ER) membrane, catalyzed by a series of specific glycosyltransferases. The resulting intermediate is flipped into the ER lumen where more hexose residues are added by a distinct set of glycosyltransferases. The oligosaccharide is finally transferred en bloc from the lipid to selected asparagine residues of secretory proteins by the key enzyme of the pathway, the oligosaccharyltransferase (OST).



Eukaryotic *N*-Glycosylation



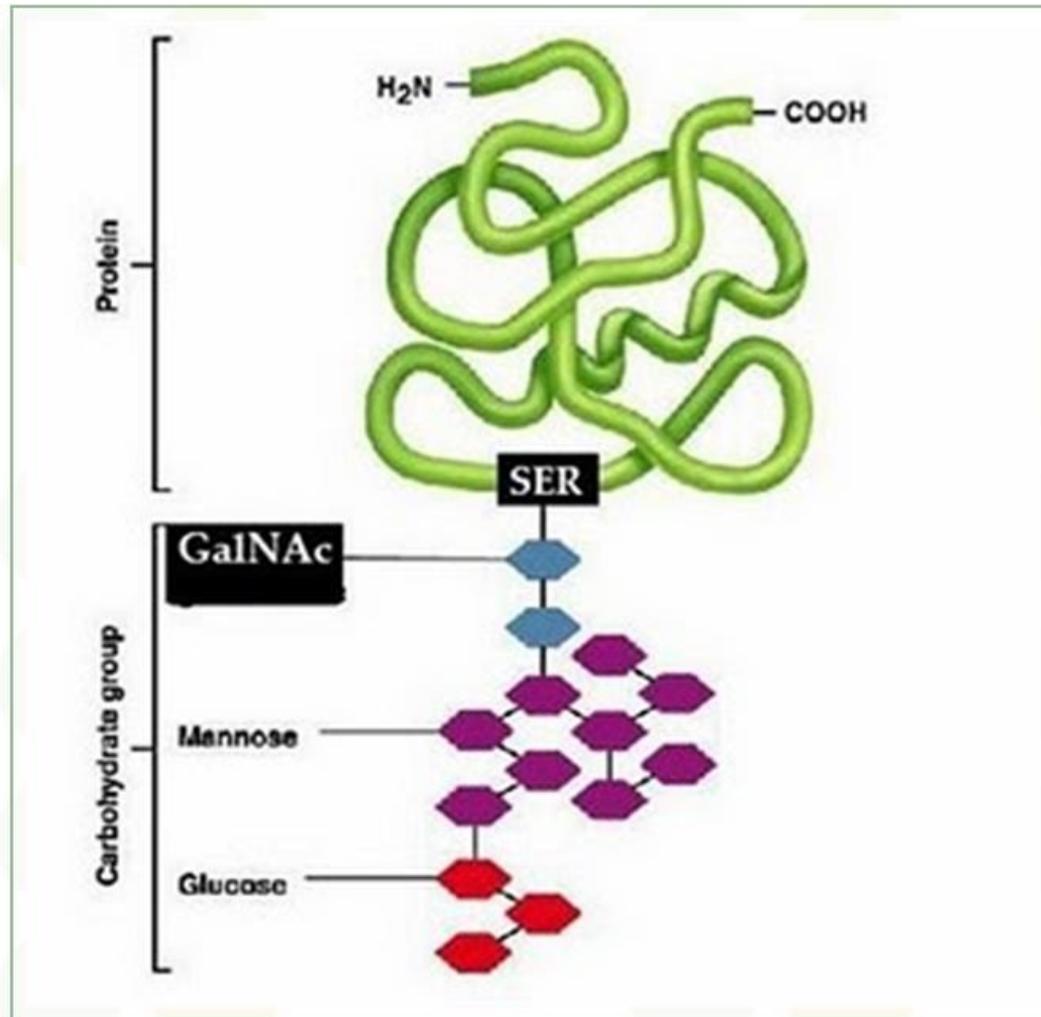
N-glycans can serve as a common signal used in the folding process of different glycoproteins in the ER. **Glycosidases, chaperones and lectins** thereby recognize specific oligosaccharide structures and **direct the glycoproteins to folding cycles** (calnexin cycle) or to specific ER exit routes.

As a final defense mechanism, **unfolded, misfolded or aberrantly-folded proteins** are retrotranslocated into the cytosol and subsequently degraded by the **proteasome**, a process referred to as ER-associated degradation (ERAD).

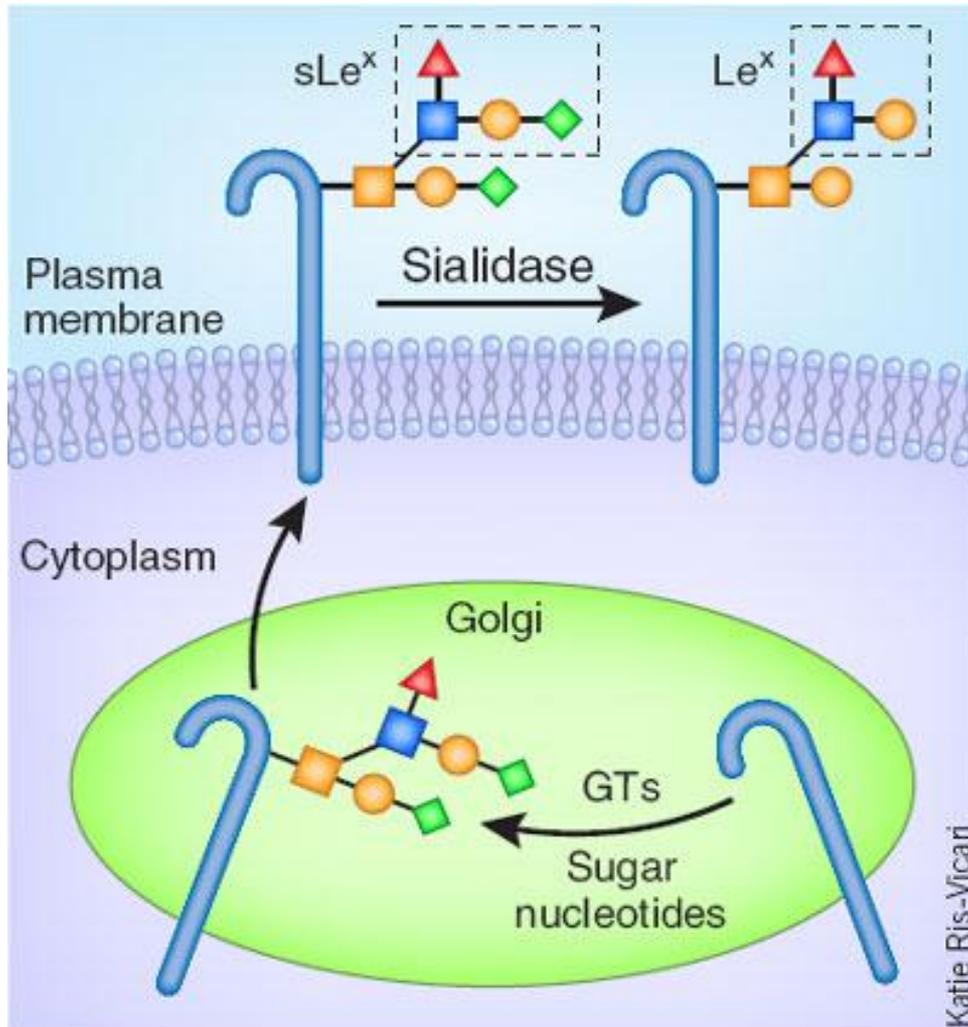
Nonnative forms of some proteins that "escape" this surveillance system can accumulate and result in disease (for example **neurodegenerative diseases** like Alzheimers and Parkinson's disease).

O-Linked Protein Glycosylation

O-linked glycans attached to the hydroxy oxygen of serine (Ser) and threonine (Thr) side chains.



Biosynthetic pathway of mucin-like O-glycans



Once mucin-type O-glycans are synthesized in the Golgi by glycosyltransferases (GTs), the corresponding mucin-like glycoproteins are transported to the plasma membrane. CD15s (sLe^x) on mucin-type glycoproteins is further subjected to processing by an endogenous sialidase on the cell surface, thus forming CD15 (Le^x). Proteins are shown in light blue.

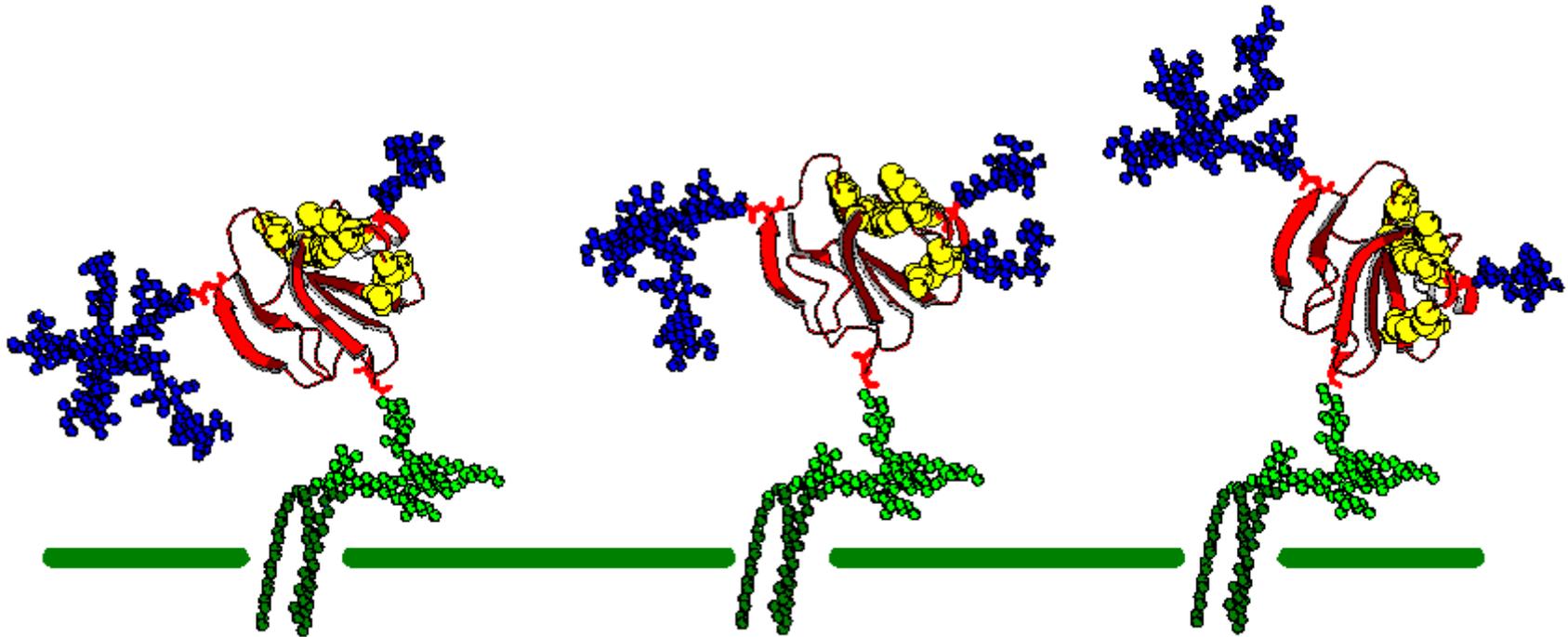
Glycoprotein Function

The role of glycans in glycoprotein structure/function is slowly being determined.

Correct glycosylation is essential to biological function, as glycans control many properties of a protein, including its folding into the correct three-dimensional structure, its stability, secretion from the cell, cell signalling, and protein-protein interactions.

- Protein stability
- The most important seems to involve their role in directing proper folding of proteins in the ER which accounts for the observations that glycan addition to proteins in the ER is a cotranslational event. When inhibitors of ER glycosylation are added to cells, protein misfolding and aggregation are observed. The extent of misfolding depends on the particular protein and particular glycosylation sites with the protein. The polar glycan residues help promote solubility of folding intermediates, similar to the effects of many chaperone proteins.
- Positioning of glycoproteins in membranes
- Cell-cell recognition and interaction
- Lectin interactions

Three different glycoforms of human erythrocyte CD59 showing how the presence of glycans can influence the presentation of the active site residues (yellow) relative to the membrane.



Sugar talks

Glycoproteins are basic components of the cell membrane, with the oligosaccharides reaching out from the cell surface like antennae, acting as ligands for specialised carbohydrate-binding proteins called **lectins**. The reversible binding of a lectin to its glycan ligand on a cell surface is a first step in many biological processes involving cell-cell communication and interactions, such as **fertilisation**, the **spread of cancer**, and the **early stages of inflammation**.

In the latter, interaction between a type of lectin called a **selectin** and a tetrasaccharide called **sialyl-Lewis-X** causes leucocytes in the circulation to slow down and then attach themselves to the endothelial cells that line blood vessels near the site of an injury. Interrupting this interaction using selectin inhibitors could provide a new class of drug for chronic inflammatory disease. Revotar Pharmaceuticals in Germany is developing a synthetic sugar mimic called bimosiamose for this purpose.

Glycans are also important in **infection**. **Bacteria**, **viruses** and **parasites** may use lectins on their cell surface as a 'key' to open a sugar 'lock' on a host cell surface. For instance, **influenza virus** depends on interactions with sialic acid to complete its life cycle. **Tamiflu** - the drug currently being stockpiled against a potential bird flu pandemic - works by blocking an enzyme involved in this sugar-virus binding.

A better understanding of glycan interactions could also lead to new cures for **tropical diseases**. Glycan chains lining the mosquito's gut have been identified which provide a 'hook' for lectins on the *Plasmodium* parasite which causes **malaria**. Blocking the production of these glycans stopped the parasite from multiplying inside the insect that transports it, potentially providing a radical new approach to treating malaria. One approach is to develop anti-glycan based vaccines against malaria.

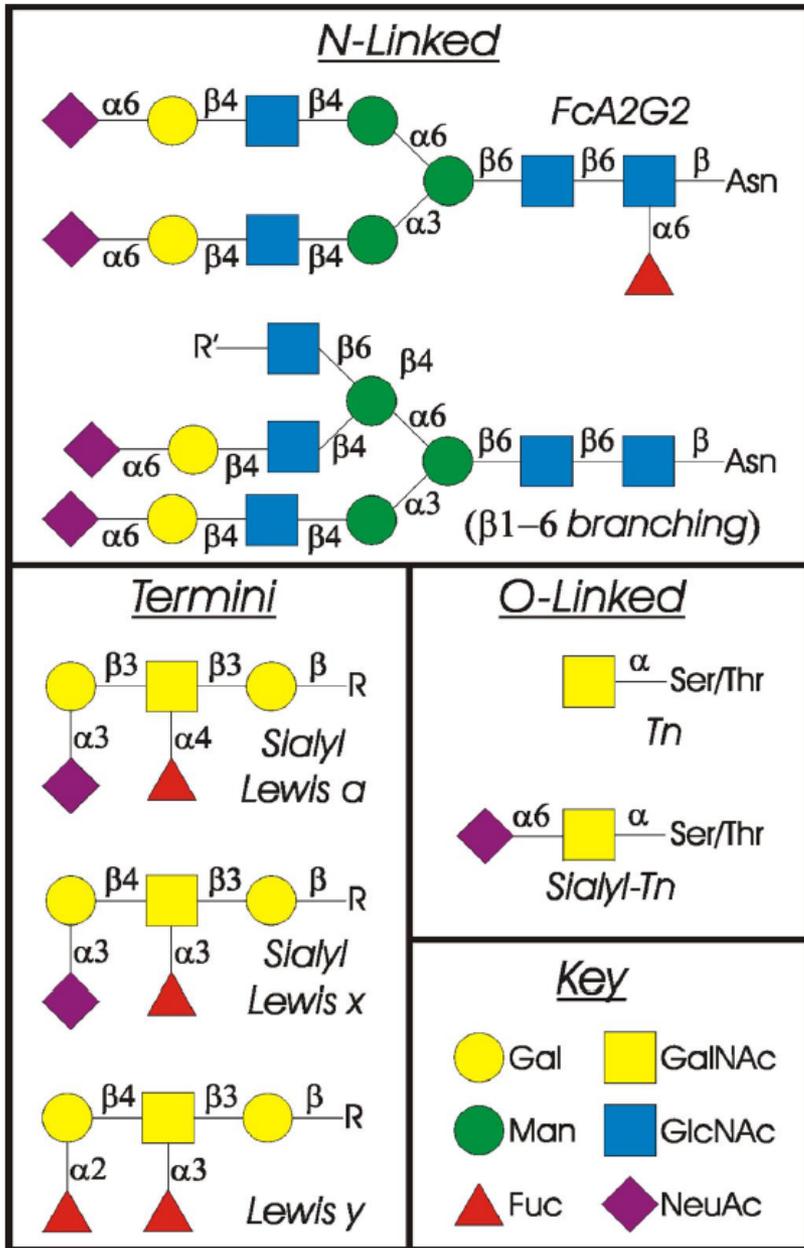
This work highlights how widespread the role of glycans in disease may be.

Glycans may not only play a specific role in microbial pathogenesis: they may also be - or generate - surrogate biomarkers of disease. There is also quite a bit of evidence for the **importance of glycans in cancer and the development of cancer therapeutics**.

Tumour cells often display unusual glycans on their surfaces, opening up the possibility of using these sugars as targets for a vaccine. Following vaccination, the immune system would raise antibodies to the cancer-associated glycans which could target tumour cells, stimulating other immune cells to destroy them.

Changes in glycosaminoglycans (GAGs) with ageing may play an important role in many diseases, such as age-related macular degeneration (the leading cause of blindness), diabetes, heart disease and arthritis.

Cancer cells often display unusual glycans on their surfaces



Glycoprotein glycan structures associated with cancers.

The terminal Lewis structures shown are often highly expressed in cancer on *N*- or *O*-linked glycans as well as on glycolipids.

FcA2G2 is not specific to cancer but has been found as a unique glycoform associated with several proteins in hepatocellular carcinoma, where the normal glycoform does not contain the fucose residue.

The 1-6 branching glycans are highly expressed in cancers where *N*-acetylglucosaminyltransferase V is up-regulated.

Tn and sialyl-Tn are aberrant glycans found on mucins as a result of underglycosylation.

Gal, galactose; *GalNAc*, *N*-acetylgalactosamine; *Man*, mannose; *GlcNAc*, *N*-acetylglucosamine; *Fuc*, fucose; *NeuAc*, neuraminic acid (sialic acid).

Cell-surface carbohydrates are synthesized in a step-wise fashion, yielding products with unique capping structures. Carbohydrates at the cell surface can be further remodeled by an endogenous glycosidase to alter the carbohydrate structure, thus generating a new function.

Carbohydrates serve important roles in eukaryotic cells, and in particular they function as intercellular regulators when displayed on the cell surface as protein or lipid conjugates. These often complex sugar structures are typically synthesized in the endoplasmic reticulum and Golgi apparatus by the step-wise addition of different carbohydrate residues onto the appropriate biological scaffold by glycosyltransferases. This occurs in the creation of mucin-like *O*-glycans, which are initiated by the addition of *N*-acetylgalactosamine to serine or threonine residues. **Unlike DNA and protein synthesis, however, carbohydrate synthesis does not always proceed in a forward direction**; instead, individual or several sugar residues can be removed, or 'trimmed', from a growing chain while in the endoplasmic reticulum and Golgi. This processing is well known, for example in the case of converting mannose-rich *N*-glycans to precursor *N*-glycans in the Golgi by mannosidases, a required step in converting the carbohydrates present in yeast to the more complex *N*-glycans in animal and plant cells.

The significance of appropriate carbohydrate modification is illustrated by neonatal lethality in mice with inactivated α -mannosidases.

Glycobiology and Glycomics

Our understanding of the synthesis and structure of glycan portions of glycoproteins has lagged behind our understanding of protein and nucleic acid structure and synthesis. Several reasons account for this:

- Carbohydrates are much more complex with more functional groups per carbon and with a much larger number of stereocenters, making chemical synthesis and structure determination more difficult.
- Carbohydrate chain synthesis is not directed by a template as is the synthesis of DNA, RNA, and proteins.
- Synthesis is spread over two different organelles, and which allows great heterogeneity in main chain and branch chain synthesis, which provides heterogeneous samples for analysis.

The sugar code

Questões:

- 1 – Os hidratos de carbono têm sido considerados como o 3º “alfabeto da vida”, depois dos ácidos nucleicos e das proteínas. Indique cinco motivos que justifiquem a maior capacidade codificante do “código dos açúcares”.
- 2 - Explique, de um modo sintético, a importância terapêutica de estudar a estrutura do exoglicoma (conjunto de cadeias oligossacarídicas que se projectam para o exterior da membrana celular) de células humanas.
- 3 - Considerando um grau de polimerização igual a 6, justifique, em termos de estrutura, o número de hexâmeros diferentes que se podem obter com:
 - i) Os quatro nucleótidos: 4.096 (4^6) hexanucleótidos;
 - ii) Os 20 aminoácidos padrão: $6,4 \times 10^7$ (20^6) hexapéptidos;
 - iii) Vinte monossacáridos: $1,44 \times 10^{15}$ hexassacáridos.

FIM