

# Bioquímica Geral

## Sumário

### HIDRATOS DE CARBONO

#### **Monossacáridos**

Aldoses e cetoses

Estruturas cíclicas. Carbono anomérico. Açúcares redutores.

Derivados de monossacáridos

#### **Dissacáridos**

#### **Polissacáridos**

Polissacáridos de reserva (amido e glicogénio)

Polissacáridos estruturais (celulose e quitina)

Heteropolissacáridos: Glicosaminoglicanos e Peptidoglicano

#### **Glicoconjugados**

Proteoglicanos

Glicoproteínas

# Hidratos de carbono (açúcares ou glúcidos)

## FUNÇÕES

- Reserva energética (amido, glicogénio)
- Nutrientes (glucose)
- Intermediários metabólicos
- Função estrutural (celulose, quitina)
- Reconhecimento e adesão celular



**Hidratos de carbono são aldeídos ou cetonas com múltiplos grupos hidroxilo**

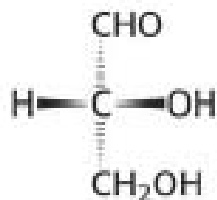
Fórmula empírica:  $(C H_2O)_n$  com  $n \geq 3$

**Monossacáridos:** açúcares simples

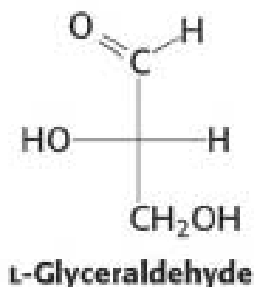
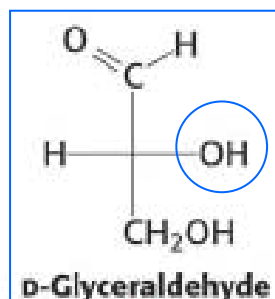
**Oligossacáridos:** cadeias curtas de unidades de monossacáridos (+ comuns dissacáridos)

**Polissacáridos:** polímeros de elevada massa molecular (>20 unidades monossacáridos)

# A- Monossacáridos



D- gliceraldeído (**aldose**)



gliceraldeído  
(aldotriose)



Di-hidroxiacetona  
(cetotriose)

Sólidos cristalinos, incolores, muito solúveis em água e insolúveis em solventes apolares.

Todos os monossacáridos com exceção da di-hidroxiacetona têm 1 ou mais **carbonos quirais** → estereoisômeros (enantiômeros e Diastereoisômeros).

## Nomenclatura

**Nº de átomos de carbono:**

**n=3 trioses**

**n=4 tetroses**

**n=5 pentoses**

**n=6 hexoses**

...

**Natureza do grupo carbonilo:**

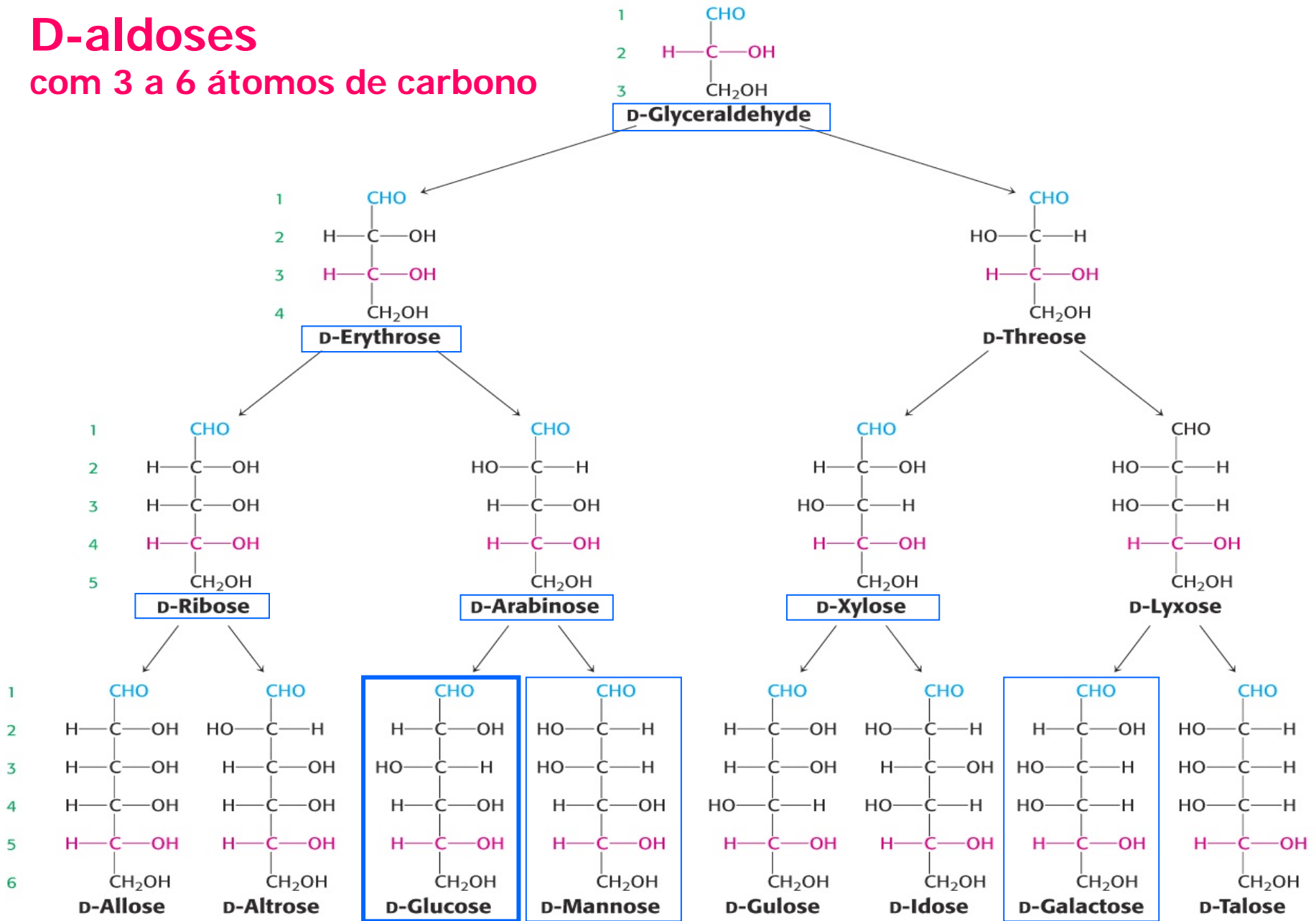
**Aldeído → aldose**

**cetona → cetose**

Uma molécula com n centros quirais tem 2<sup>n</sup> estereoisômeros.

Isômeros **D** têm uma configuração no carbono mais afastado do grupo carbonilo igual ao D-gliceraldeído

# D-aldoses com 3 a 6 átomos de carbono



D-glucose e D-manose: epímeros em C2

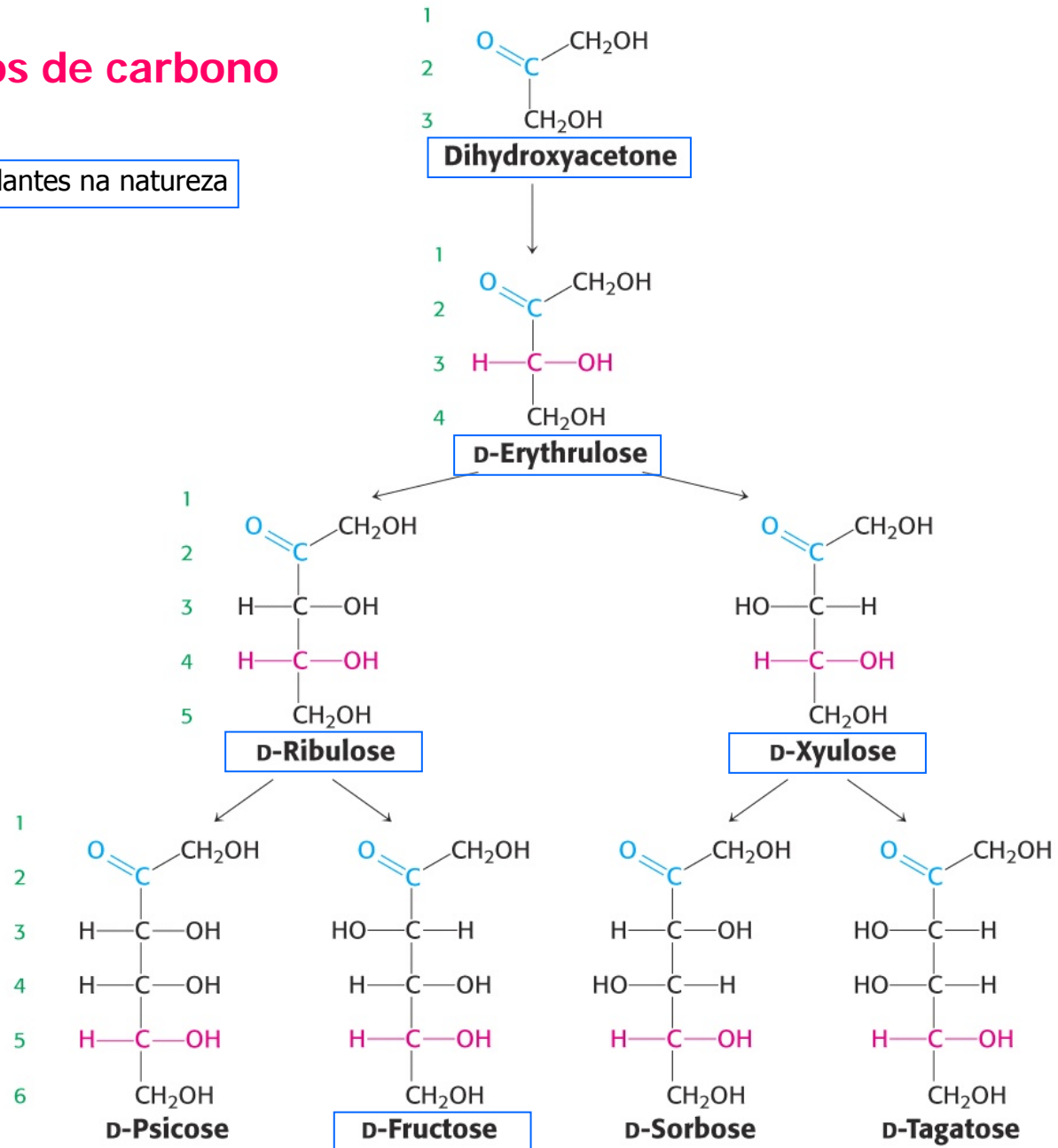
D-glucose e D-galactose: epímeros em C4

Epímeros são isômeros que diferem apenas na configuração em torno de 1 carbono quiral

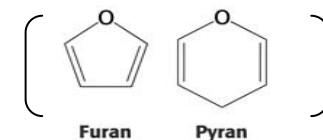
# D-cetoses

com 3 a 6 átomos de carbono

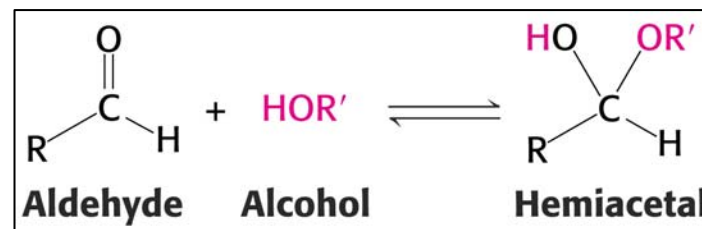
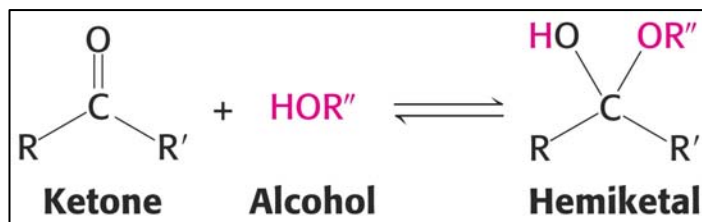
Monossacáridos mais abundantes na natureza



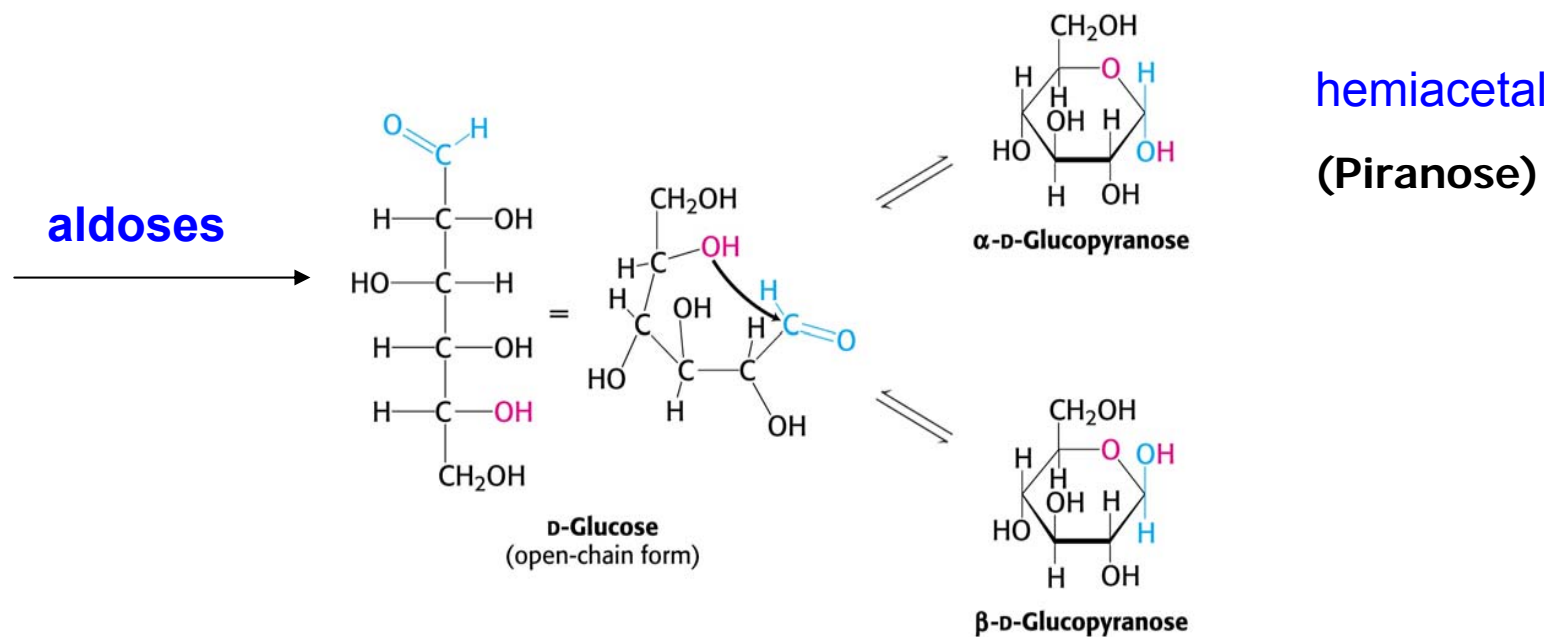
# Estruturas cíclicas – Piranoses e furanoses



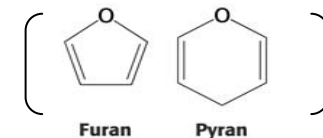
Os álcoois reagem com o grupo carbonilo de aldeídos e cetonas para formar hemiacetais e hemiketais, respectivamente.



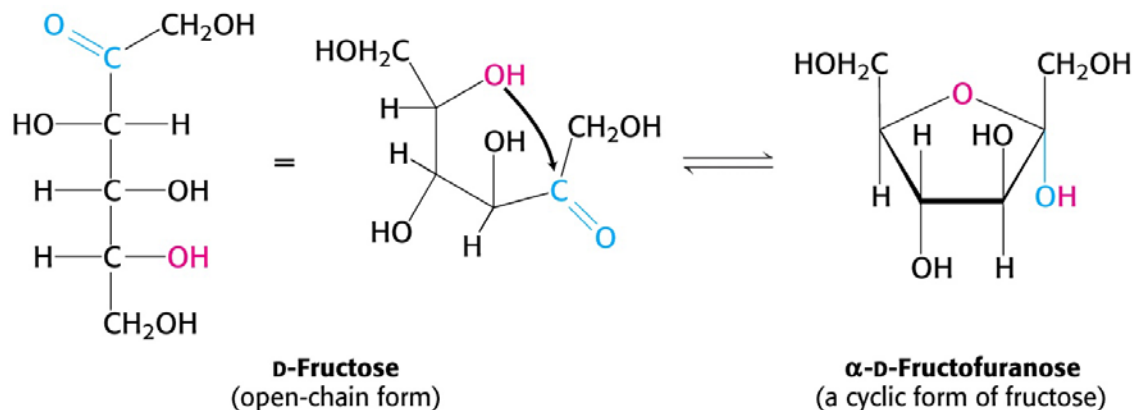
Em solução aquosa a maioria dos açúcares possui uma **estrutura cíclica** que resulta da reacção intracadeia entre um grupo hidroxilo e a função **aldeído** ou **cetona** originando **hemiacetais** e **hemiketais** cíclicos.



# Estruturas cíclicas – Piranoses e furanoses



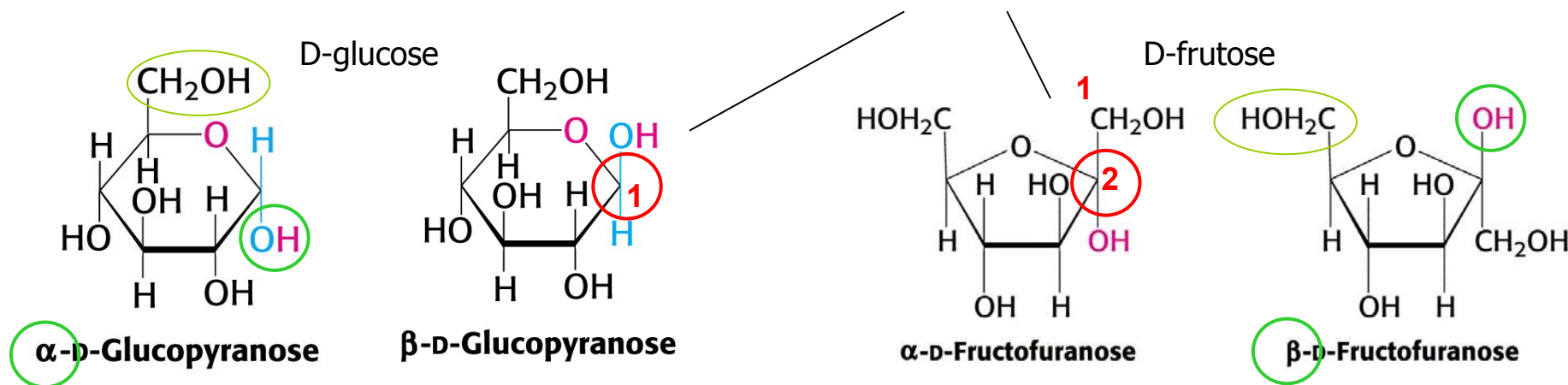
**cetoses**



**hemiacetal**  
(furanose)

A forma cíclica contém um carbono assimétrico adicional: **carbono anomérico**

**Anômeros** : diferente configuração do C anomérico (C1 ou C2)  $\alpha$  ou  $\beta$

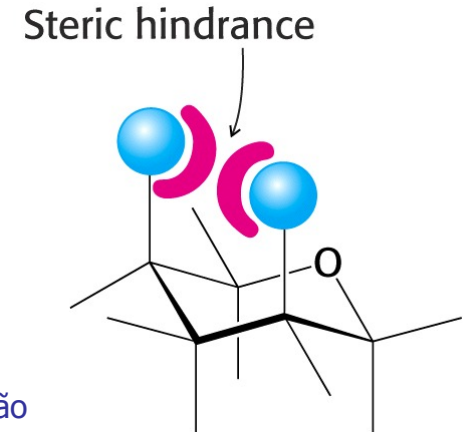
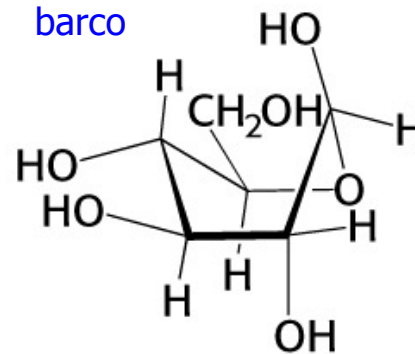
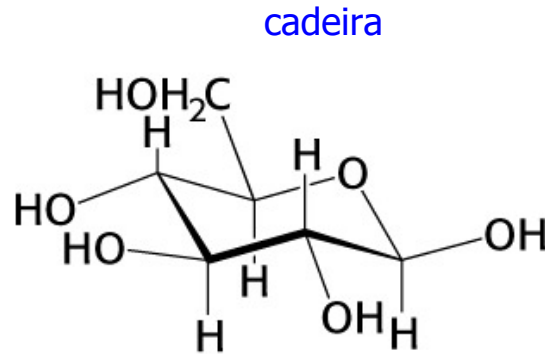


Os anômeros  $\alpha$  e  $\beta$  interconvertem-se por mutarotação através da forma de cadeia aberta



# Conformações das formas cíclicas

Os anéis de piranose podem adoptar uma **conformação de barco ou cadeira**

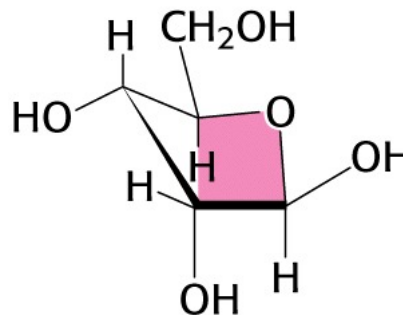


A estabilidade relativa das conformações de barco ou cadeira depende da disposição dos grupos volumosos.  $\beta$ -D-glucopiranosose é mais estável na conformação cadeira em que todos os grupos OH estão em posição equatorial.

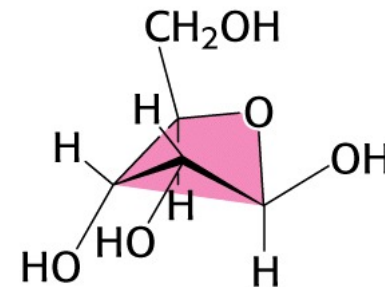
Os anéis de furanose podem adoptar uma **conformação envelope**

Na conformação  $C_3$ -endo o carbono C3 está fora do plano definido pelos outros carbonos.

Na conformação  $C_2$ -endo é o carbono C2 que está fora do plano definido pelos outros carbonos.



**$C_3$ -endo**



**$C_2$ -endo**

Representação das conformações da  $\beta$ -D-ribose

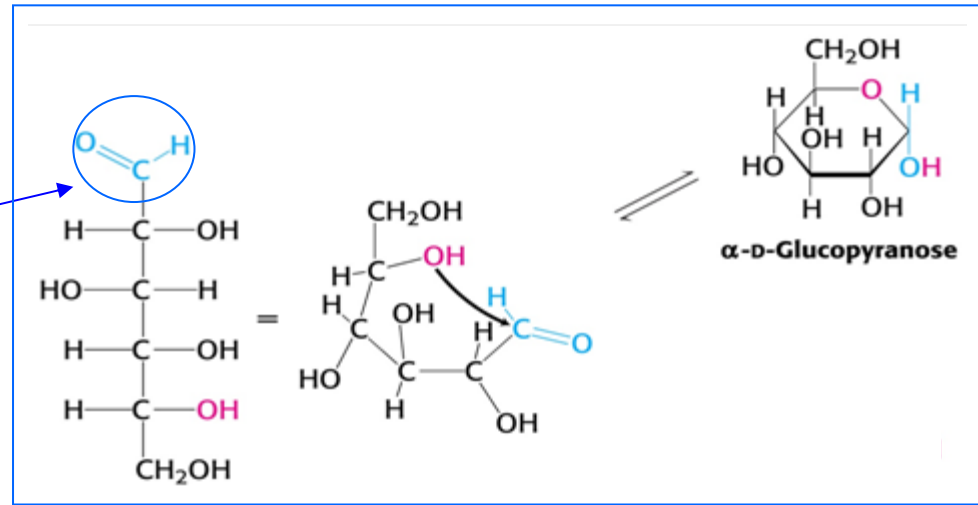
**Conformações** podem interconverter-se sem ruptura de ligações covalentes.

**Configurações** só se interconvertem se houver ruptura de ligações covalentes (os anómeros  $\alpha$  e  $\beta$  são configurações).

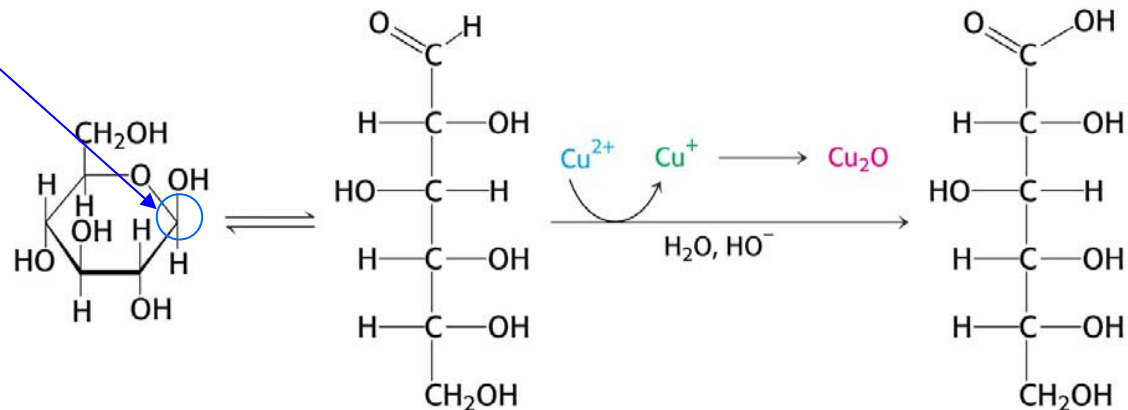


# As aldoses são “açúcares redutores”

**Carbono anomérico livre**



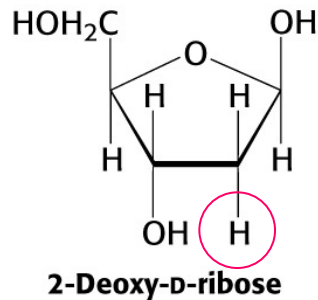
**Reduzem sais de Cu ou de Ag**



As aldoses são agentes redutores: o aldeído oxida-se a ácido carboxílico reduzindo íons de cobre ou prata. Em meio básico o íon  $\text{Cu}^+$  forma um precipitado vermelho de óxido de cobre. Só a forma de cadeia aberta é que pode reagir porque o grupo reactivo é o grupo aldeído livre. As CETOSSES NUNCA são açúcares redutores porque não têm nenhum grupo aldeído.

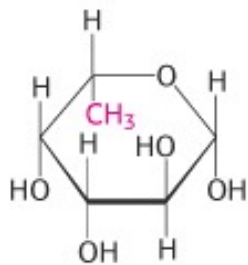
# Alguns derivados de monossacáridos importantes em biologia

## desoxirribose

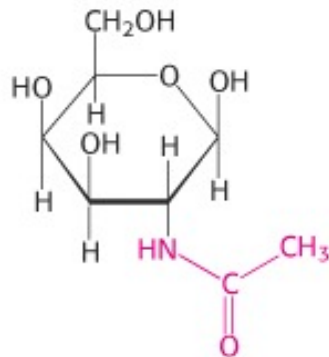


Os organismos contêm uma grande variedade de derivados de hexoses nos quais um OH é substituído por outro grupo funcional (ex. Amina, metilo ou simplesmente H).

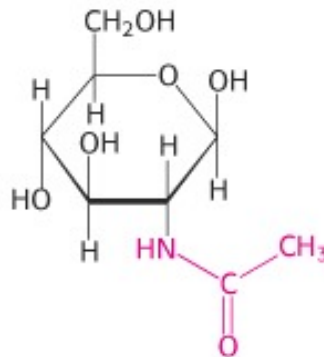
Outro exemplo é a reacção do OH com fosfato originando ésteres fosfóricos, muito importantes como intermediários metabólicos.



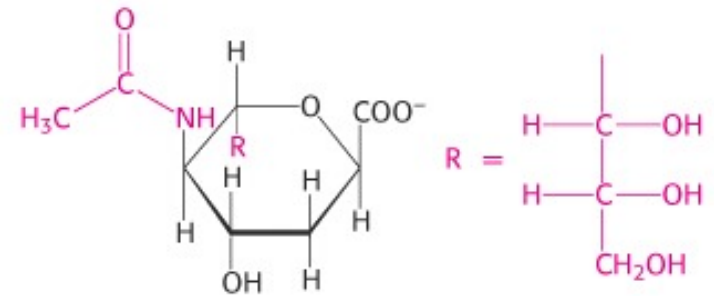
**$\beta$ -L-Fucose  
(Fuc)**



**$\beta$ -D-Acetylgalactosamine  
(GalNAc)**

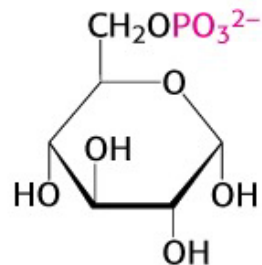


**$\beta$ -D-Acetylglucosamine  
(GlcNAc)**

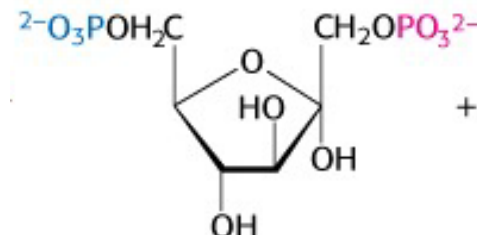


**Sialic acid (Sia)  
(N-Acetylneuraminate)**

## Açúcares fosforilados



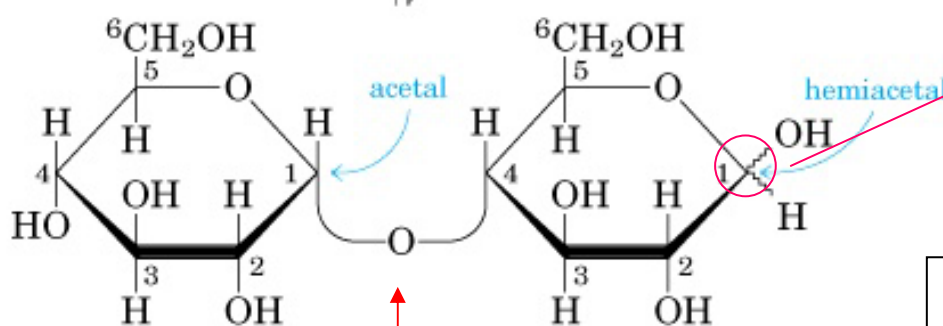
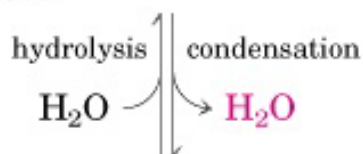
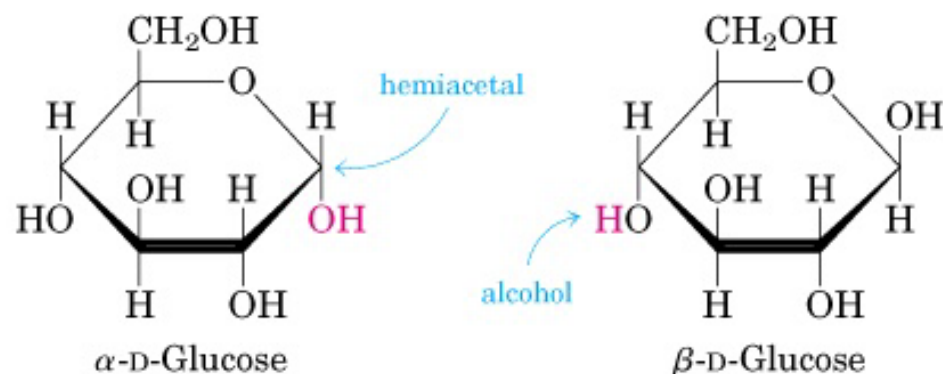
**Glucose 6-phosphate  
(G-6P)**



**Fructose 1,6-bisphosphate  
(F-1, 6-BP)**

# Dissacáridos: ligação *O*-glicosídica

Dissacáridos: são o resultado da ligação covalente entre dois monossacáridos.



**Ligação glicosídica**

Maltose

$\alpha$ -D-glucopiranosil-(1 $\rightarrow$ 4)-D-glucopiranoose

A ligação *O*-glicosídica forma-se quando um grupo OH de um açúcar reage com o carbono anomérico de outro açúcar.

Ao participar numa ligação glicosídica o carbono anomérico deixa de ser redutor.

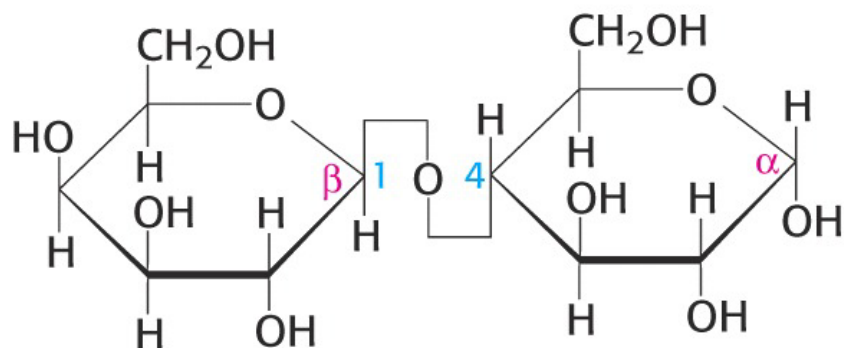
Açúcares redutores possuem uma extremidade redutora (1 carbono anomérico livre).

**Carbono anomérico livre: extremidade redutora.** a Maltose é um açúcar redutor.

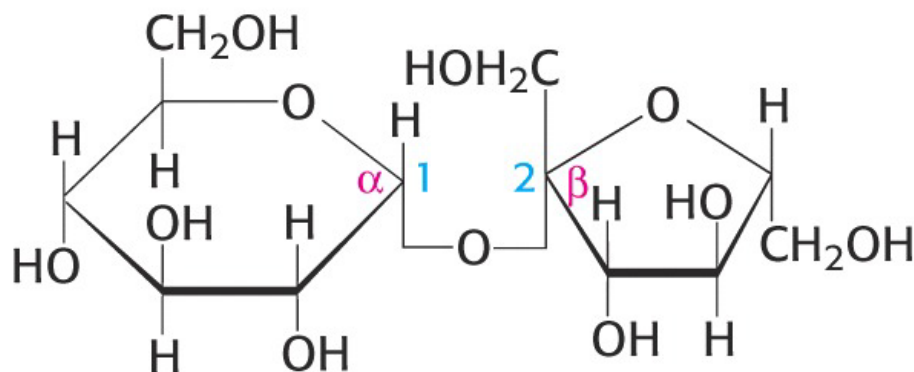
## Regras de nomenclatura:

1. Conformação do carbono anomérico
2. Nome do resíduo da extremidade não-redutora (incluindo furanose ou piranose)
3. Indicação dos carbonos que participam na ligação glicosídica (com seta)
4. Nome do segundo resíduo

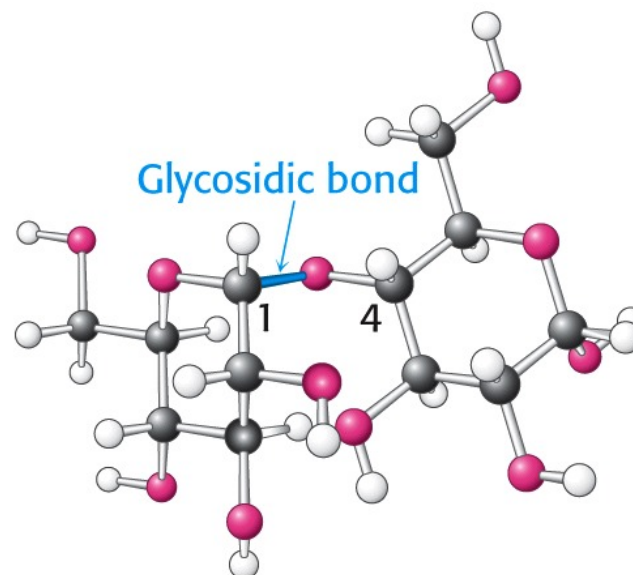
## Exemplos de outros dissacáridos comuns



Lactose (açúcar do leite)  
 $\beta$ -D-galactopiranosil-(1 $\rightarrow$ 4)- $\alpha$ -D-glucopiranosose



Sacarose (açúcar de mesa)  
 $\alpha$ -D-glucopiranosil-(1 $\rightarrow$ 2)- $\beta$ -D-frutofuranose

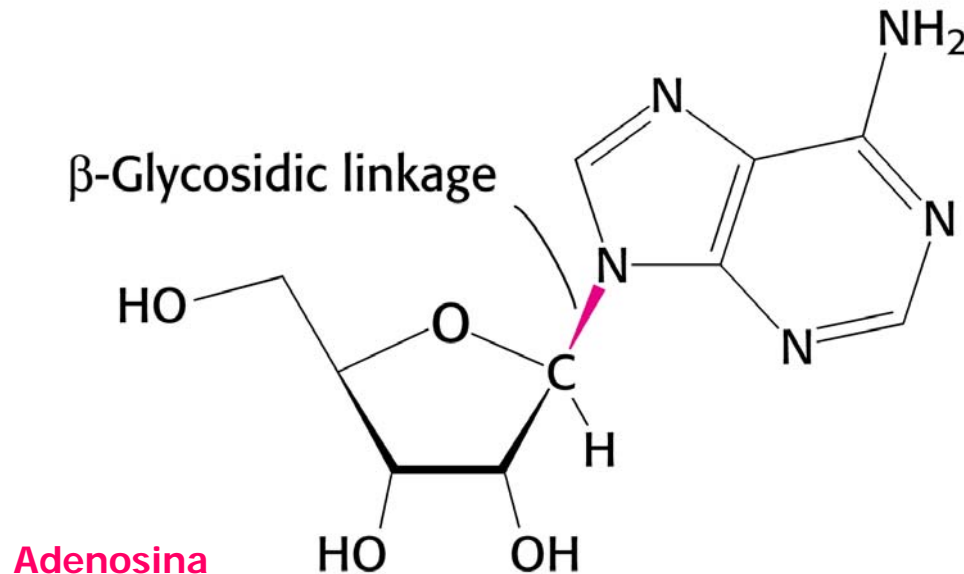


Maltose  
(açúcar resultante da hidrólise  
enzimática do amido)

*A maltose e a lactose são açúcares redutores.  
A sacarose é um açúcar não-redutor.  
Porquê?*

# Ligação *N*-glicosídica

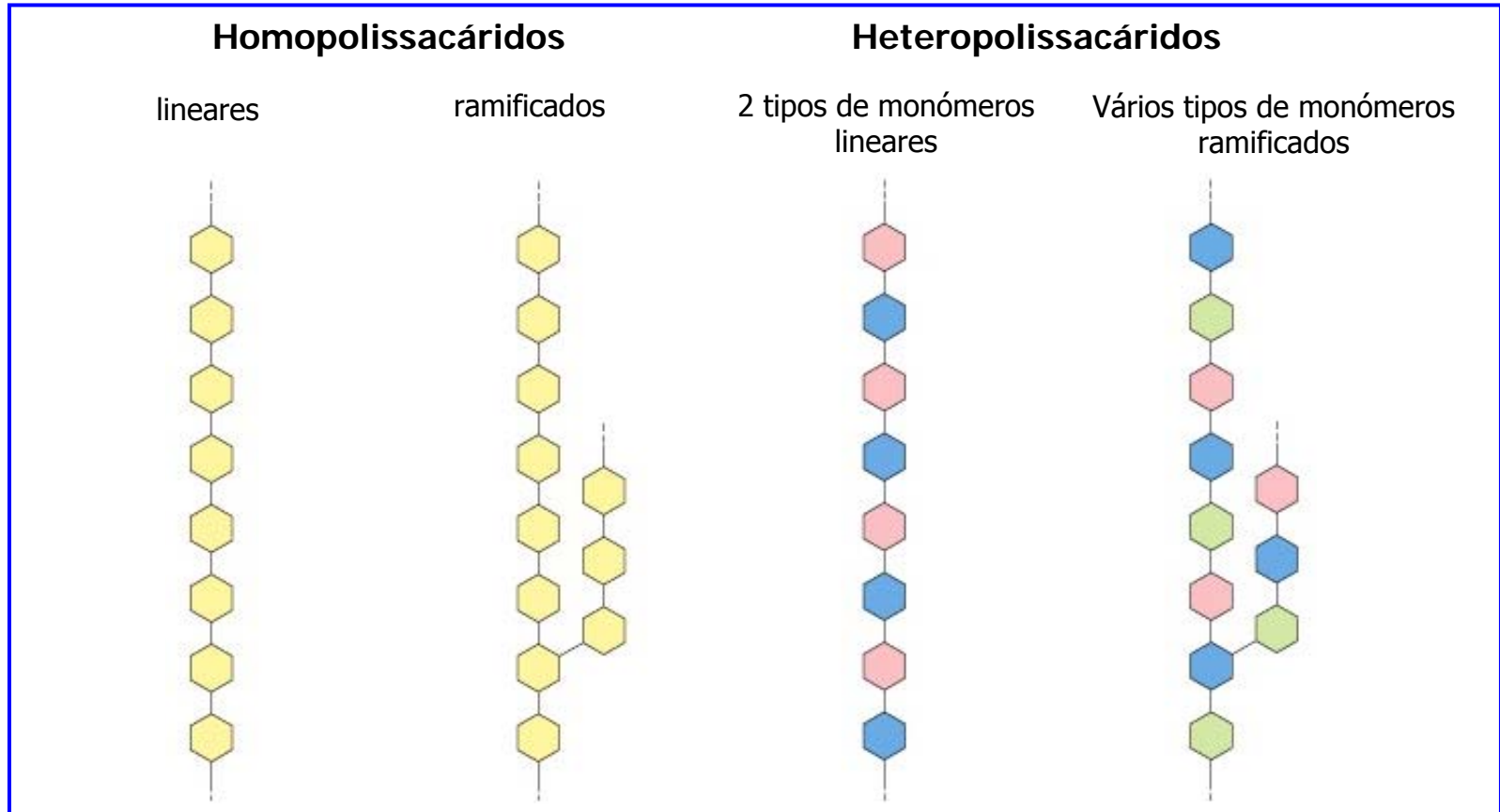
Quando o carbono anomérico se liga a uma amina em vez de um álcool forma-se uma ligação *N*-glicosídica



Este tipo de ligação é importante na formação dos nucleósidos em que o açúcar ribose ou desoxirribose se liga às bases azotadas Adenina, Guanina, Citosina, Timina e Uracilo.

# Polissacáridos

A maior parte dos açúcares que se encontra na natureza está na forma de polissacáridos, que são polímeros de elevada massa molecular. Diferem uns dos outros no **tipo de unidades** de monossacáridos, **comprimento** das cadeias, **tipo de ligação** entre as unidades e **grau de ramificação**.



## Funções

**Polissacáridos estruturais: celulose e quitina** (homopolissacáridos lineares)

**Polissacáridos de reserva: amido e glicogénio** (homopolissacáridos ramificados)

**Outros polissacáridos: peptidoglicanos, glicosaminoglicanos** (heteropolissacáridos)

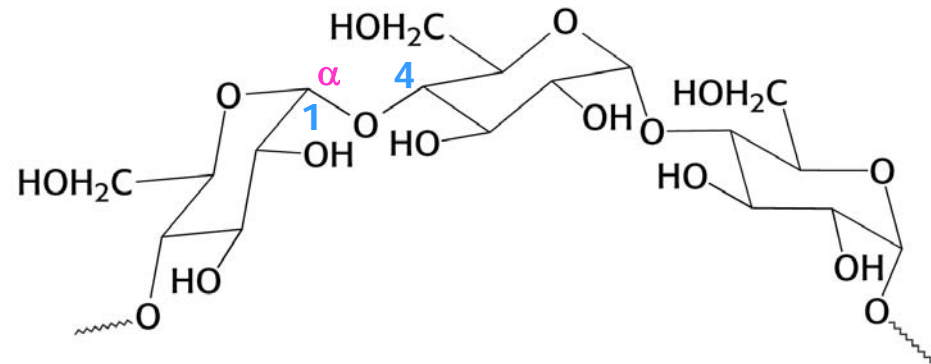
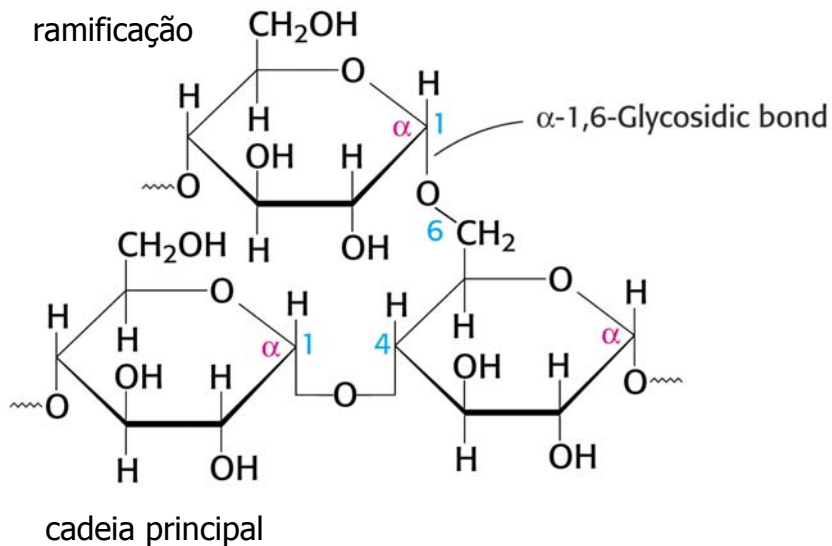
# Polissacáridos de reserva

## Amido

Reserva de glucose nas plantas. Forma-se nos cloroplastos a partir de D-glucose produzida na fotossíntese. Ocorre em grânulos (ca.  $1.0\mu\text{m}$ ) constituídos por  $\alpha$ -amilose (polímero linear) e amilopectina (polímero ramificado)

**$\alpha$ -amilose** (10-30%) polímero linear constituído por unidades de D-glucose unidas por ligações  $\alpha$ -1,4. (MM vários milhares até  $>1$  milhão)

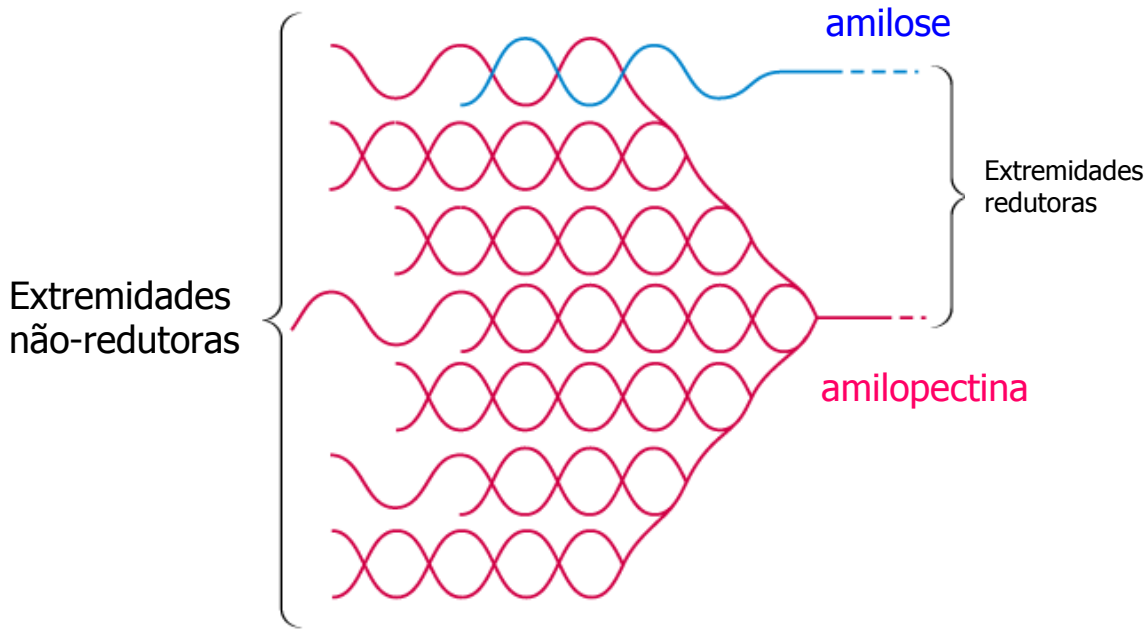
**Amilopectina** (90-70%) polímero de D-glucose ( $\alpha$ -1,4) ramificado através de algumas ligações  $\alpha$ -1,6 (ca. de 1 em cada 24-30); (MM até 100 milhões)



**Amido**  
(ligações  $\alpha$ -1,4)



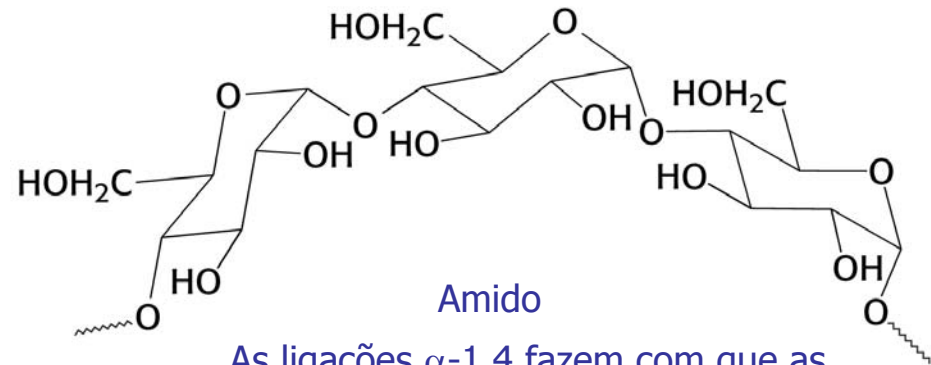
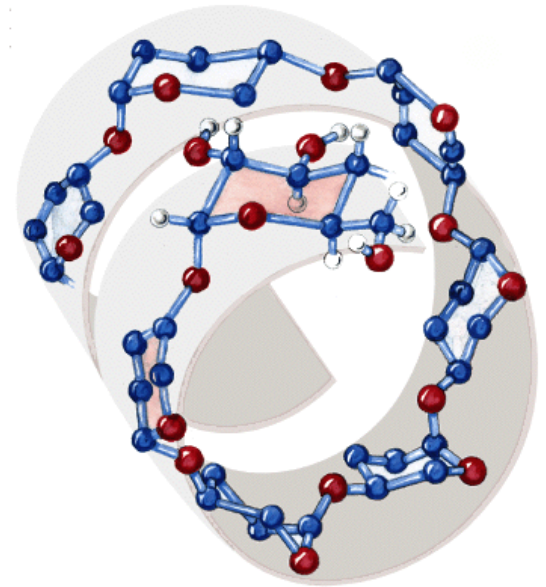
## Organização dos agregados de amilose e amilopectina no amido



A degradação polímero faz-se a partir das extremidades não redutoras. A vantagem das ramificações é haver muitas extremidades não redutoras.

→ maior eficiência no processo de mobilização da glucose quando é necessário.

## Estrutura da amilose



As ligações  $\alpha$ -1,4 fazem com que as cadeias adotem uma estrutura helicoidal.

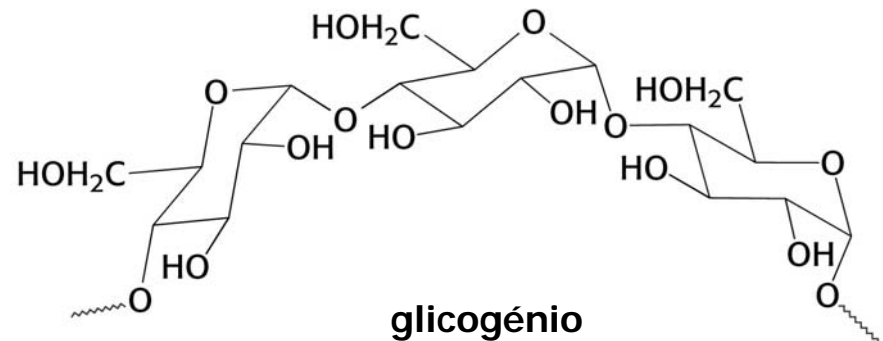
# Polissacáridos de reserva

## Glicogénio

Reserva de glucose nos animais. Forma-se no citoplasma das células do fígado a partir de D-glucose. Ocorre em grânulos (ca.  $0.1\ \mu\text{m}$ ) muito hidratados. **É um polímero insolúvel semelhante à amilopectina** Glc ( $\alpha$ -1 $\rightarrow$ 4) Glc com ramificações ( $\alpha$ -1 $\rightarrow$ 6) mas é mais ramificado (1 ramificação em cada 8-12 resíduos). É mais compacto do que o amido. MM vários milhões. Os grânulos também contêm as enzimas responsáveis pela síntese e degradação do glicogénio. As unidades de glucose são removidas a partir das extremidades não-redutoras.

### O armazenamento de glucose sob a forma de glicogénio tem vantagens:

- Contribui pouco para a osmolaridade ( $0.01\ \mu\text{M}$  em vez de  $0.4\ \text{M}$  se fosse glucose livre)
- Permite que a concentração intracelular de glucose se mantenha baixa, o que é importante para o transporte de glucose do sangue ( $5\ \text{mM}$ ) para as células.



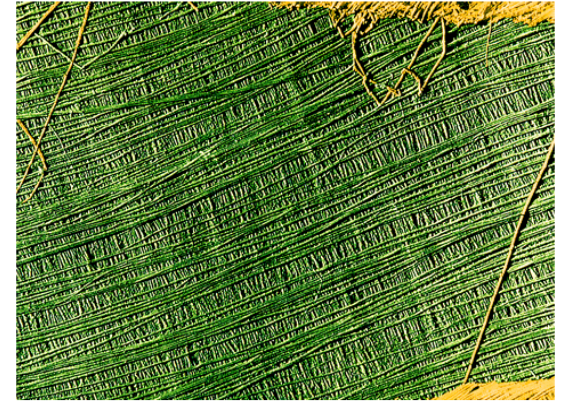
As ligações  $\alpha$ -1,4 fazem com que as cadeias adotem uma estrutura helicoidal.

# Polissacáridos estruturais

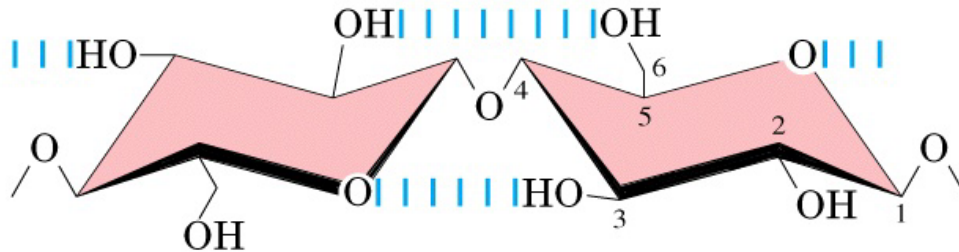
## Celulose

Substância fibrosa, insolúvel em água, presente nas paredes das células vegetais. É o polissacárido mais abundante.

**Homopolissacárido linear constituído por unidades de D-glucose com ligações glicosídicas  $\beta$ -(1 $\rightarrow$ 4)** (entre 10 000 e 15 000 unidades). Estrutura 3D distendida com muitas ligações de hidrogénio intracadeia e intercadeia.



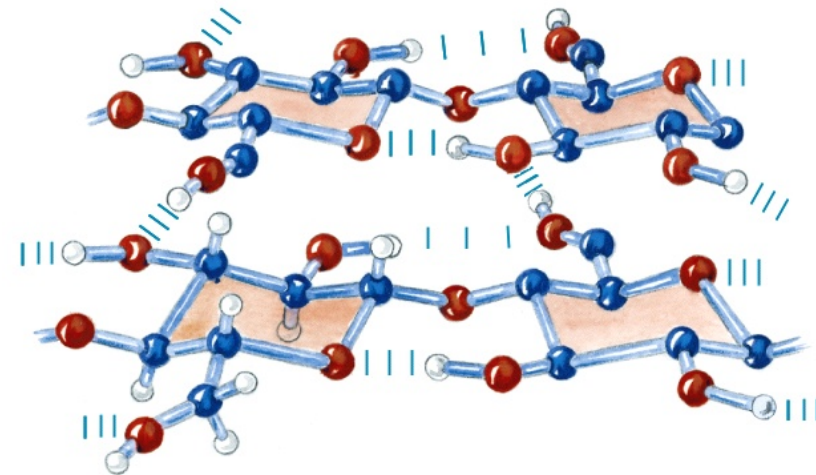
Fibras de celulose numa parede celular



Unidades de D-glucose com ligação  $\beta$ -(1 $\rightarrow$ 4)

Como na estrutura da celulose os OH estão todos a formar ligações de hidrogénio uns com os outros a celulose tem pouca água.

Este polímero apresenta grande resistência à tensão mecânica por causa da elevada estabilização conseguida pelas ligações de hidrogénio.



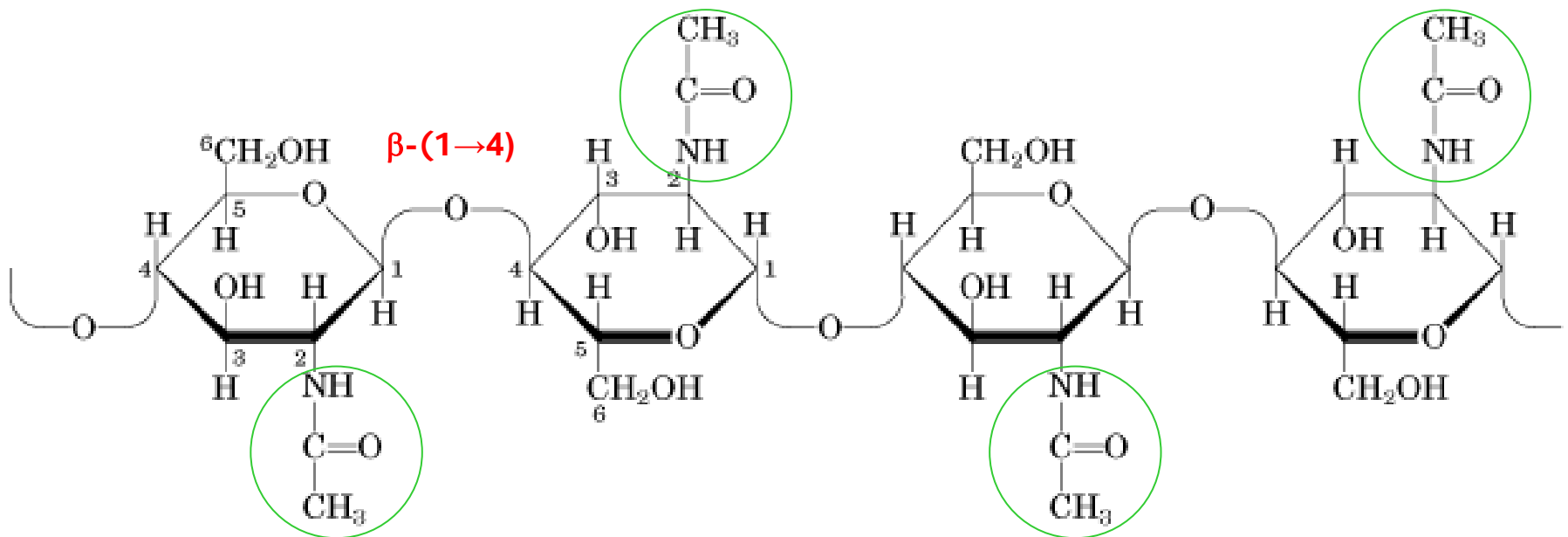
Representação de duas cadeias paralelas de celulose, estabelecendo ligações de hidrogénio entre si.

# Polissacáridos estruturais

## Quitina

**Homopolissacárido linear constituído por unidades de N-acetilglucosamina com ligações glicosídicas  $\beta$ -(1 $\rightarrow$ 4)**

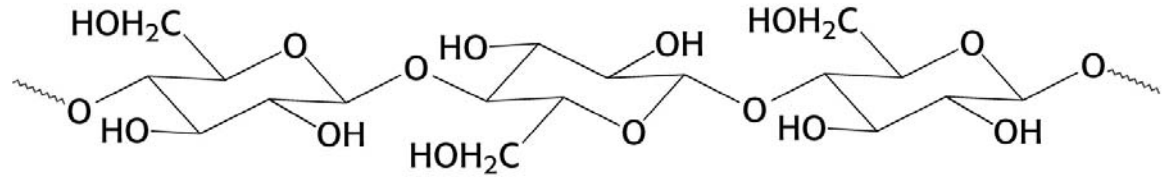
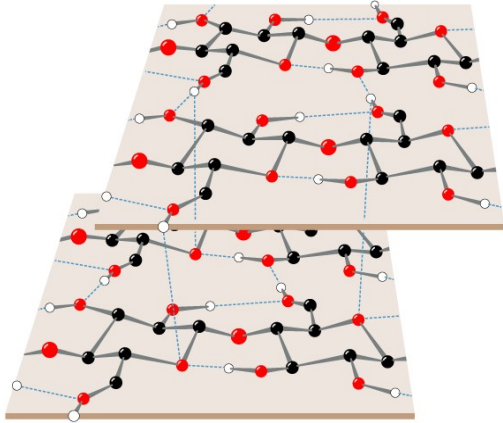
Muito semelhante à celulose, forma fibras distendidas. É o principal componente do exosqueleto dos insectos e dos crustáceos. É o segundo polissacárido mais abundante.



OH do C2 substituído por uma amina

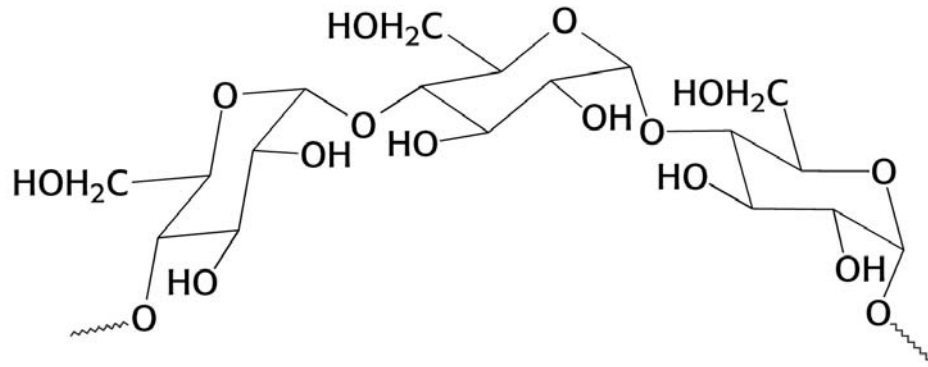
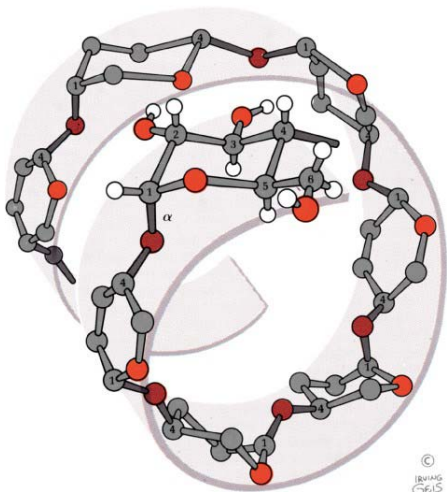
# Influência do tipo de ligação na estrutura do polissacárido

Como consequência estrutural das ligações  $\beta$ -1,4, a celulose forma cadeias muito longas – **fibras**.



celulose  
ligações  $\beta$ -(1 $\rightarrow$ 4)

Contrasta com a  $\alpha$ -amilose (amido) que, possuindo apenas ligações glicosídicas  $\alpha$ -1,4, forma uma **estrutura helicoidal**:



Amido e glicogênio  
ligações  $\alpha$ -(1 $\rightarrow$ 4)

# Glicosaminoglicanos (GAG)

- **Constituintes da matriz extracelular:** Material gelatinoso que enche o espaço extracelular nos tecidos dos animais multi-celulares. Mantém as células unidas e permite a difusão dos nutrientes e  $O_2$  até às células. A matriz extracelular é constituída por glicosaminoglicanos e proteínas fibrosas (colagéneo, elastina, fibronectina e laminina)
- São polímeros lineares compostos por unidades de dissacáridos que se repetem
- Contêm em geral grupos  $COO^-$  e/ou  $SO_3^-$

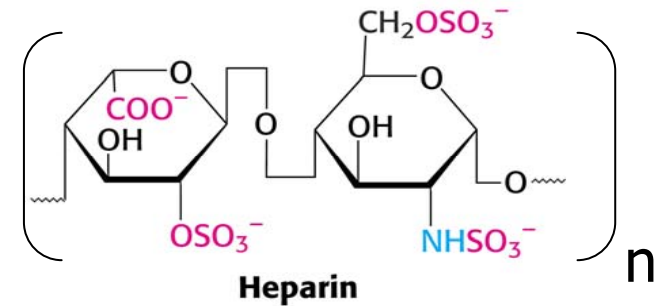
## Exemplos:

**heparina**- um anti-coagulante natural (une-se à anti-trombina III)

**Sulfato de queratano** - presente em tendões, cartilagens, etc.

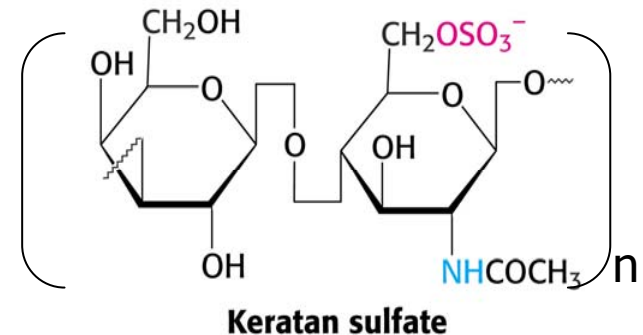
A carga do sulfato e do carboxilato faz com que o polímero tenha uma densidade de carga negativa elevada. Para minimizar a repulsão o polímero assume uma conformação distendida em solução.

**Existem atracções electrostáticas entre os glicosaminoglicanos e as proteínas extra-celulares.**



2-sulfato-D-iduronato

N-sulfo-D-glucosamina-6-sulfato



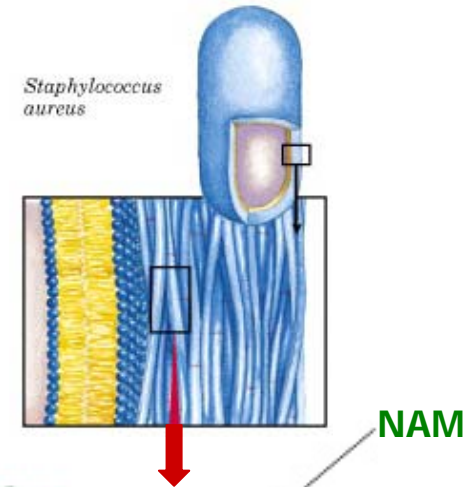
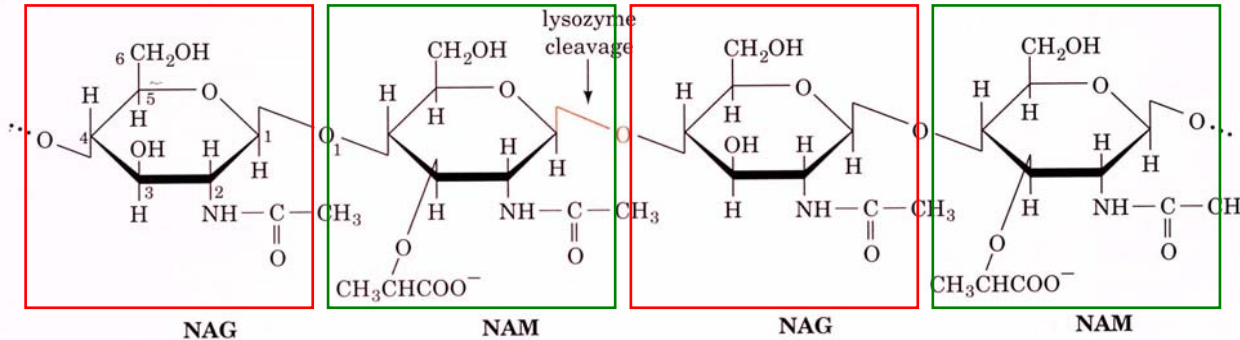
D-galactose

N-acetil-D-glucosamina-6-sulfato



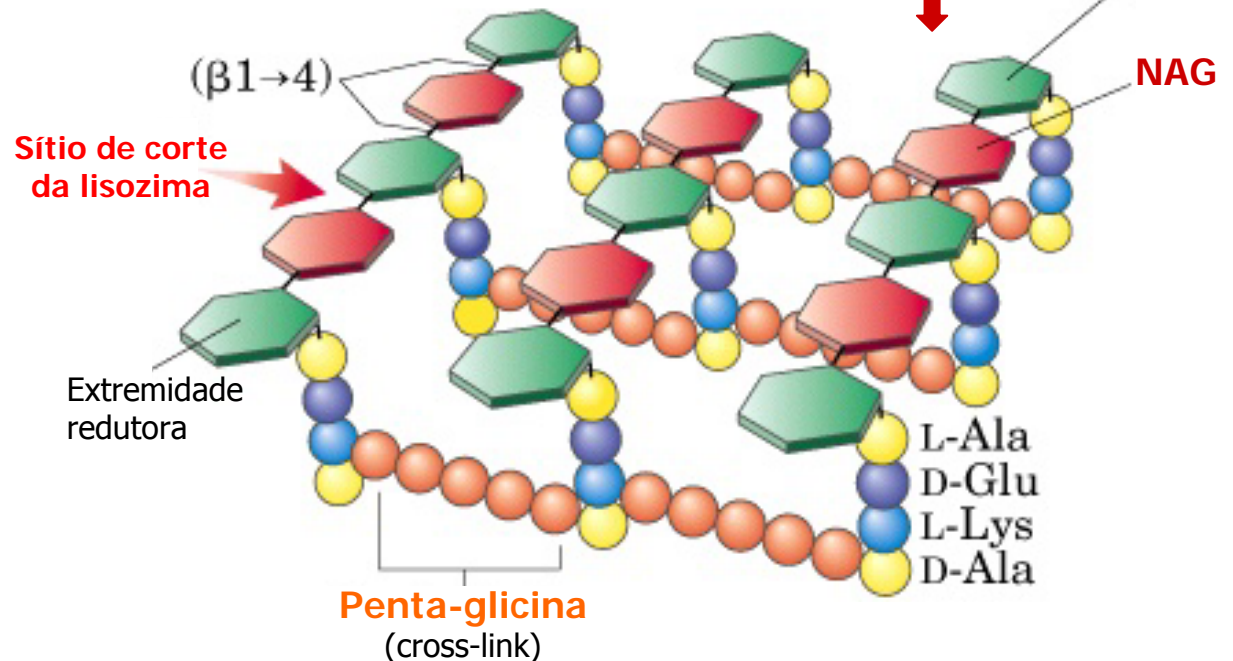
# Peptidoglicano

Constituinte das paredes celulares de bactérias (ex. *Staphylococcus aureus*)  
**Heteropolímero  $\beta$ -(1 $\rightarrow$ 4) N-acetilglucosamina (NAG) e ácido N-acetil murâmico (NAM).**  
 Os polímeros lineares de polissacáridos são “cross-linked” com péptidos.



A enzima **lisozima** mata bactérias porque hidrolisa as ligações  $\beta$ -(1 $\rightarrow$ 4). Sem a parede protectora do peptidoglicano as células incham e rebentam devido ao choque osmótico.

O antibiótico **penicilina** interfere com a síntese dos “cross-links”. A penicilina liga-se ao centro activo da enzima *transpeptidase* inactivando-a irreversivelmente. Esta enzima catalisa a reacção de ligação da glicina à D-alanina





# Glicoconjugados

## Proteoglicanos

Macromoléculas da superfície da célula ou matriz extracelular. Uma ou mais cadeias de glicosaminoglicanos ligam-se covalentemente a uma proteína de membrana (ou proteína secretada). O polissacárido representa a maior fracção em massa e domina a estrutura. São os componentes mais importantes do tecido conjuntivo (cartilagens).

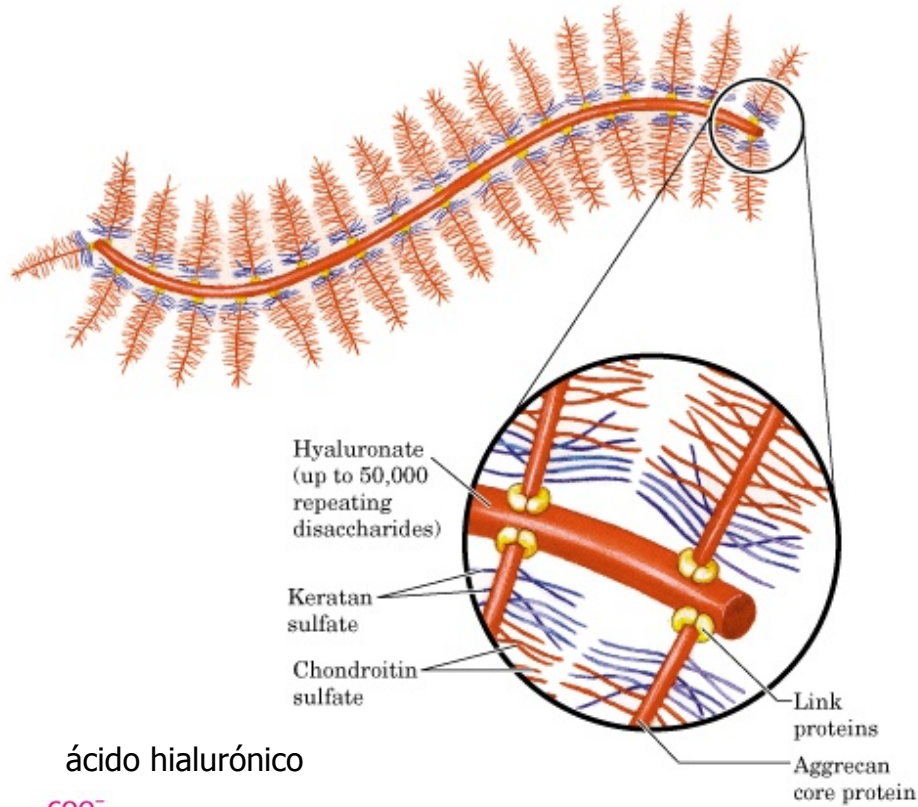
## Glicoproteínas

Resultam da associação de uma proteína a oligossacáridos de complexidade variável através de ligações covalentes. Os hidratos de carbono representam entre 1 e 70% da massa da glicoproteína. Encontram-se na face exterior da membrana plasmática, matriz extracelular e sangue. Dentro da célula encontram-se associados a organelos específicos. Têm funções de reconhecimento célula-célula e adesão, migração celular durante o desenvolvimento, coagulação do sangue, resposta imune, etc. São moléculas que veiculam informação. A informação é “codificada” na variabilidade dos oligossacáridos, dando origem a sítios de reconhecimento e de alta afinidade para ligação de outras proteínas (lectinas).

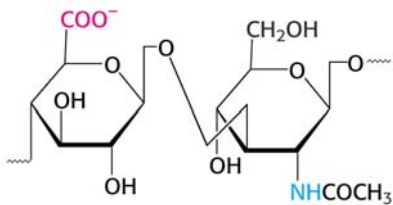
## Glicolípidos

Lípidos de membrana em que existem oligossacáridos covalentemente ligados à cabeça hidrofílica. Estão envolvidos em processos de reconhecimento específico, tal como as glicoproteínas.

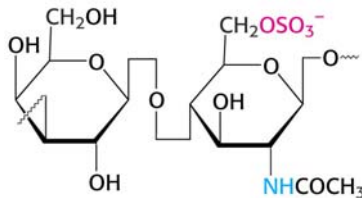
# Proteoglicanos



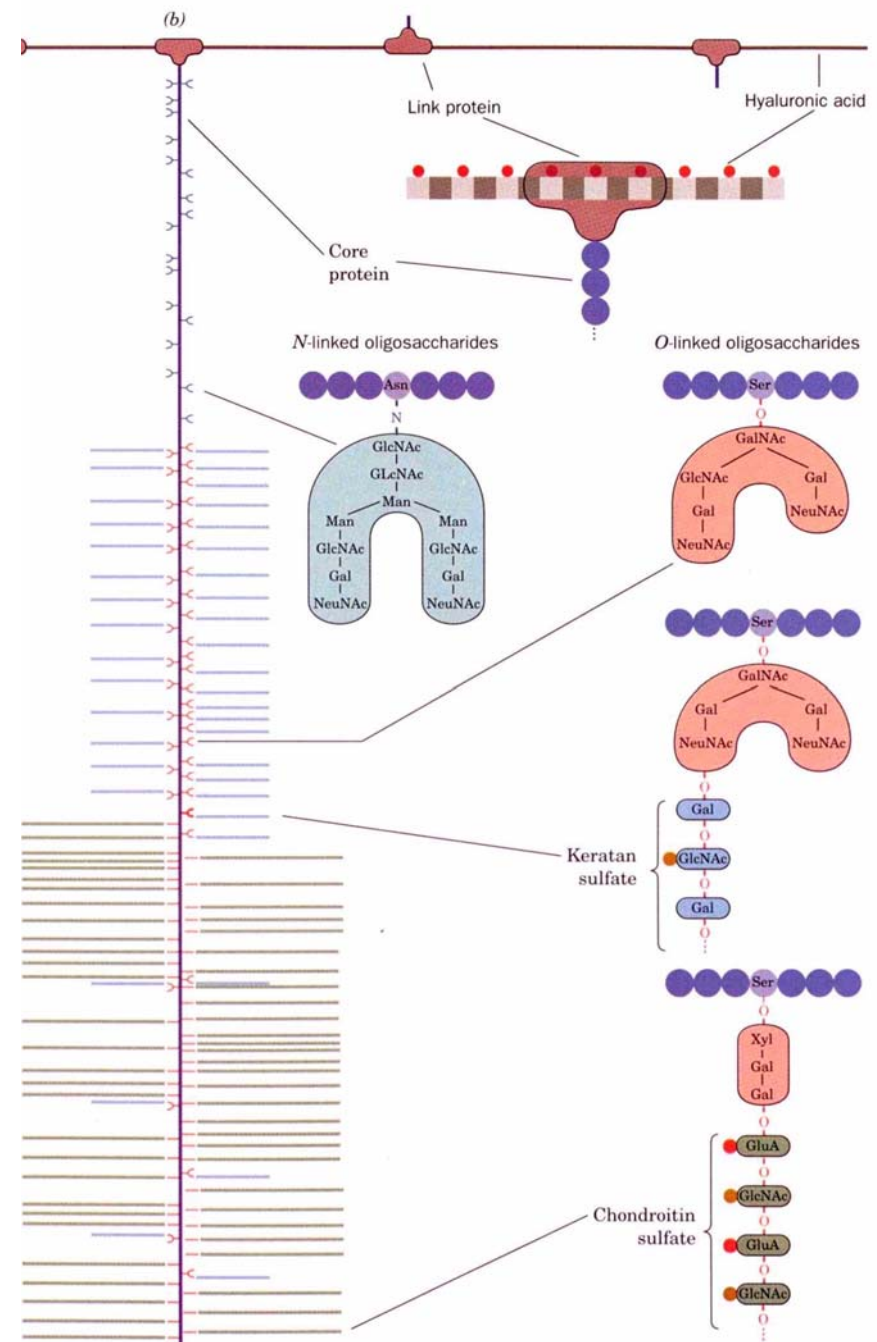
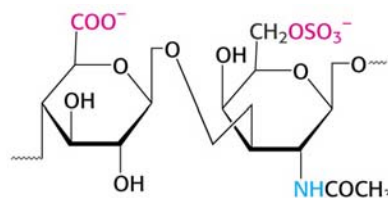
ácido hialurónico



sulfato de queratano

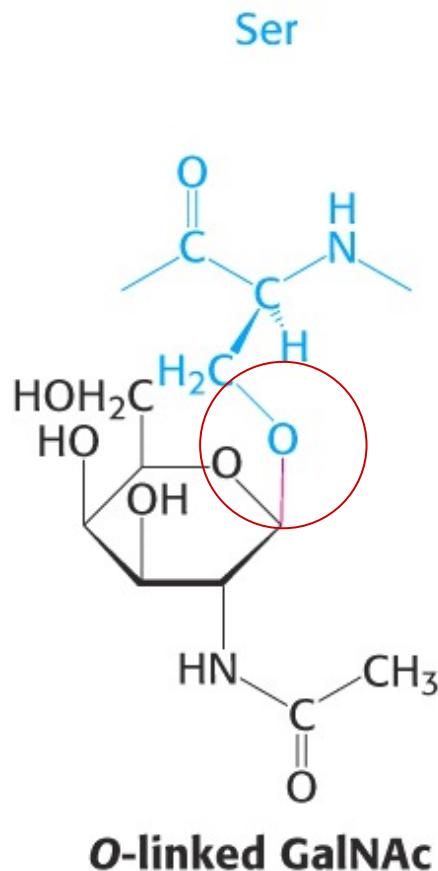
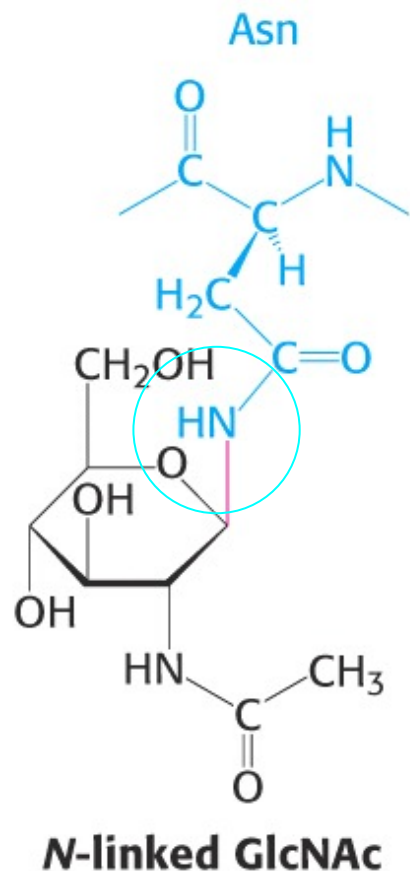


sulfato de condroitina



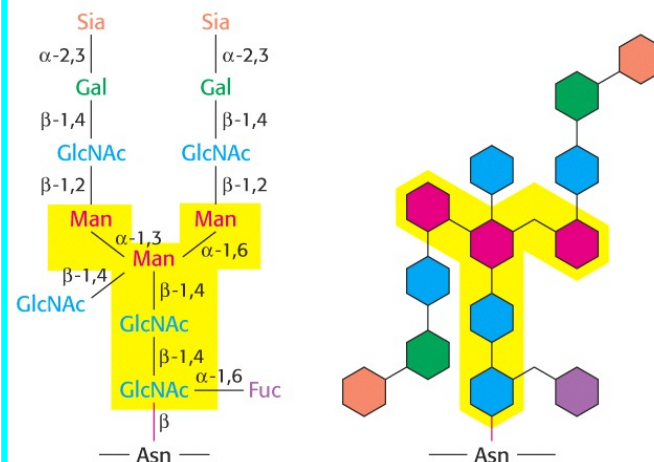
# Glicoproteínas

Os hidratos de carbono ligam-se às proteínas através de resíduos de **asparagina (Asn) *N*-linked** **serina (Ser) ou treonina (Thr) *O*-linked**.



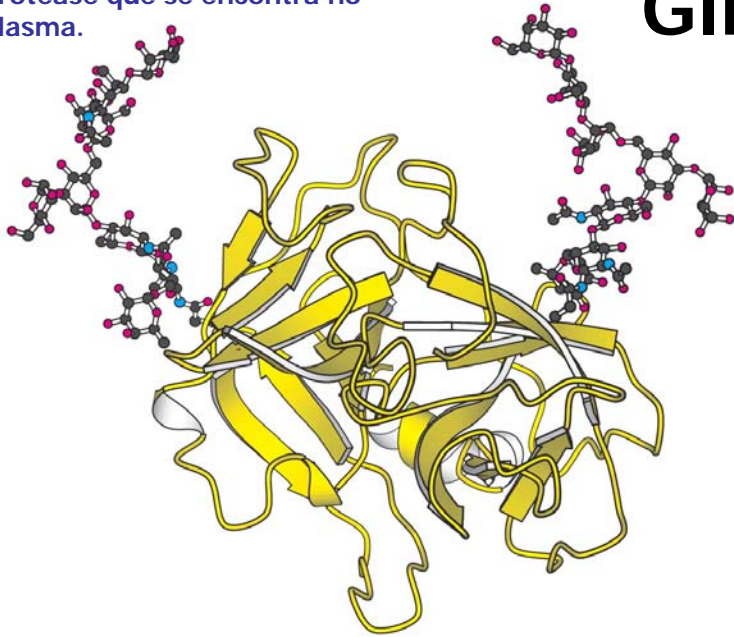
É possível detectar sítios de potencial glicosilação na sequência da proteína: Uma asparagina só se liga a um oligossacárido se estiver integrada nas sequências Asn-X-Ser ou Asn-X-Thr.

Todos os oligossacáridos *N*-linked têm um pentassacárido comum com três manoses e duas N-acetilglucosaminas. A grande variabilidade de padrões obtém-se através da ligação de outros açúcares a este pentassacárido.

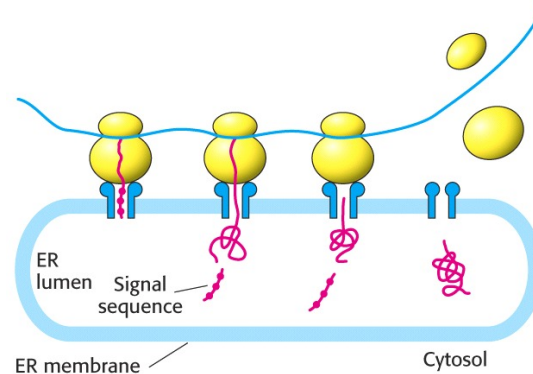
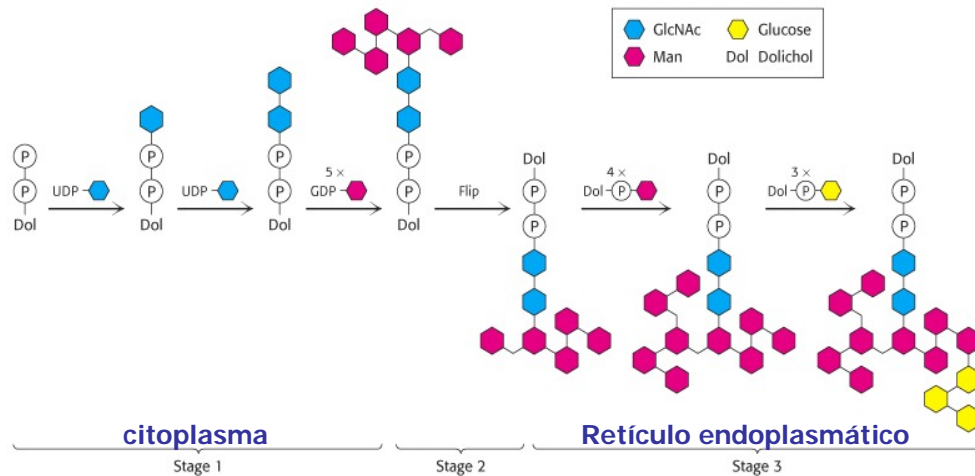


**Elastase: glicoproteína secretada.**  
**Protease que se encontra no plasma.**

# Glicoproteínas

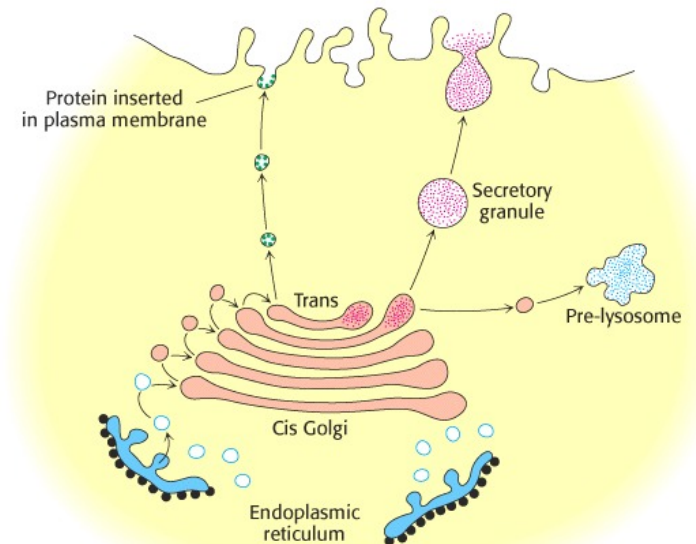


Os oligossacáridos destinados a serem ligados a Asn (*N*-linked) são “montados” ligados a dolicol fosfato (molécula lipídica contendo 20 unidades isopreno) primeiro no citoplasma e depois no interior do retículo endoplasmático antes de serem transferidos para a proteína.



A elastase é sintetizada por ribossomos associados à membrana do RE sendo guiada por uma sequência sinal de 29 aa para o seu interior. Essa sequência é cortada e inicia-se a glicosilação, que só termina no complexo de Golgi. No complexo de Golgi a proteína é destinada a secreção.

A glicosilação das proteínas ocorre no interior do retículo endoplasmático (*N*-linked) e no complexo de Golgi (*N*-linked e *O*-linked).



**ANEXOS**



# Monossacáridos: abreviaturas

## Abreviaturas de alguns monossacáridos e seus derivados

Abequose	Abe	Glucuronic acid	GlcA
Arabinose	Ara	Galactosamine	GalN
Fructose	Fru	Glucosamine	GlcN
Fucose	Fuc	N-Acetylgalactosamine	GalNAc
Galactose	Gal	N-Acetylglucosamine	GlcNAc
Glucose	Glc	Iduronic acid	IdoA
Mannose	Man	Muramic acid	Mur
Rhamnose	Rha	N-Acetylmuramic acid	Mur2Ac
Ribose	Rib	N-Acetylneuraminic acid	Neu5Ac
Xylose	Xyl	(a sialic acid)	

## Polissacáridos importantes

Poly-saccharide	Mono-saccharide 1	Mono-saccharide 2	Linkage	Branching	Occurrence	Function
<b>Bacteria</b>						
Murein Dextran	D-GlcNAc D-Glc	D-MurNAc <sup>1)</sup> —	$\beta$ 1 $\rightarrow$ 4 $\alpha$ 1 $\rightarrow$ 6	— $\alpha$ 1 $\rightarrow$ 3	Cell wall Slime	SC WB
<b>Plants</b>						
Agarose Carrageenan	D-Gal D-Gal	L-aGal <sup>2)</sup> —	$\beta$ 1 $\rightarrow$ 4 $\beta$ 1 $\rightarrow$ 3	$\beta$ 1 $\rightarrow$ 3 $\alpha$ 1 $\rightarrow$ 4	Red algae (agar) Red algae	WB WB
Cellulose Xyloglucan	D-Glc D-Glc	— D-Xyl (D-Gal, L-Fuc)	$\beta$ 1 $\rightarrow$ 4 $\beta$ 1 $\rightarrow$ 4	— $\beta$ 1 $\rightarrow$ 6 ( $\beta$ 1 $\rightarrow$ 2) $\alpha$ 1 $\rightarrow$ 3	Cell wall Cell wall (Hemicellulose) Cell wall (pectin)	SC SC SC
Arabinan Amylose Amylopectin Inulin	L-Ara D-Glc D-Glc D-Fru	— — — —	$\alpha$ 1 $\rightarrow$ 5 $\alpha$ 1 $\rightarrow$ 4 $\alpha$ 1 $\rightarrow$ 4 $\beta$ 2 $\rightarrow$ 1	$\alpha$ 1 $\rightarrow$ 3 — $\alpha$ 1 $\rightarrow$ 6 —	Amyloplasts Amyloplasts Amyloplasts Storage cells	RC RC RC RC
<b>Animals</b>						
Chitin Glycogen Hyaluronic acid	D-GlcNAc D-Glc D-GlcUA	— — D-GlcNAc	$\beta$ 1 $\rightarrow$ 4 $\alpha$ 1 $\rightarrow$ 4 $\beta$ 1 $\rightarrow$ 4 $\beta$ 1 $\rightarrow$ 3	— $\alpha$ 1 $\rightarrow$ 6 —	Insects, crabs Liver, muscle Connective tissue	SK RK SK, WB

SC= structural carbohydrate, RC= reserve carbohydrate,  
WB = water-binding carbohydrate; <sup>1)</sup> N-acetylmuramic acid, <sup>2)</sup> 3,6-anhydrogalactose



# Estrutura e função de alguns polissacáridos

<i>Polymer</i>	<i>Type*</i>	<i>Repeating unit†</i>	<i>Size (number of monosaccharide units)</i>	<i>Roles/significance</i>
Starch				Energy storage: in plants
Amylose	Homo-	( $\alpha 1 \rightarrow 4$ )Glc, linear	50-5,000	
Amylopectin	Homo-	( $\alpha 1 \rightarrow 4$ )Glc, with ( $\alpha 1 \rightarrow 6$ )Glc branches every 24-30 residues	Up to $10^6$	
Glycogen	Homo-	( $\alpha 1 \rightarrow 4$ )Glc, with ( $\alpha 1 \rightarrow 6$ )Glc branches every 8-12 residues	Up to 50,000	Energy storage: in bacteria and animal cells
Cellulose	Homo-	( $\beta 1 \rightarrow 4$ )Glc	Up to 15,000	Structural: in plants, gives rigidity and strength to cell walls
Chitin	Homo-	( $\beta 1 \rightarrow 4$ )GlcNAc	Very large	Structural: in insects, spiders, crustaceans, gives rigidity and strength to exoskeletons
Dextran	Homo-	( $\alpha 1 \rightarrow 6$ )Glc, with ( $\alpha 1 \rightarrow 3$ ) branches	Wide range	Structural: in bacteria, extracellular adhesive
Peptidoglycan	Hetero-; peptides attached	4)Mur2Ac( $\beta 1 \rightarrow 4$ )GlcNAc( $\beta 1$	Very large	Structural: in bacteria, gives rigidity and strength to cell envelope
Agarose	Hetero-	3)D-Gal( $\beta 1 \rightarrow 4$ )3,6-anhydro-L-Gal( $\alpha 1$	1,000	Structural: in algae, cell wall material
Hyaluronate (a glycosamino-glycan)	Hetero-; acidic	4)GlcA( $\beta 1 \rightarrow 3$ )GlcNAc( $\beta 1$	Up to 100,000	Structural: in vertebrates, extracellular matrix of skin and connective tissue; viscosity and lubrication in joints

\*Each polymer is classified as a homopolysaccharide (homo-) or heteropolysaccharide (hetero-).

†The abbreviated names for the peptidoglycan, agarose, and hyaluronate repeating units indicate that the polymer contains repeats of this disaccharide unit. For example, in peptidoglycan, the GlcNAc of one disaccharide unit is ( $\beta 1 \rightarrow 4$ )-linked to the first residue of the next disaccharide