

CARBOIDRATOS E GLICOBIOLOGIA

11-MAIO-2023

QBQ 0313 – Bioquímica de macromoléculas, estrutura e função

Turma Nutrição USP

Carboidratos

- Os carboidratos são as biomoléculas mais abundantes na terra.
- Todos os anos, organismos fotossintéticos transformam mais de 100 bilhões de toneladas de CO_2 e H_2O em celulose e outros carboidratos de plantas.

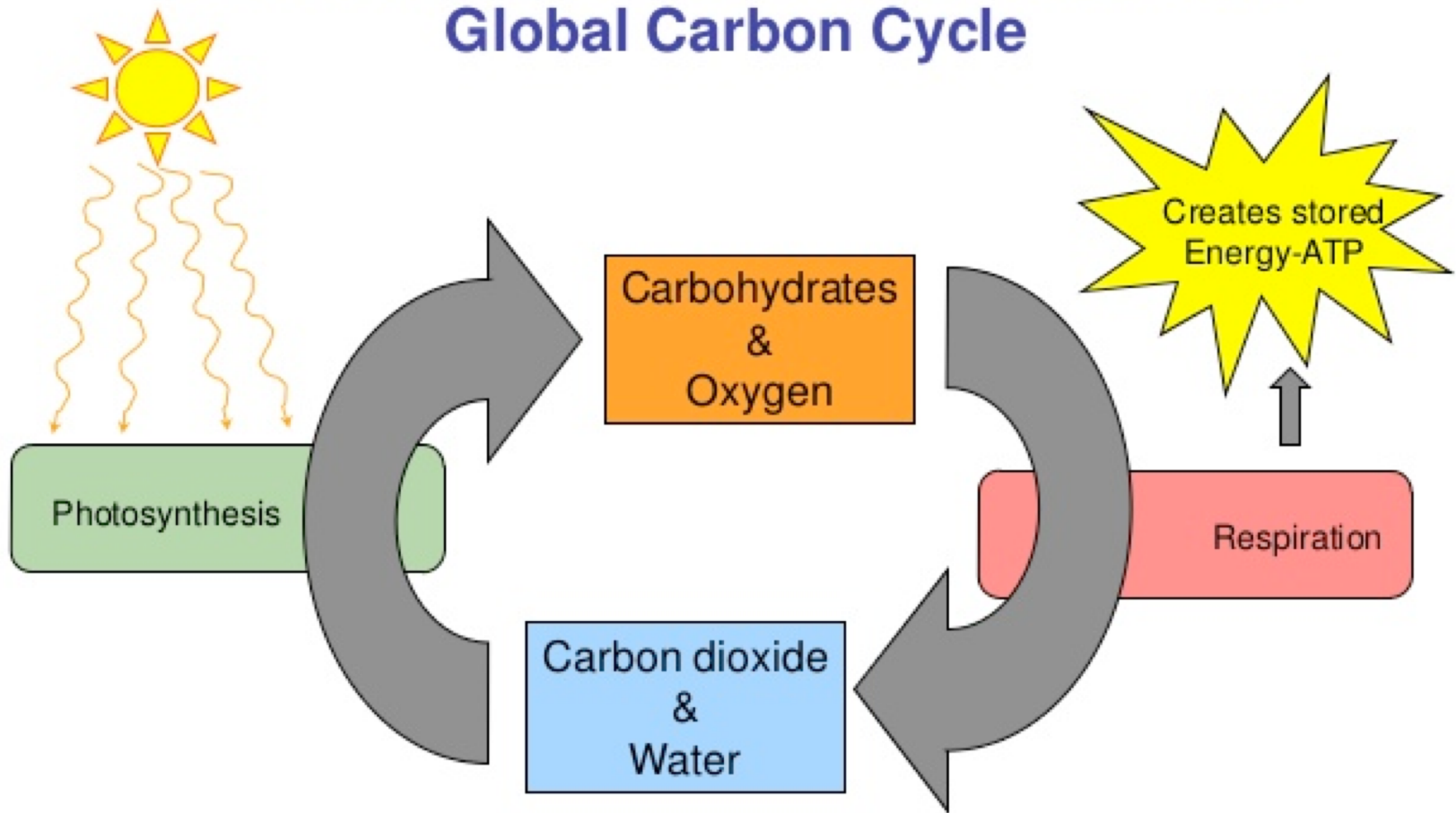


Carboidratos

- Amido e açúcar (sacarose) são exemplos de carboidratos
- São produtos alimentícios indispensáveis na nossa alimentação
- A oxidação de carboidratos (em CO_2 e H_2O) é o processo central no metabolismo energético de organismos não fotossintéticos
- Mas carboidratos podem ter outras funções, com a celulose

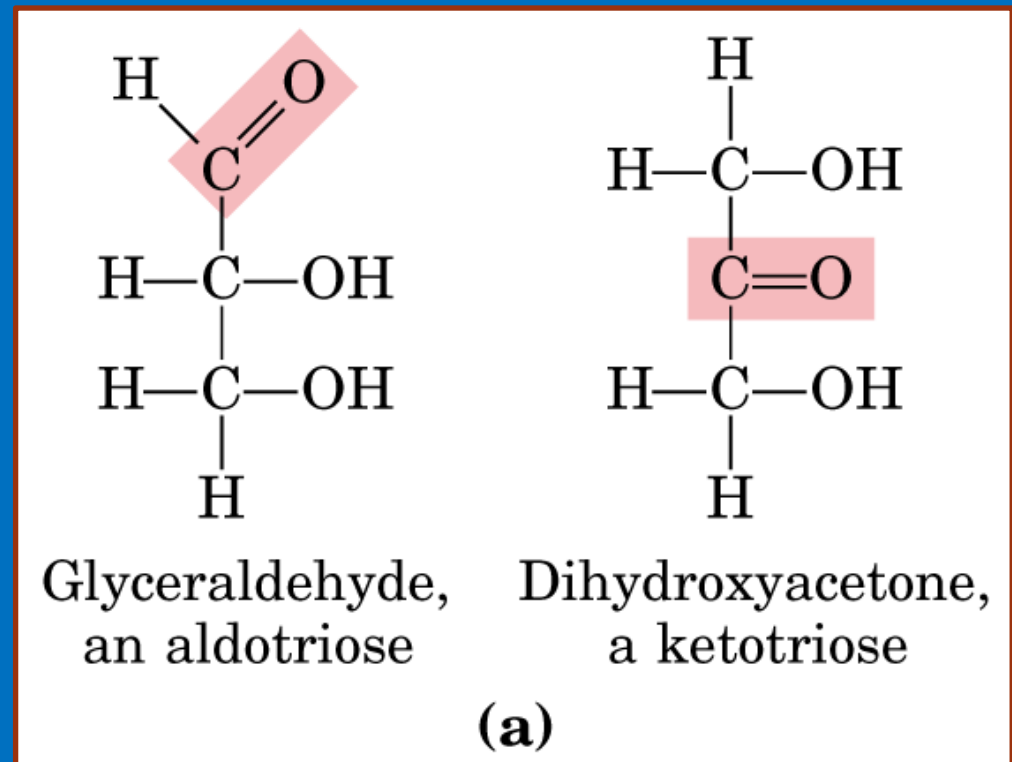


Photosynthesis and Respiration in the Global Carbon Cycle



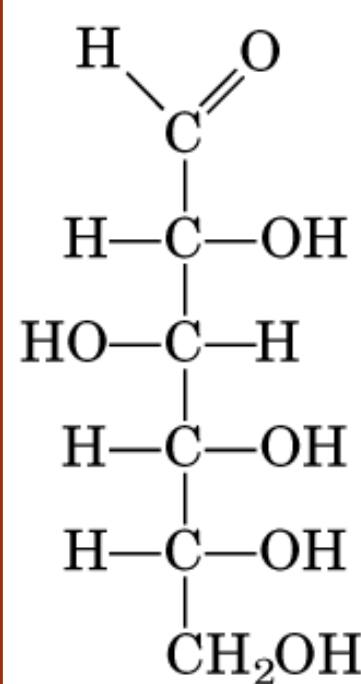
O que são carboidratos?

- Carboidratos (hidratos de carbono) são polihidroxi aldeídos ou polihidroxi cetonas.
- Muitos deles têm como fórmula geral $(\text{CH}_2\text{O})_n$.
- Alguns carboidratos porém, não seguem esta fórmula e podem conter nitrogênio, sulfato ou outras modificações, com veremos mais adiante.
- O gliceraldeído e a dihidroxiacetona são os dois carboidratos mais simples, com apenas 3 carbonos.
- Eles também podem ser denominados de aldotriose e aldocetona.

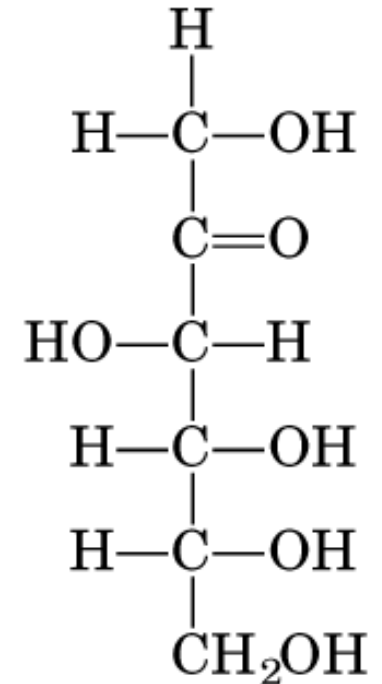


Carboidratos podem 3, 4 ou mais carbonos...

- Carboidratos podem conter mais de 3 carbonos.
- Os principais carboidratos encontrados na natureza contém 4, 5, 6 ou 7 carbonos.
- Glicose e frutose são dois exemplos de aldohexoses e cetoheptoses.



D-Glucose,
an aldohexose

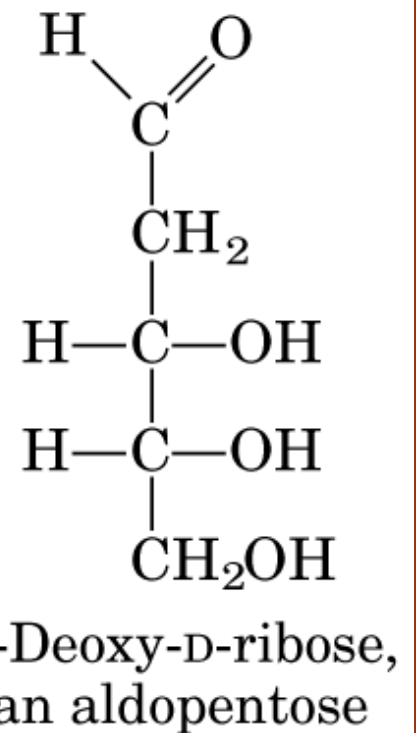
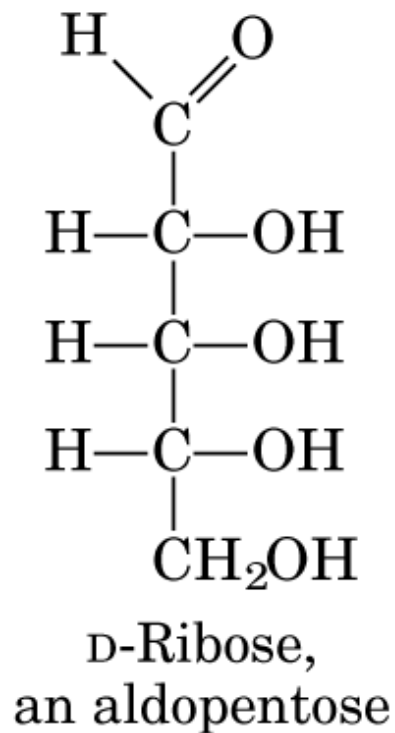


D-Fructose,
a ketohexose

(b)

Carboidratos: estrutura

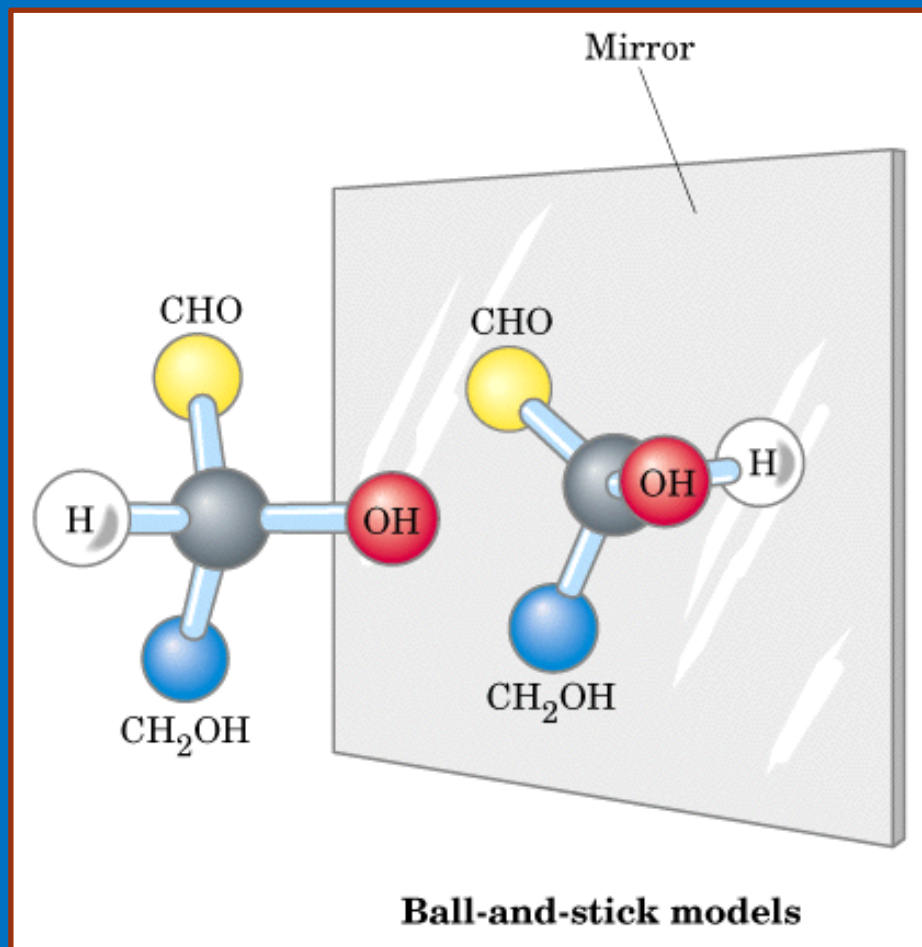
- Carboidratos com cinco carbonos são denominados de aldopentoses e aldocetoses.
- Ribose e 2-Deoxi-D-ribose são importantes exemplos de carboidratos com 5 carbonos.
- Ribose é um importante componente do ácido nucleico RNA, enquanto 2-deoxi-D-ribose é componente do DNA.



(c)

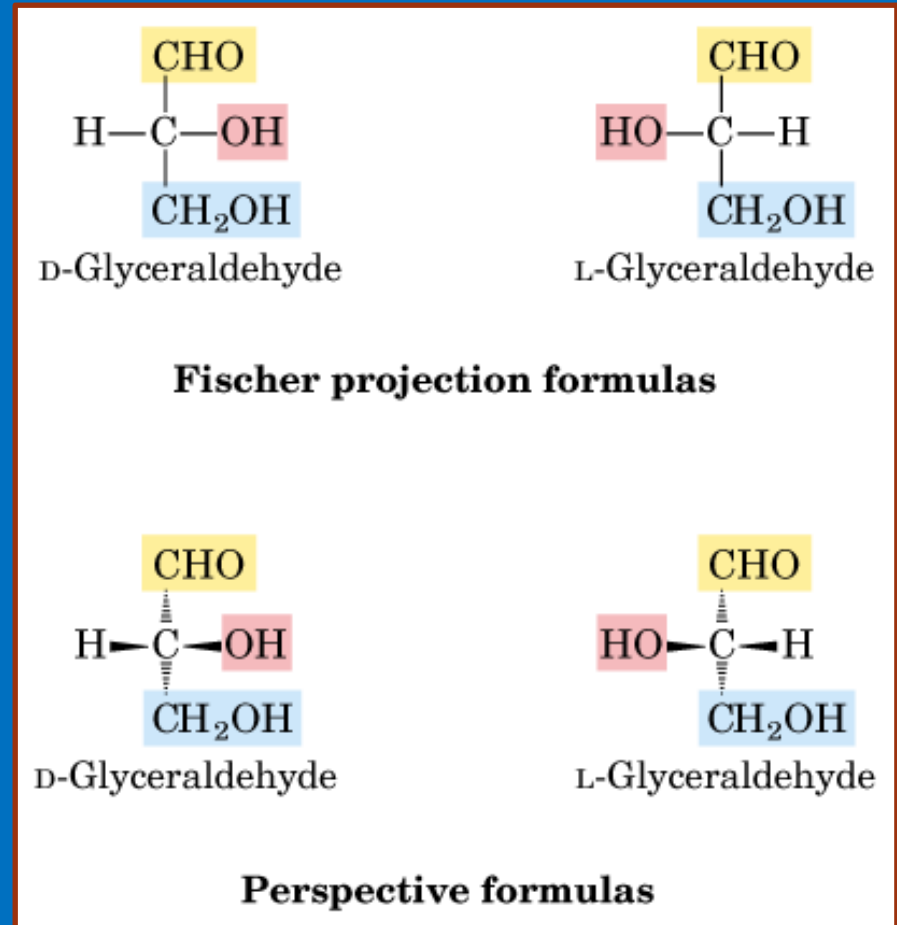
Carboidratos: isomeria ótica

- Muitos dos carbonos encontrados nos carboidratos são centros quirais.
- Esses centros quirais dão origem a grande diversidade de moléculas de carboidratos encontradas na natureza.



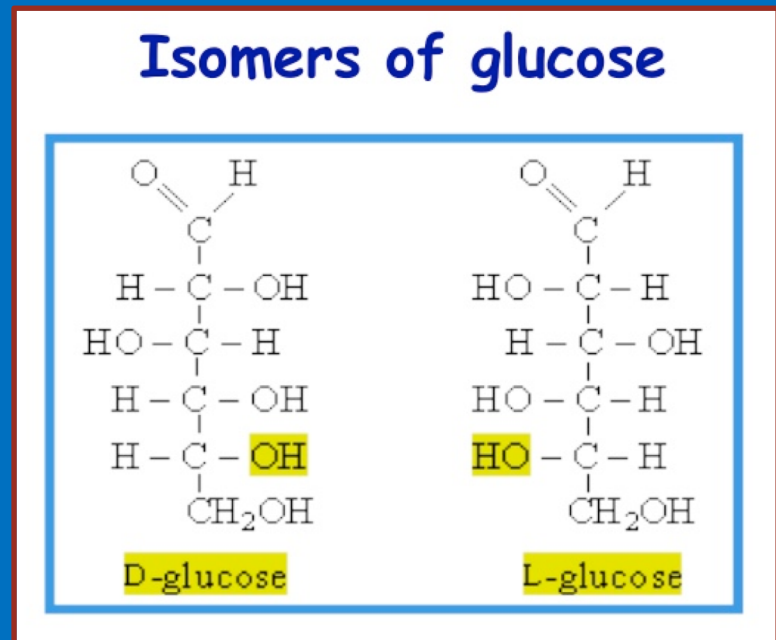
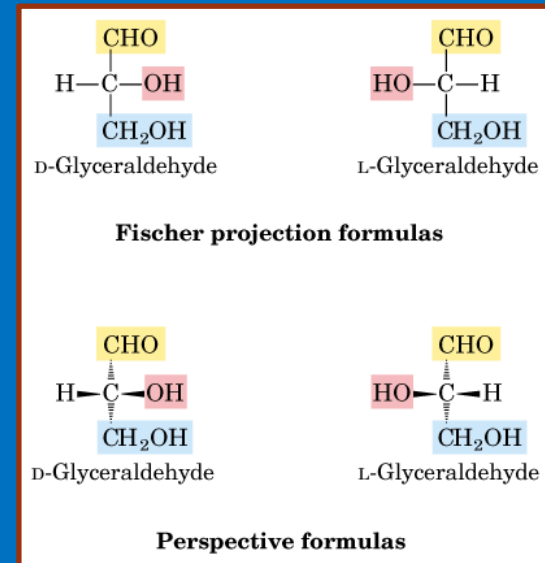
Estereoisomeria e nomenclatura de carboidratos

- O gliceraldeído serve de referência para a nomenclatura dos carboidratos.
- O carbono mais distante do grupo aldeído ou cetona serve de referência para determinarmos se a molécula é L- ou D-.

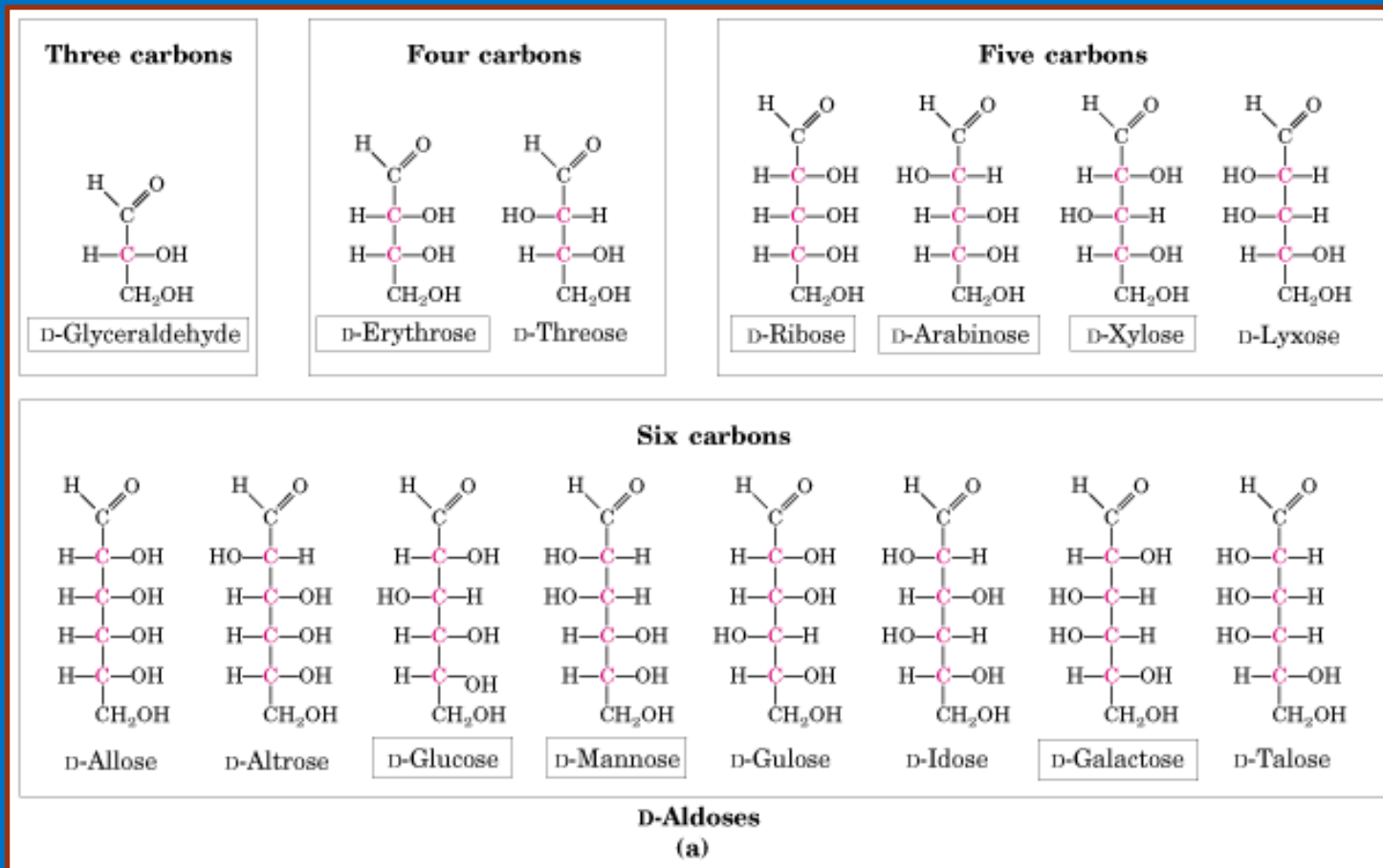


Carboidratos: D- e L-

- O gliceraldeído serve de referência para a nomenclatura dos carboidratos.
- O carbono mais distante do grupo aldeído ou cetona serve de referência para determinarmos se a molécula é L- ou D-.
- Por exemplo, a diferença entre D- e L- glicose encontra-se no último carbono quiral.
- Na natureza, a glicose é encontrada sempre na forma de D-glicose



Epímeros das Aldoses

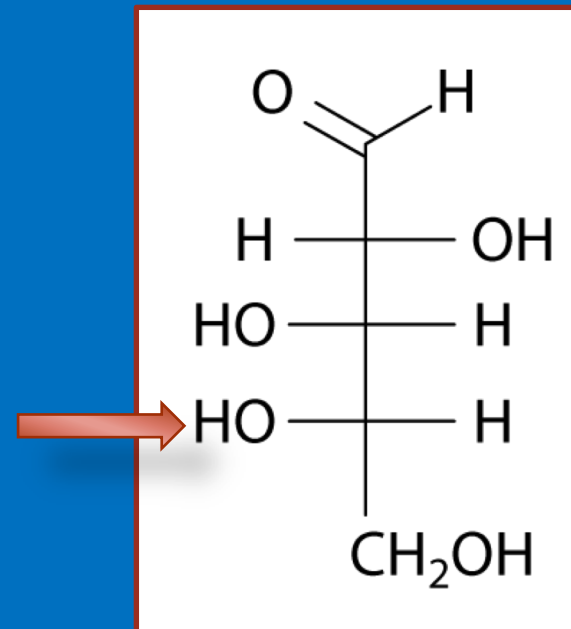
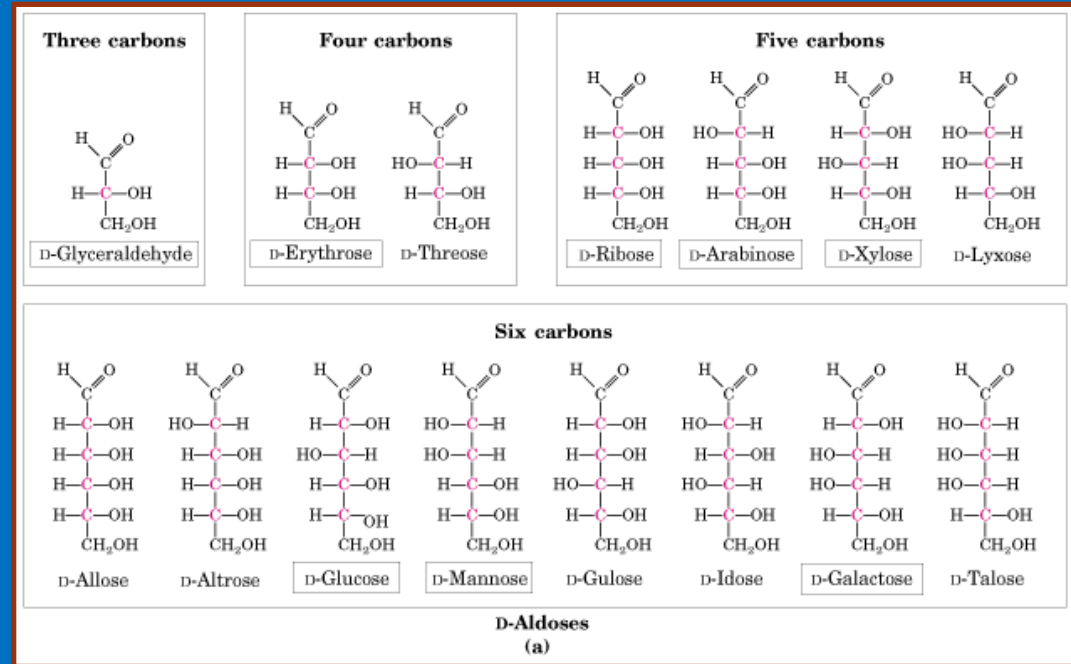


D-Aldoses de 3, 4, 5 e 6 carbonos. Notem que todas têm a hidroxila à direita do último carbono quiral.

As aldoses indicadas (quadrado) são comumente encontradas na natureza.

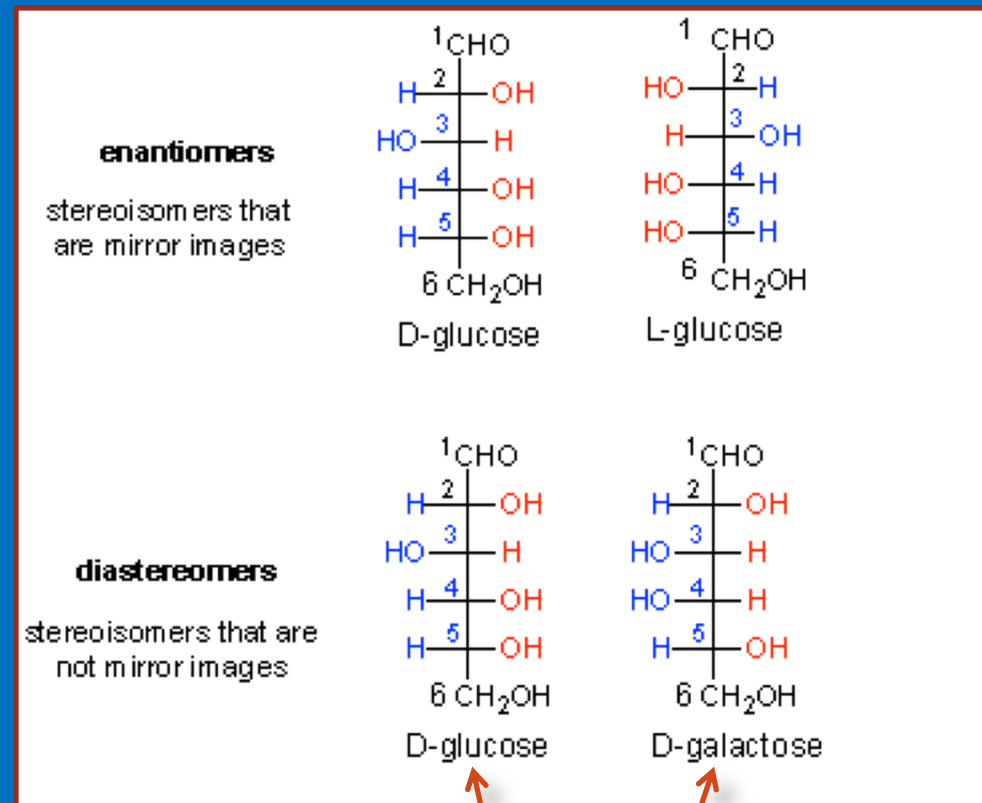
L-Aldoses

- A grande maioria dos carboidratos encontrados na natureza são isômeros D-
- Porém, alguns, como a L-arabinose são encontrados na forma L-



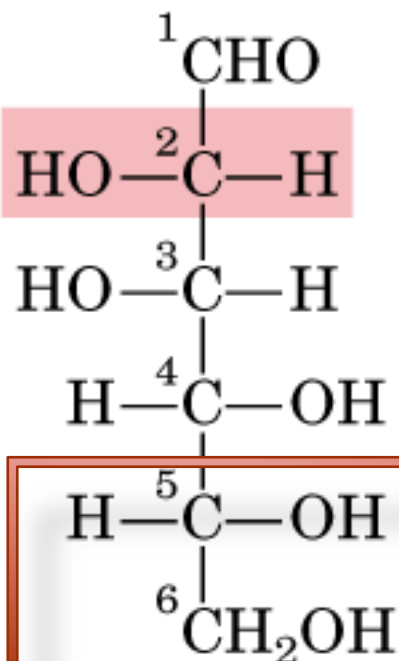
Isômeros e epímeros..... (Que confusão!)

- Vimos que carboidratos apresentam vários carbonos assimétricos (quirais)
- Quando 2 ou mais carbonos quirais estão presentes, a molécula apresentará, além de isômeros, epímeros
- Também chamados de diastereoisômeros
- A D-glicose e a D-galactose são epímeros ou diastereoisômeros

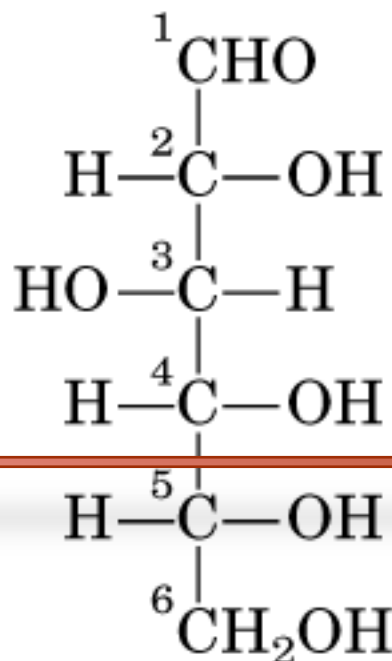


epímeros

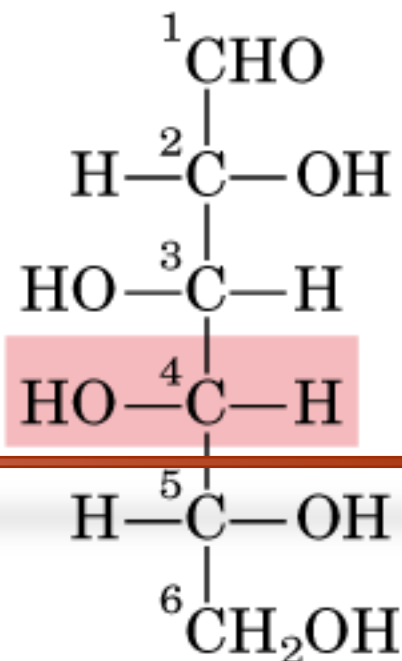
Epimeros da glicose comumente encontradas na natureza



D-Mannose
(epimer at C-2)



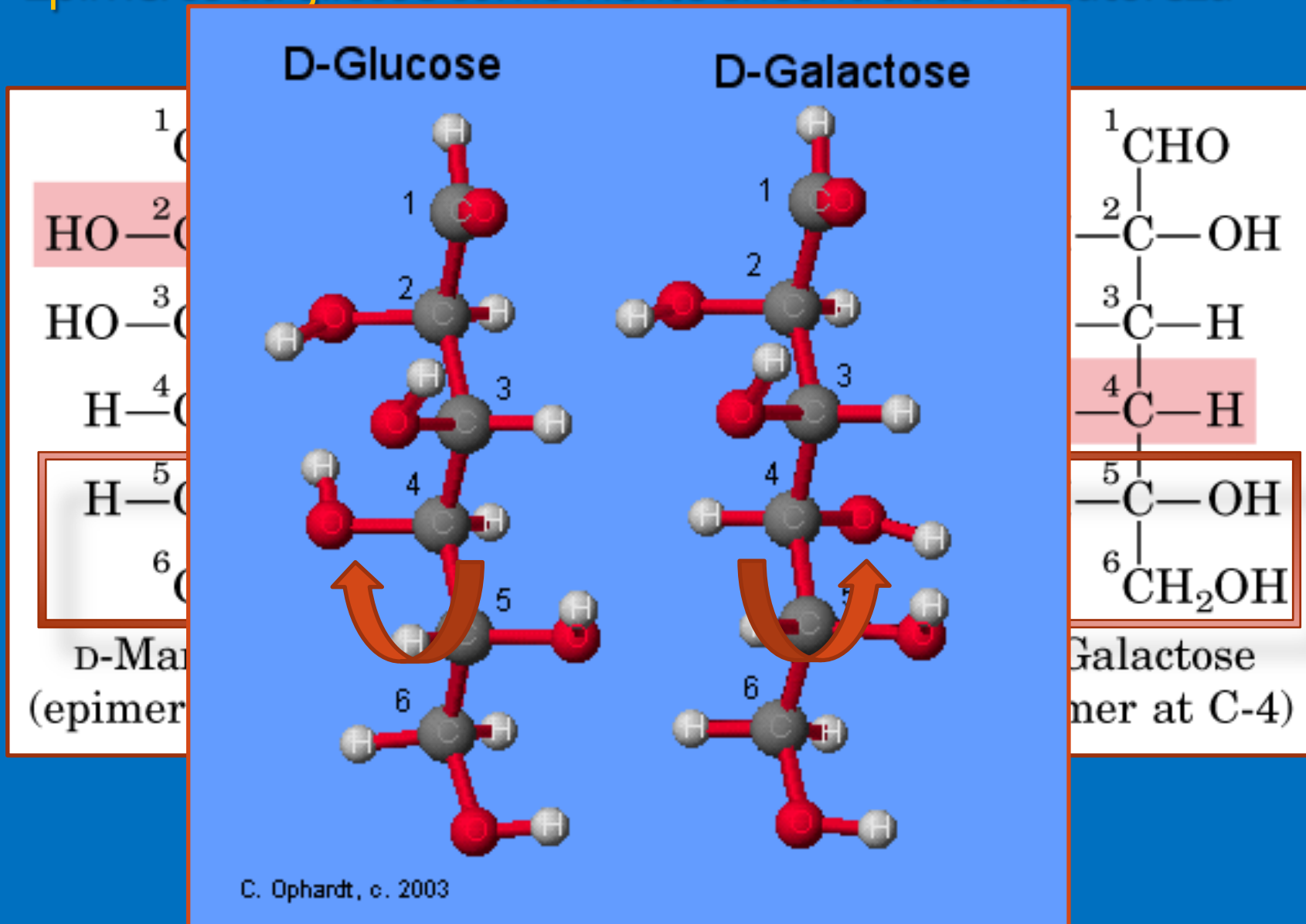
D-Glucose



D-Galactose
(epimer at C-4)

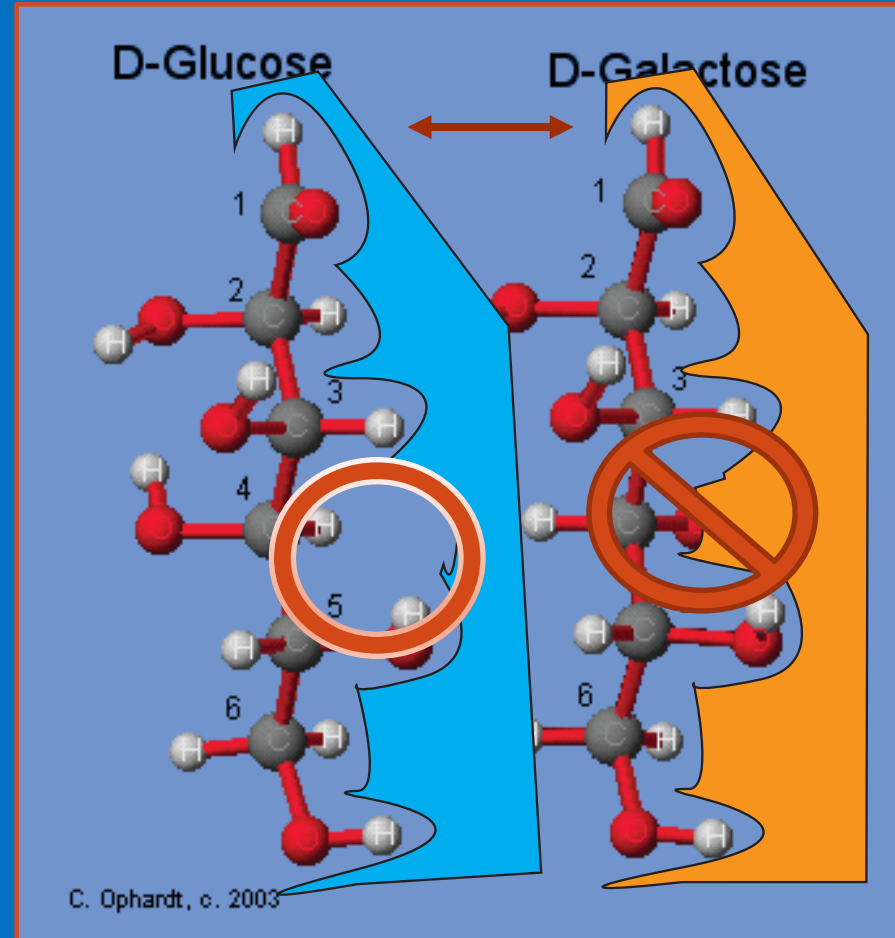
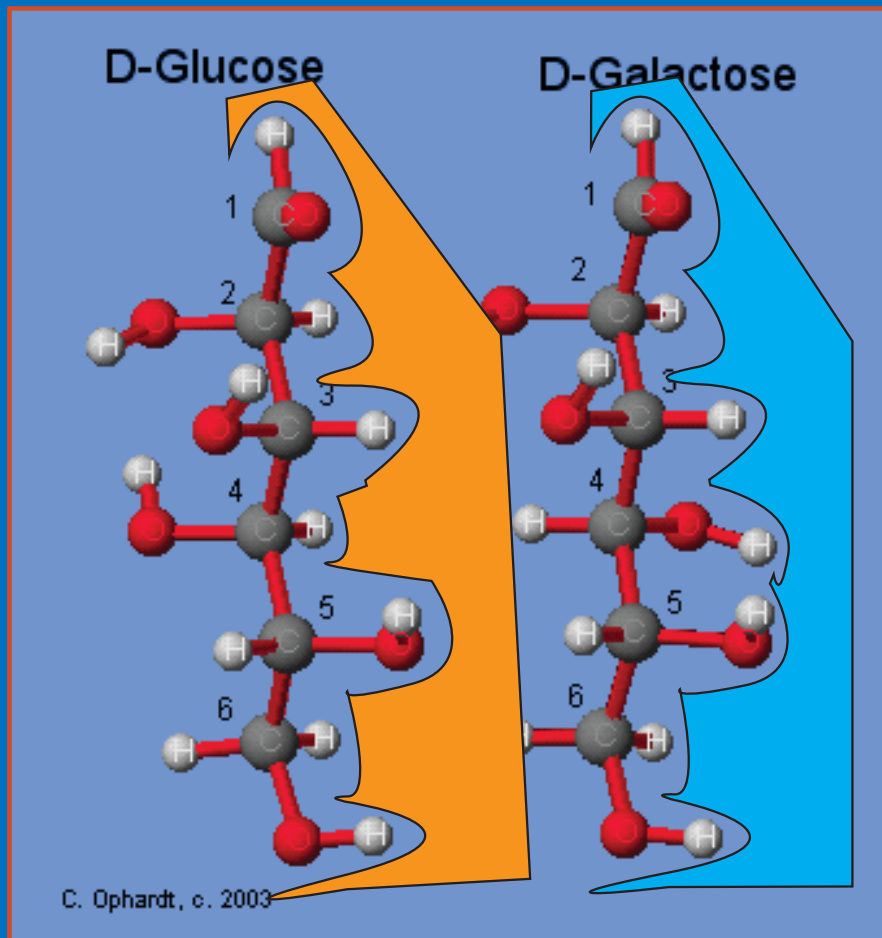
Epímeros de hexoaldoses.

Epimeros da glicose comumente encontradas na natureza



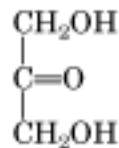
C. Ophardt, c. 2003

Enzimas conseguem diferenciar os diferentes epimeros



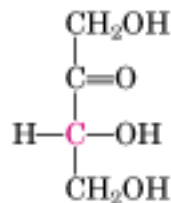
Cetoses

Three carbons



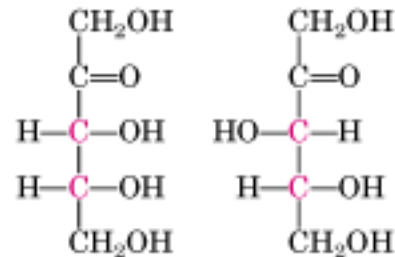
Dihydroxyacetone

Four carbons



D-Erythrulose

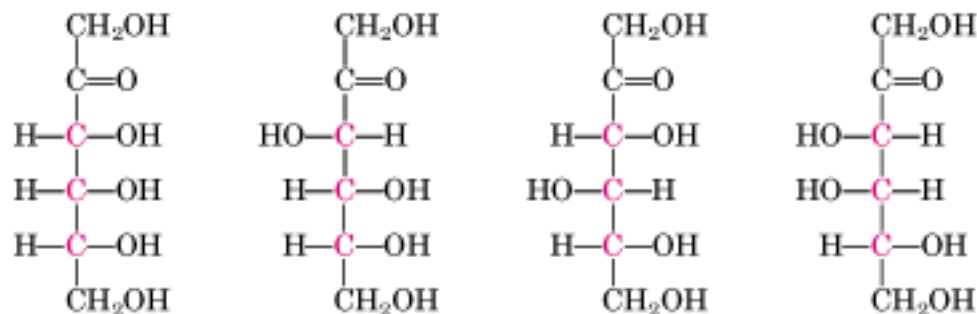
Five carbons



D-Ribulose

D-Xylulose

Six carbons



D-Psicose

D-Fructose

D-Sorbose

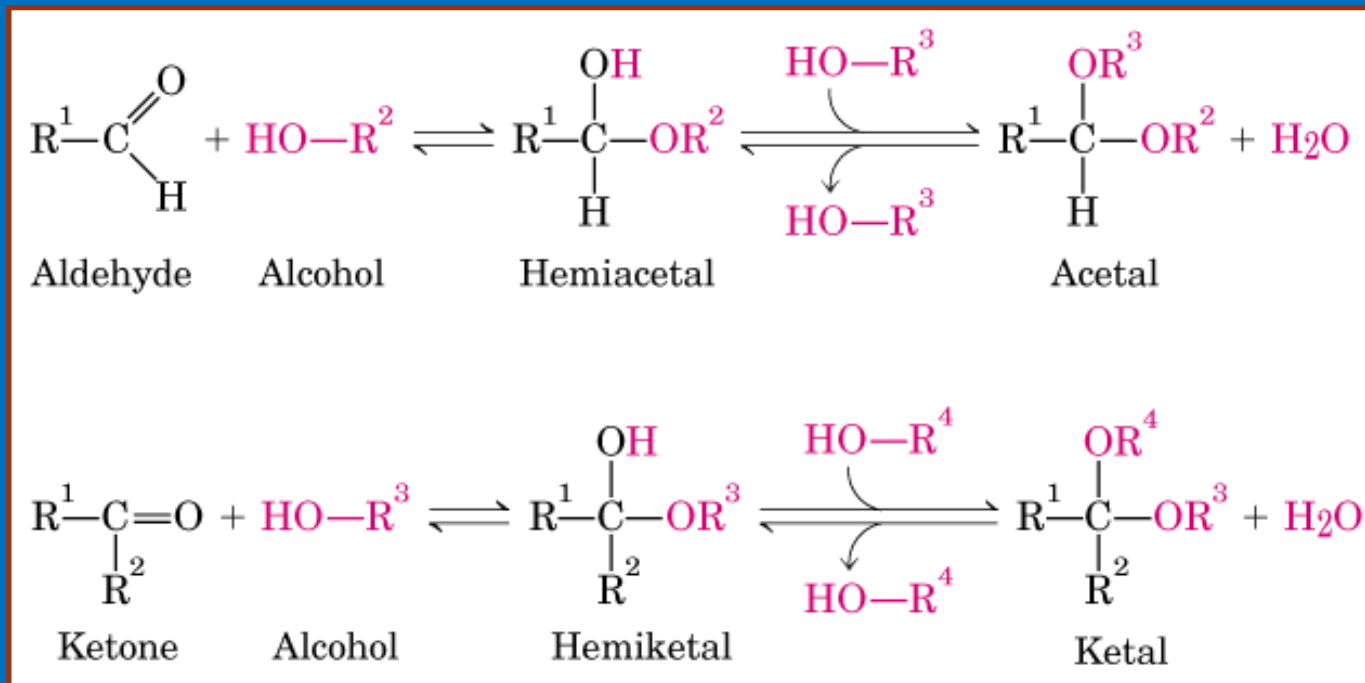
D-Tagatose

D-Ketoses (b)

Carboidratos, estrutura e função

- Qual a importância de ter-se grupos -OH (álcool) e -COH ou -C=O (aldeído ou cetona) na mesma molécula?
- Álcoois e aldeídos/cetonas reagem numa reação de hemiacetal / hemicetal
- Isto resulta na formação de um hemiacetal ou hemicetal, e depois num acetal ou cetal
- Qual a importância disto para a estrutura e função de carboidratos?

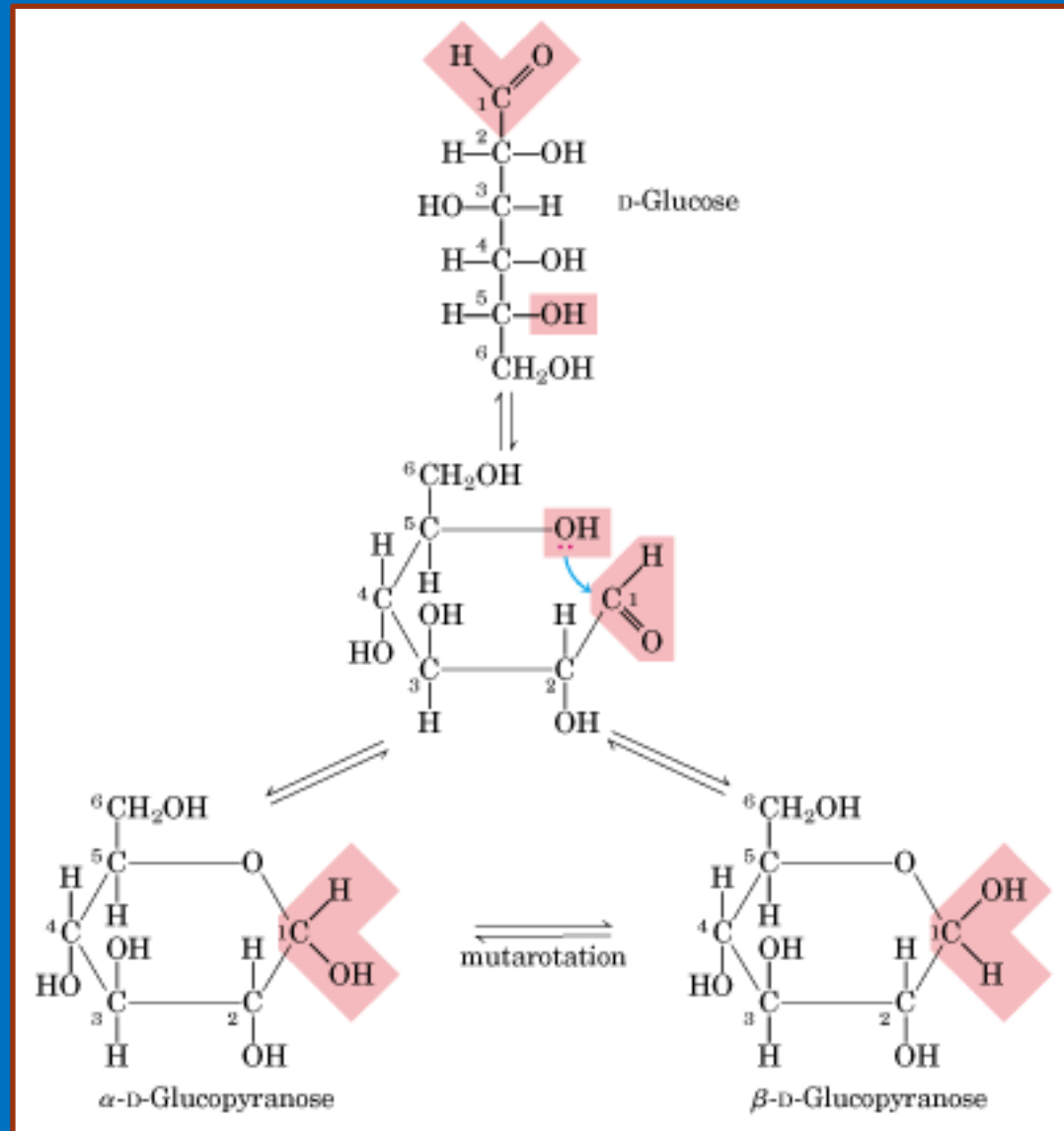
Formação de um ligação hemiacetal e hemiacetal



- Os carboidratos são bastante reativos.
- Isto porque os grupos aldeído/cetona reagem com os grupos hidroxila (-OH) presentes nos próprios carboidratos.
- A primeira reação é de hemicela, levando a ciclização do carboidrato

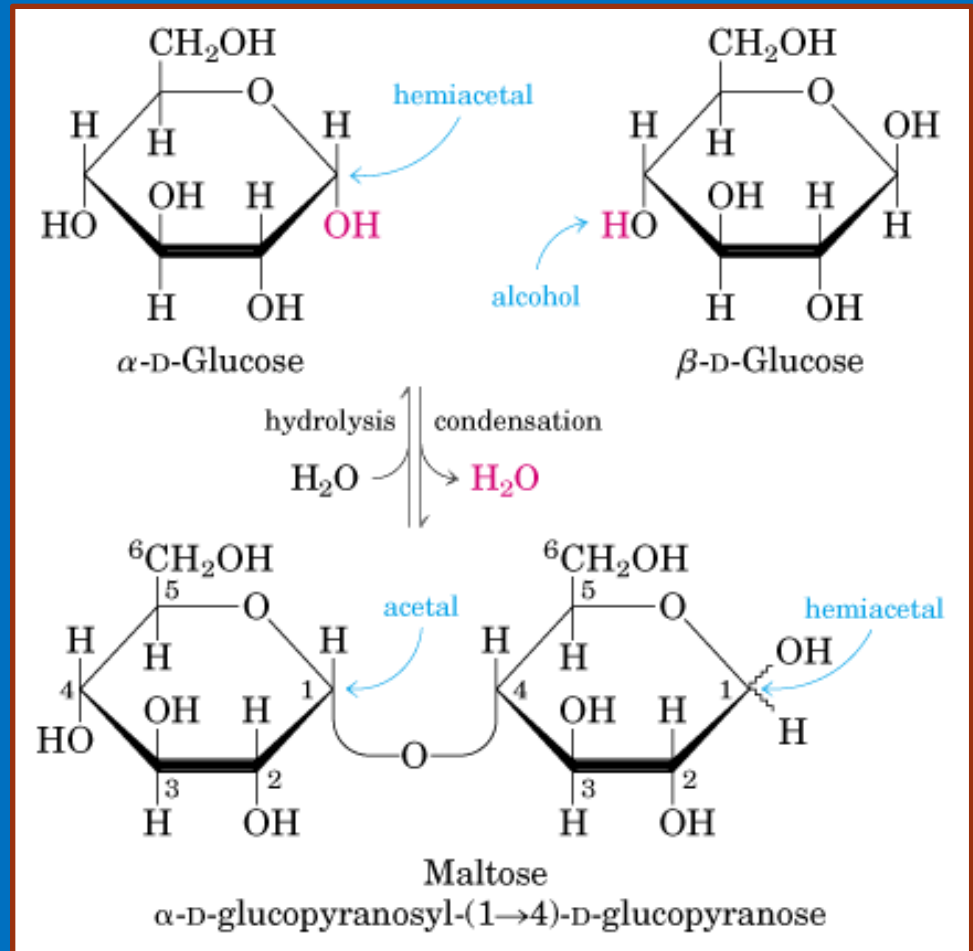
Em solução, os monosacarídeos mais comuns são cíclicos

- Em solução aquosa, aldotetroses e monosacarídeos com 5 ou mais carbonos encontram-se, preferencialmente, em sua forma cíclica.
- A formação de formas cíclicas ocorre devido à reação de hemiacetal e hemiacetona intramolecular.



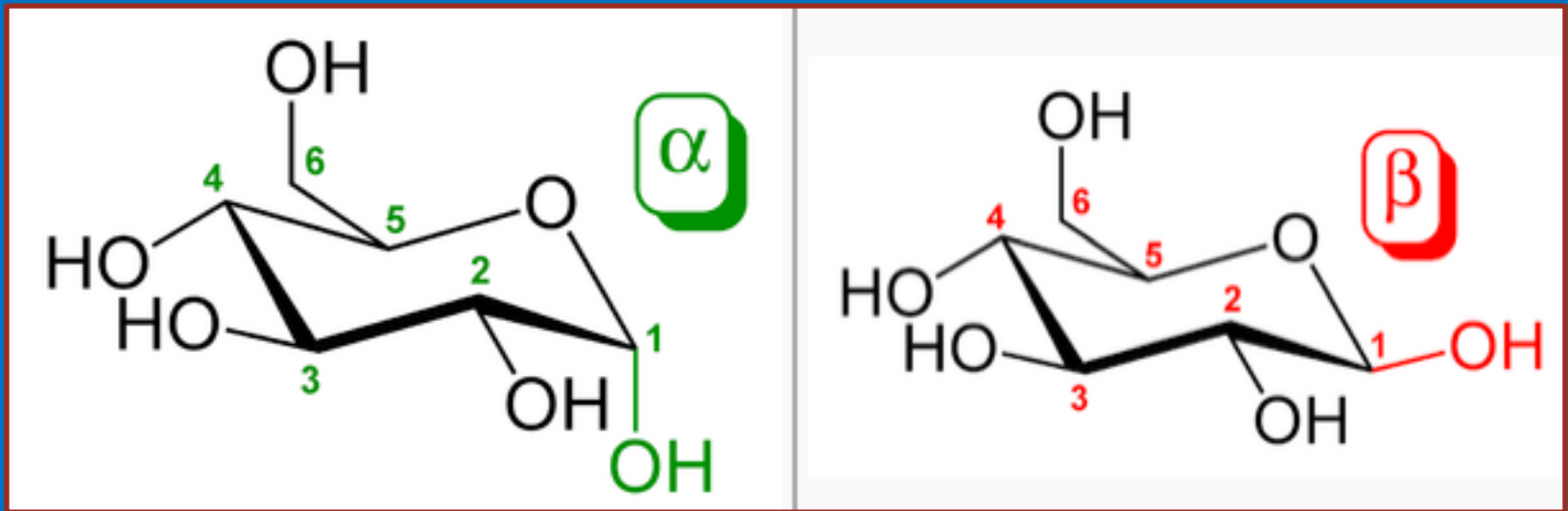
Dissacarídeos

- Dissacarídeos são formados pelo ataque de outra molécula de monossacarídeo no carbono anomérico, da ligação hemiacetal.
- Estes dois monossacarídeos ficarão unidos numa ligação O-glicosídica.
- O carbono envolvido na ligação acetal não pode mais assumir a forma linear e transforma-se numa açúcar não redutor.
- A extremidade contendo o carbono hemiacetal é denominada de extremidade redutora.



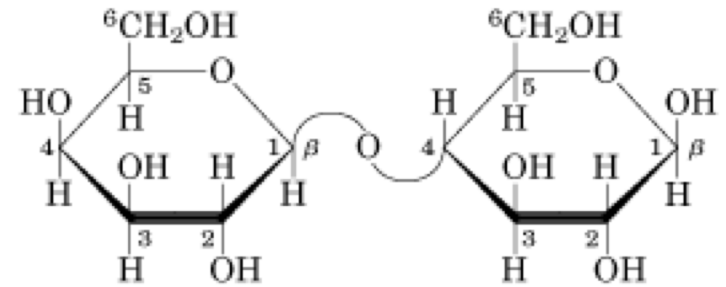
Anômeros da glicose

- Note que duas formas anoméricas podem se formar: os anômeros α e os anômeros β .
- Estas formas podem se interconverter por mutarrotação.
- Assim, em solução, a glicose é composta de $\sim 1/3$ α -D-glucopiranosídeo, $2/3$ β -D-glucopiranosídeo e uma pequena quantidade da forma linear.

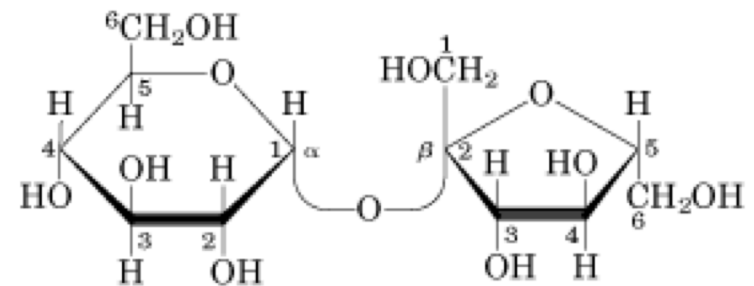


Dissacarídeos

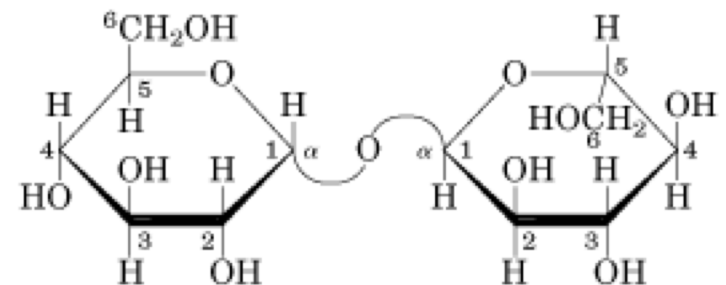
- Dissacarídeos podem ser formados em diferentes conformações.
- Um molécula de monossacarídeo pode ser ligada a outra em diferentes extremidades.
- E dependendo do anômero, a ligação pode ser do tipo α ou β .



Lactose (β form)
 β -D-galactopyranosyl-(1 \rightarrow 4)- β -D-glucopyranose
Gal(β 1 \rightarrow 4)Glc

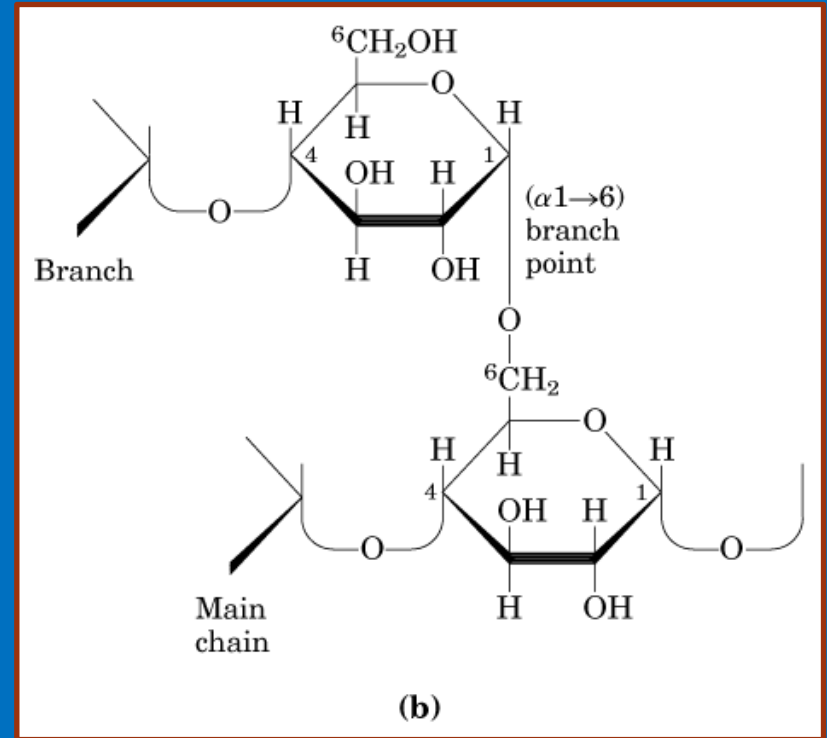
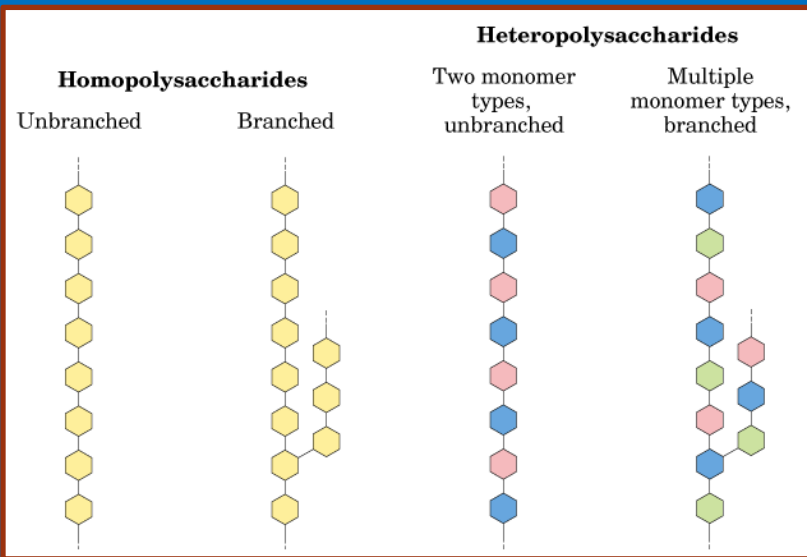
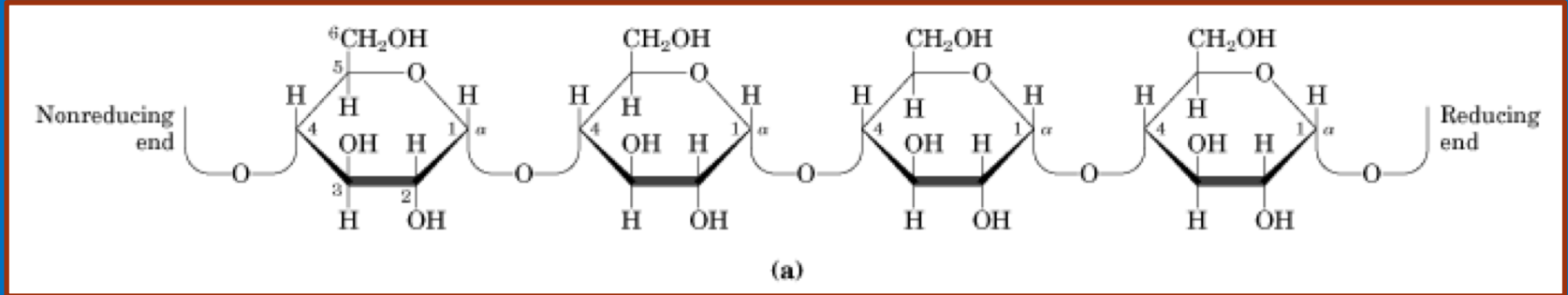


Sucrose
 β -D-fructofuranosyl α -D-glucopyranoside
Fru(β 2 \leftrightarrow 1 α)Glc

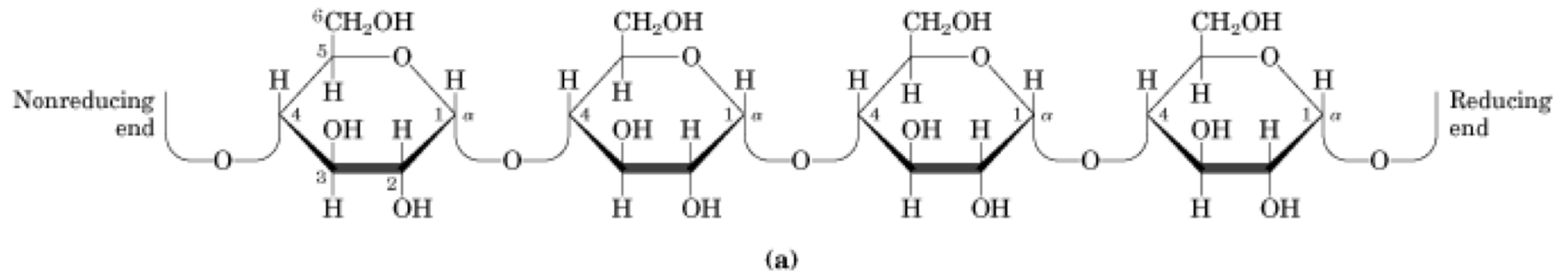


Trehalose
 α -D-glucopyranosyl α -D-glucopyranoside
Glc(α 1 \leftrightarrow 1 α)Glc

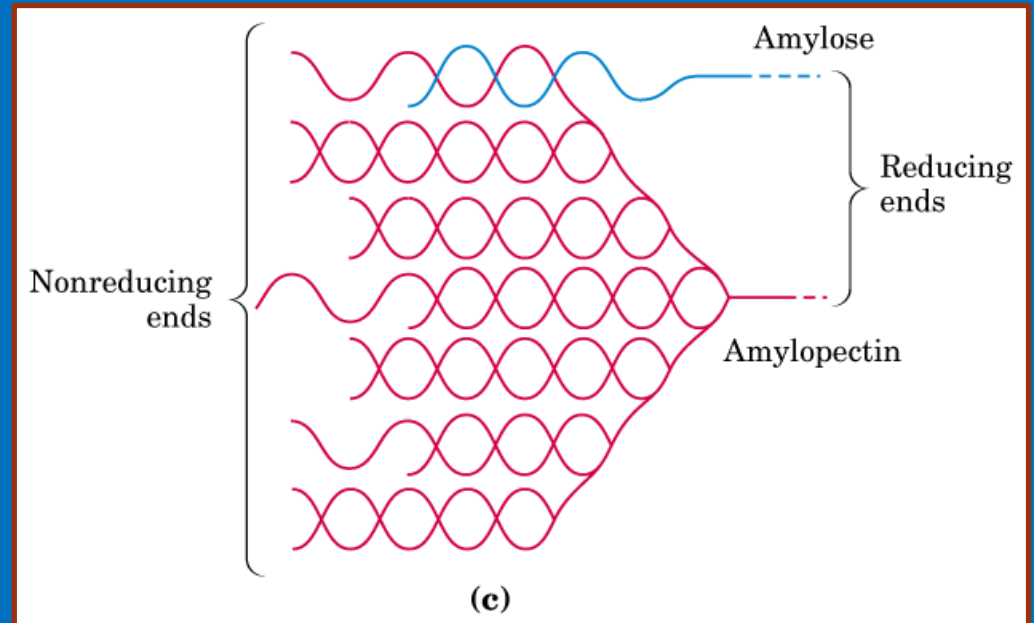
Polissacarídeos



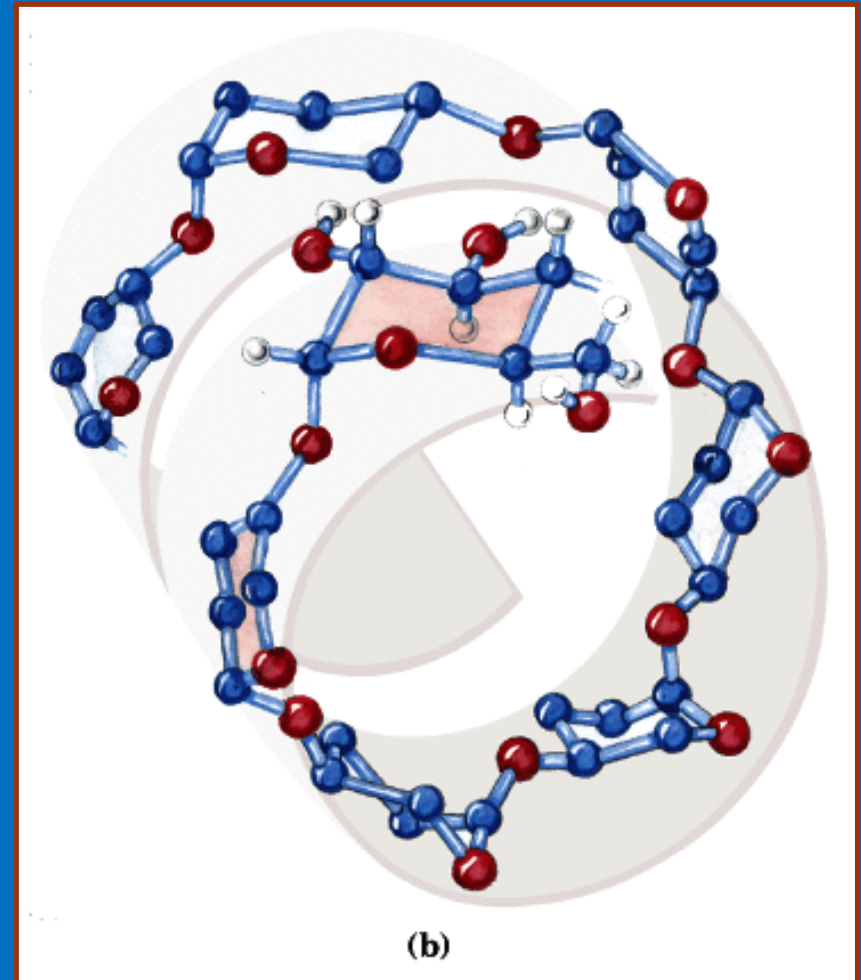
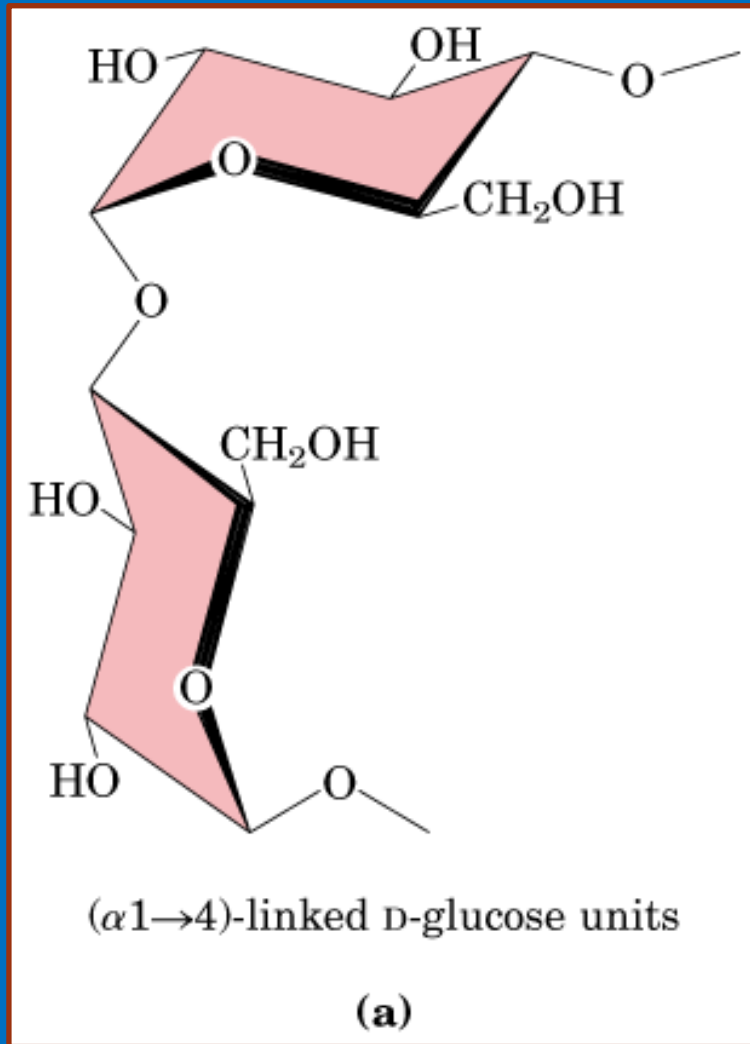
Amido e glicogênio



- Amido e glicogênio são importantes reservas nutricionais em plantas e animais, respectivamente.
- Ambos são formados por unidades de D-glicose ligadas $\alpha(1-4)$ e $\alpha(1-6)$.
- A saliva, por exemplo, é rica em α -glicosídeos, enzimas que clivam ligações α -O-glicosídicas.

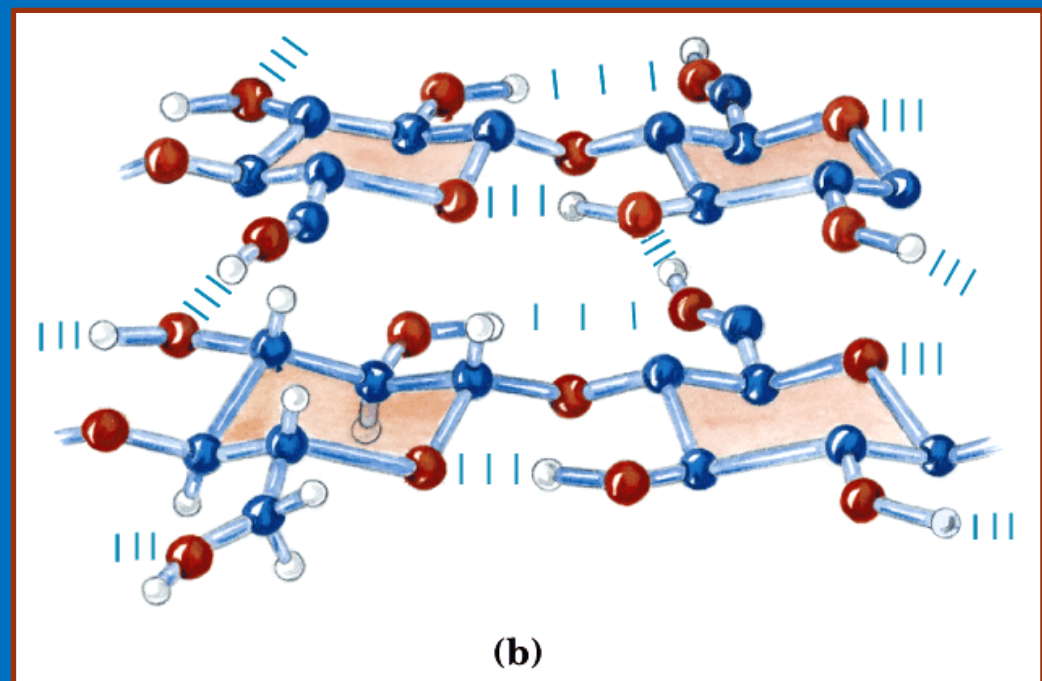
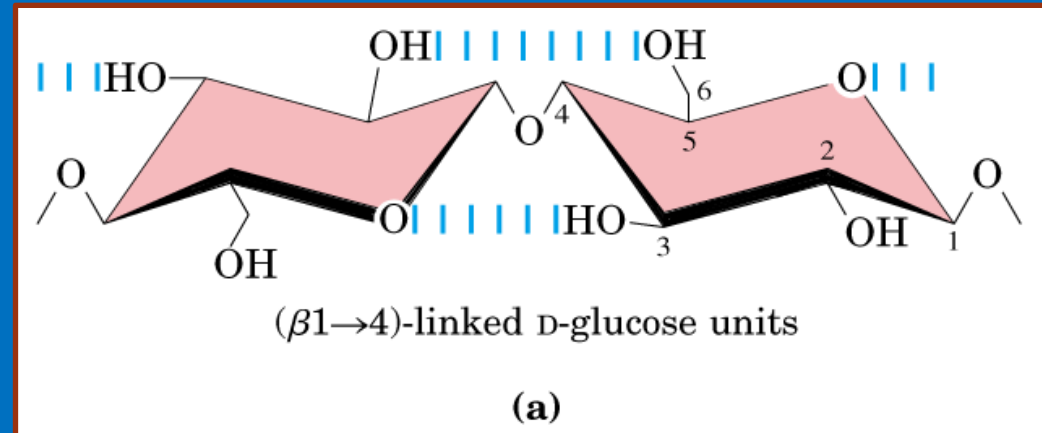


Amido, estrutura e função



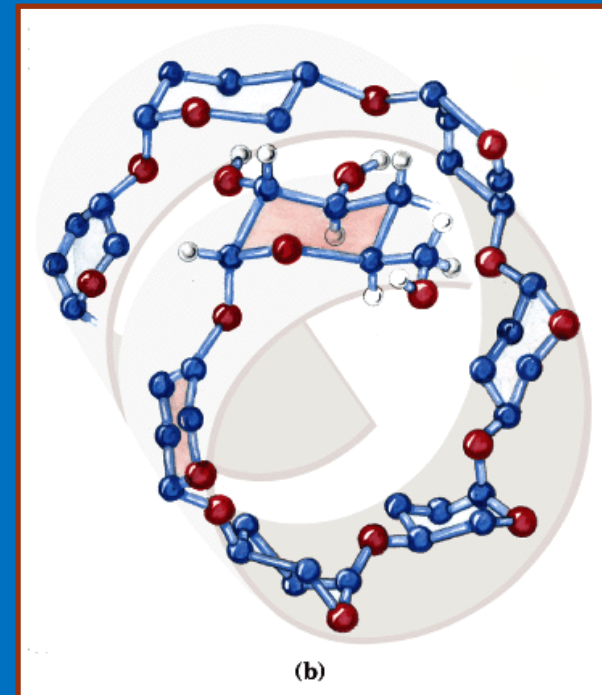
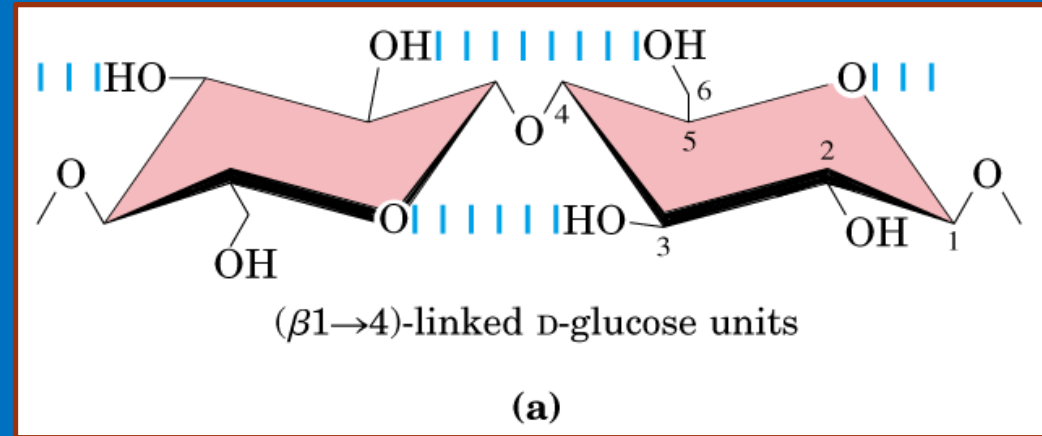
Celulose também é formado por unidade de glicose

- A celulose é um carboidrato fibroso, muito resistente fisicamente e impermeável.
- A celulose constitui grande parte da massa da madeira.
- Algodão é quase que pura celulose.
- Celulose consiste de 10.000 a 15.000 unidades de D-glicose ligadas $\beta(1-4)$.



Celulose também é formado por unidade de glicose

- Apesar de ambos serem polissacarídeos formados por unidade de glicose
- Amido e celulose apresentam propriedades químicas e física muito distintas
- Amido é solúvel e facilmente digerido por enzimas (na saliva, por exemplo)
- Já a celulose é altamente resistente e dificilmente digerida por enzimas



A diferença entre a ligação $\alpha(1-4)$ e $\beta(1-4)$

- Apesar de ambos serem polissacarídeos formados por unidade de glicose
- Amido e celulose apresentam propriedades químicas e física muito distintas



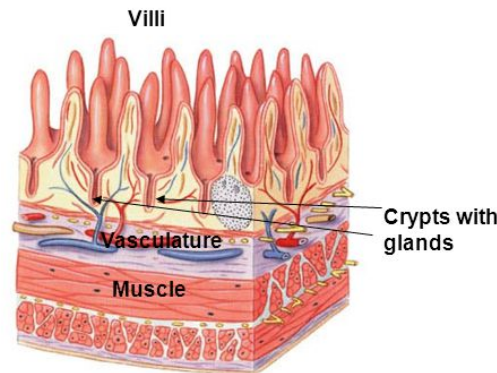
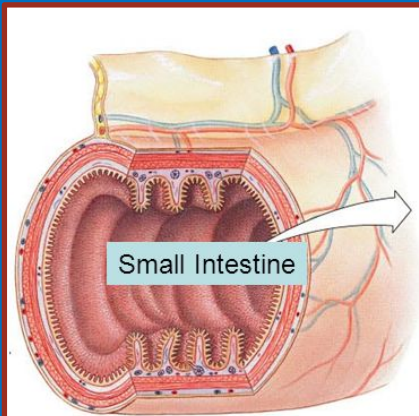
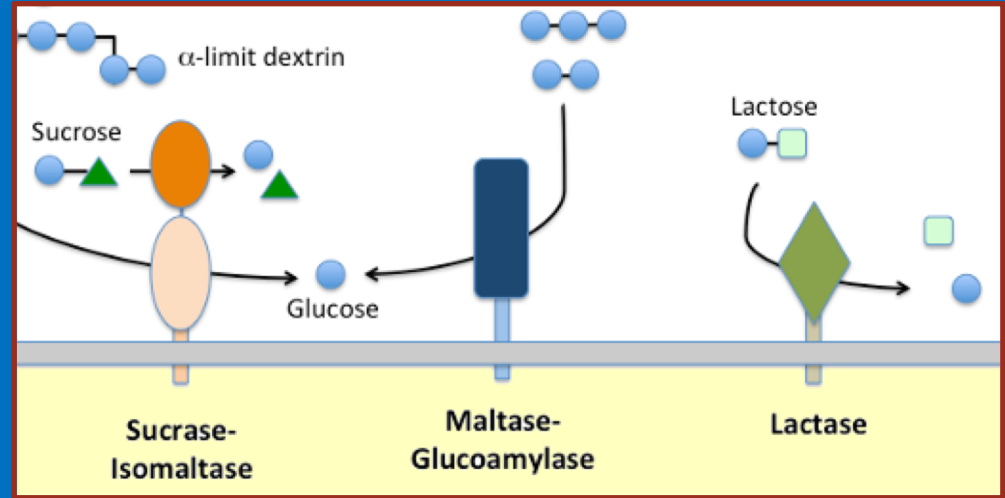
Enzimas que digerem carboidratos

- Os principais carboidratos encontrados nos alimentos são constituídos de glicose, frutose e galactose
- Porém, estes carboidratos se encontram na forma de dissacarídeos (sacarose, lactose e maltose)
- Ou na forma de polissacarídeos (p.ex., amido e celulose)
- Há ainda uma grande variedade de oligossacarídeos produzidos pelas plantas que não são digeridos no nosso trato digestivo
- Estes oligossacarídeos constituem as **fibras alimentares**

<i>Enzyme</i>	<i>Site of Action</i>	<i>Site of Production</i>	<i>Nutrient Digested</i>
Amylase	Mouth	Salivary Glands	Carbohydrate
Pepsin	Stomach	Lining of Stomach	Protein
Lipase	Small Intestine	Pancreas	Fat
Amylase	Small Intestine	Pancreas	Carbohydrate
Trypsin	Small Intestine	Pancreas	Protein
Lactase	Small Intestine	Lining of Small Intestine	Carbohydrate
Maltase	Small Intestine	Lining of Small Intestine	Carbohydrate
Sucrase	Small Intestine	Lining of Small Intestine	Carbohydrate

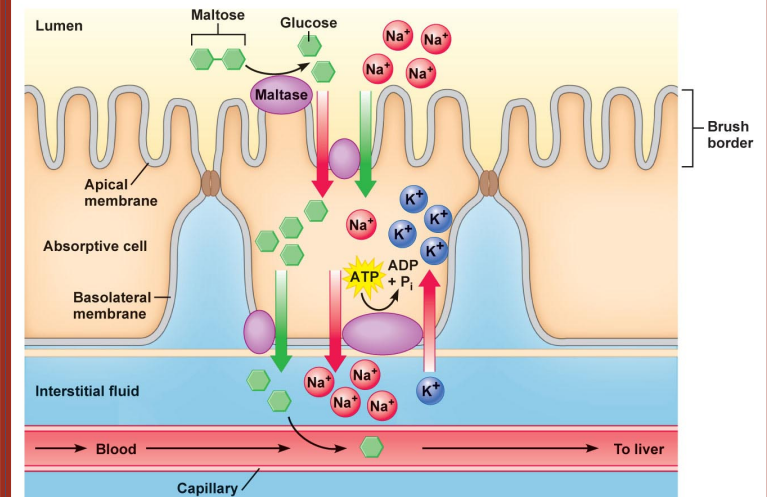
Enzimas que digerem carboidratos

- A saliva contém amilase ou $\alpha(1-4)$ -glicosidase, é capaz de romper ligação glicose- $\alpha(1-4)$ -glicose
- O pâncreas também produz amilase e maltase
- Ainda na parede do intestino encontra-se a sucrase e a lactase



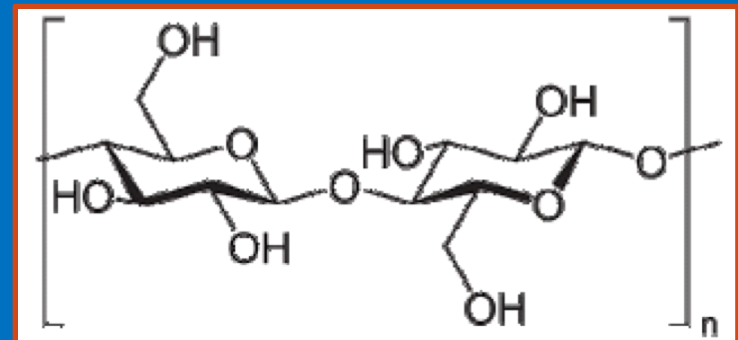
Glands with crypts secrete:

Amilase, Maltase, Lactase, Sucrase



Bactérias, fungos e plantas digerem a celulose

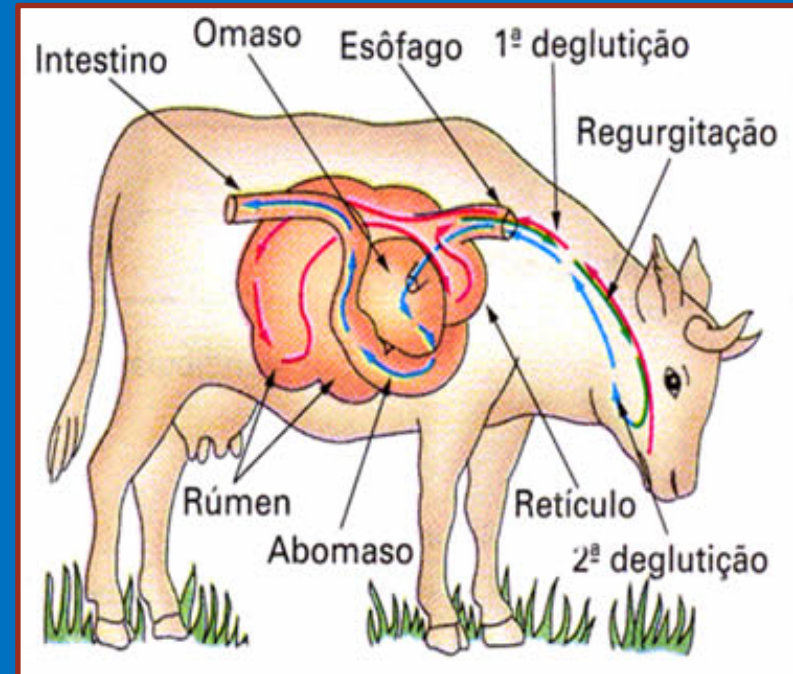
- Apenas bactérias, fungos e plantas são capazes de romper a ligação glicose- $\beta(1-4)$ -glicose encontrada na celulose
- Esta enzima, também conhecida como celulase, é importante para decompor material vegetal
- Como animais não produzem celulase, não podemos digerir a celulose
- Então como que a vaca e o boi (e outros ruminantes) conseguem se alimentar apenas de plantas?



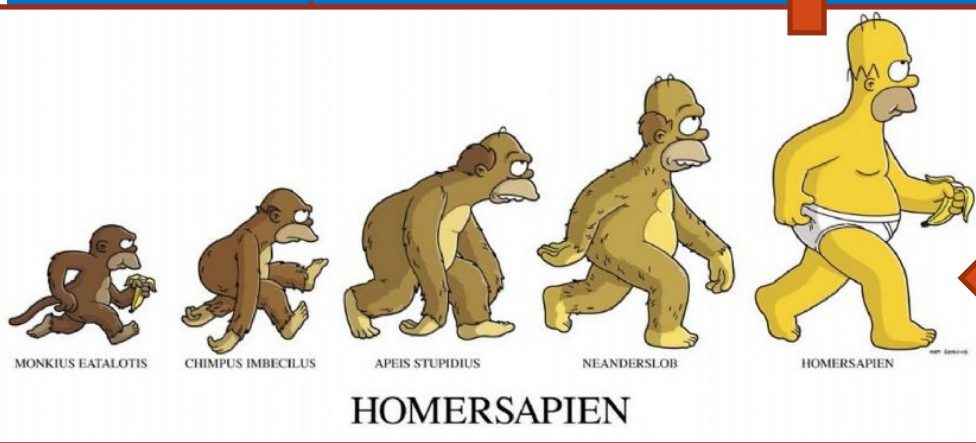
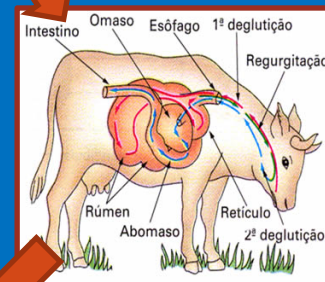
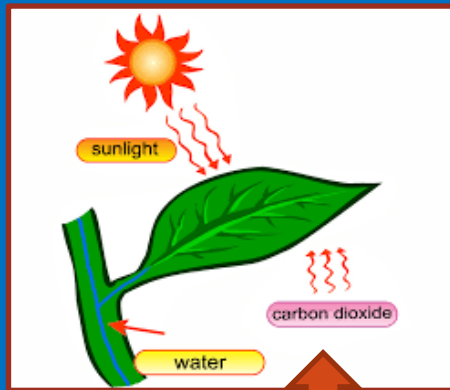


A digestão da celulose

- Por isso, os animais ruminantes tem um papel importante na natureza
- Eles são capazes de digerir celulose e transformar o açúcar (glicose) em energia e proteína
- Na verdade, a digestão da celulose é feita por bactérias e fungos que vivem no intestino destes animais



O ciclo dos carboidratos na natureza



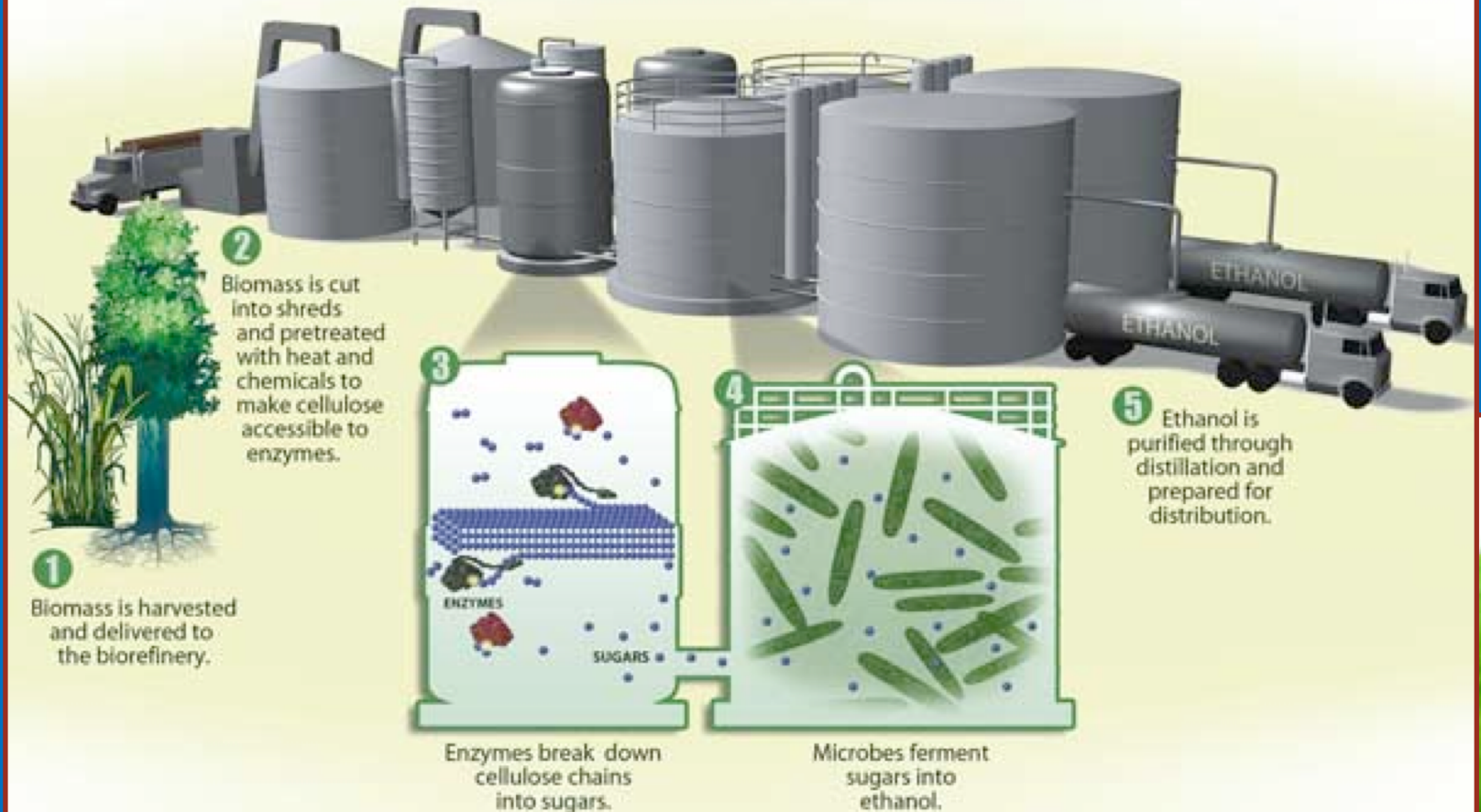
Carboidratos e biocombustível

- O mercado de biocombustíveis está estimado em US\$ 85 bilhões, podendo chegar a mais de US\$ 180 bilhões em 2021.
- Atualmente, não processos eficientes para converter celulose em etanol.
- Microrganismos são os únicos seres capazes de converter celulose em glicose.
- Há muita pesquisa e investimento em aprimorar os processos biotecnológicos para transformar a celulose em glicose, e finalmente álcool.



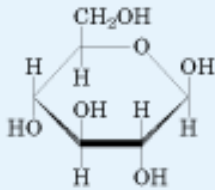
Carboidratos e biocombustível

How Cellulosic Ethanol is Made

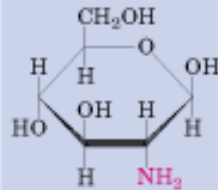


Os organismos apresentam uma grande variedade de carboidratos

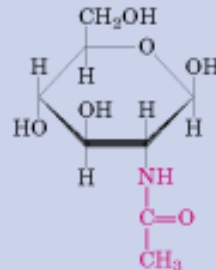
Glucose family



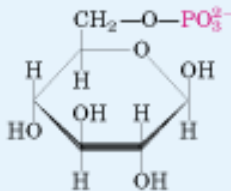
β -D-Glucose



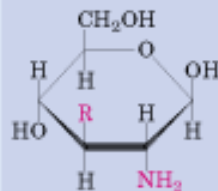
β -D-Glucosamine



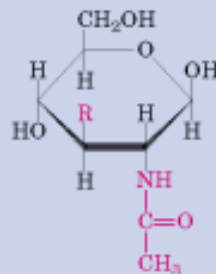
N-Acetyl- β -D-glucosamine



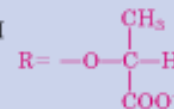
β -D-Glucose 6-phosphate



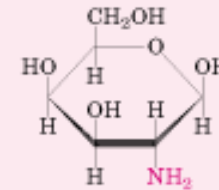
Muramic acid



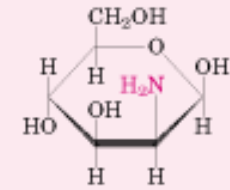
N-Acetylmuramic acid



Amino sugars

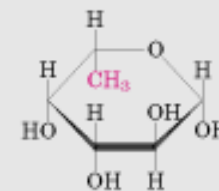


β -D-Galactosamine

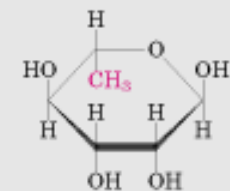


β -D-Mannosamine

Deoxy sugars

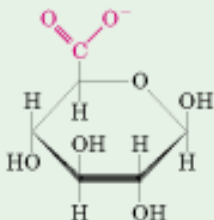


β -L-Fucose

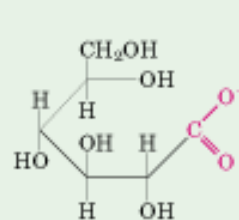


α -L-Rhamnose

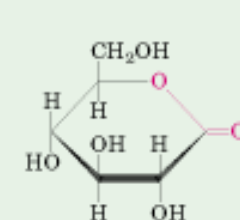
Acidic sugars



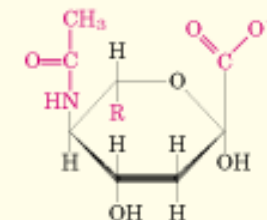
β -D-Glucuronate



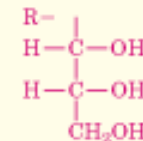
D-Gluconate



D-Glucono- δ -lactone

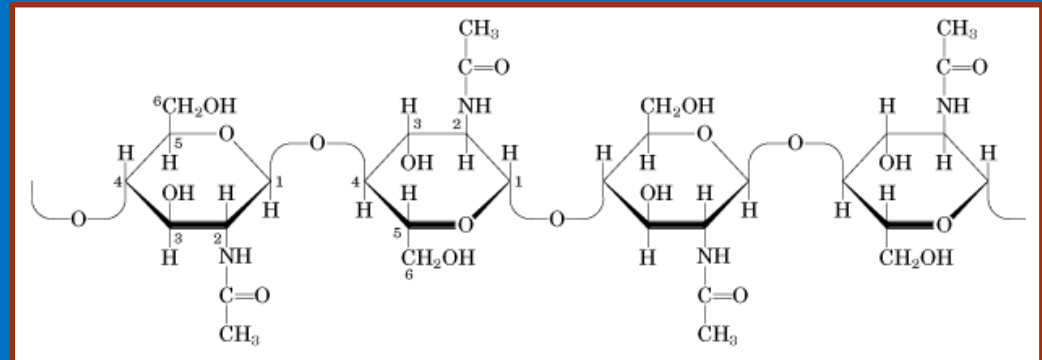


N-Acetylneuraminic acid
(sialic acid)



Quitina

- A quitina é constituída de unidades de N-Acetil-D-glicosamina ligadas $\beta(1-4)$.
- Assim como a celulose, não pode ser digerida por animais vertebrados.
- A quitina é o principal componente do exoesqueleto dos artrópodes (insetos, caranguejos, lagostas).
- Depois da celulose, a quitina é um dos carboidratos mais abundantes do planeta.
- Estima-se que 1 bilhão de toneladas de quitina são produzidas anualmente na terra!



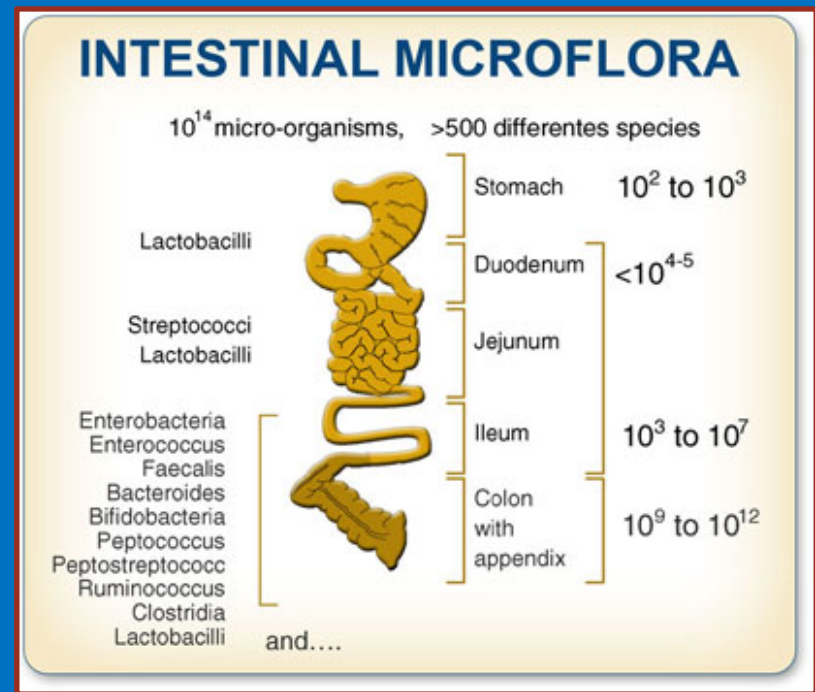
Curiosidades...

- Você sabia que carboidratos são uma das principais causas de gases?
- Principalmente, alimentos ricos em carboidratos que não são metabolizados pelo nosso organismo.



Curiosidades...

- Estes carboidratos servem de alimento para as bactérias que vivem nos nossos intestinos.
- Em números, nós temos mais células de bactérias no nosso organismo, do que células humanas!
- Ao metabolizarem os carboidratos, elas liberam gases (CO₂, H₂ e metano).
- Hoje, sabe-se que estes microrganismos tem um papel importante na nossa saúde



Good and Bad Bacterial Flora

BIFIDOBACTERIA
The various strains help to regulate levels of other bacteria in the gut, modulate immune responses to invading pathogens, prevent tumour formation and produce vitamins.

ESCHERICHIA COLI
Several types inhabit the human gut. They are involved in the production of vitamin K2 (essential for blood clotting) and help to keep bad bacteria in check. But some strains can lead to illness.

LACTOBACILLI
Beneficial varieties produce vitamins and nutrients, boost immunity and protect against carcinogens.

CAMPYLOBACTER
C. jejuni and C. coli are the strains most commonly associated with human disease. Infection usually occurs through the ingestion of contaminated food.

ENTEROCOCCUS FAECALIS
A common cause of post-surgical infections.

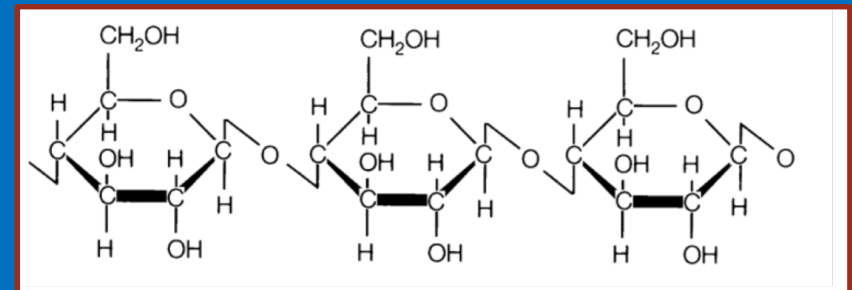
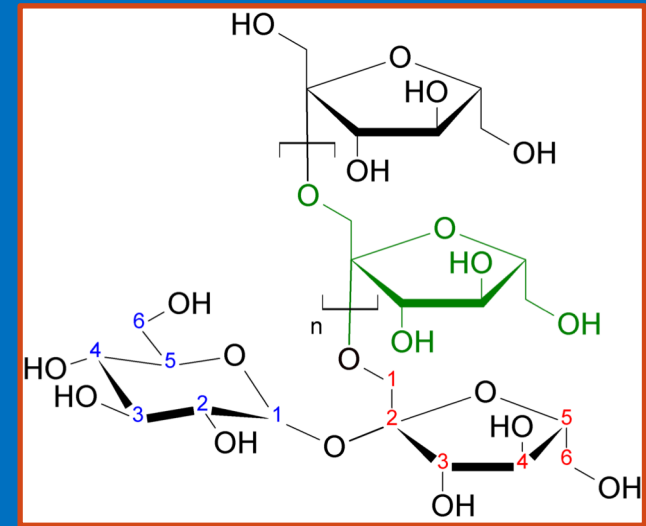
CLOSTRIDIUM DIFFICILE
Most harmful following a course of antibiotics when it is able to proliferate.

Download from Dreamstime.com
This watermark-free content image is for promotional purposes only.

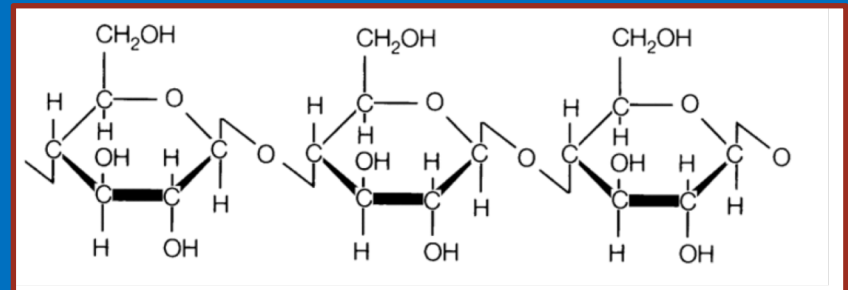
ID 41327669
© Rob3000 | Dreamstime.com

Fibras alimentares: celulose e inulina

- A inulina é um polissacarídeo complex da família dos frutanos
- Isto porque são formados por longas cadeias de fructose (furanoses) ligadas umas as outras em ligações $\beta(1-2)$
- São produzidos por plantas para armazenamento energético, da mesma forma que o amido
- Cebola, alho, alho-poró, cebolinha, banana, chicória, trigo, entre outras milhares de plantas são ricas em inulina
- Como nosso trato digestivo não tem enzimas que rompem ligações $\beta(1-2)$, a inulina não é digerida e acumula no intestino grosso
- Outro tipo de fibra é a celulose

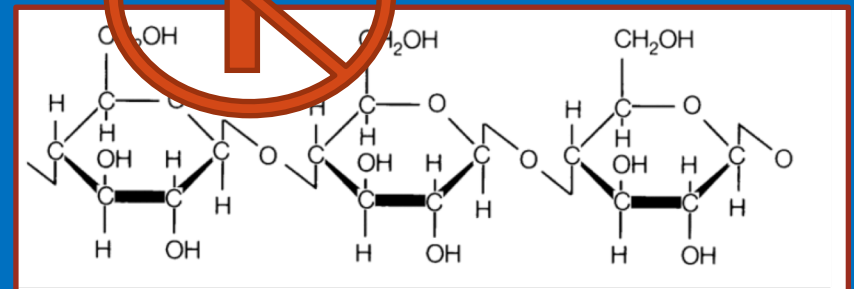
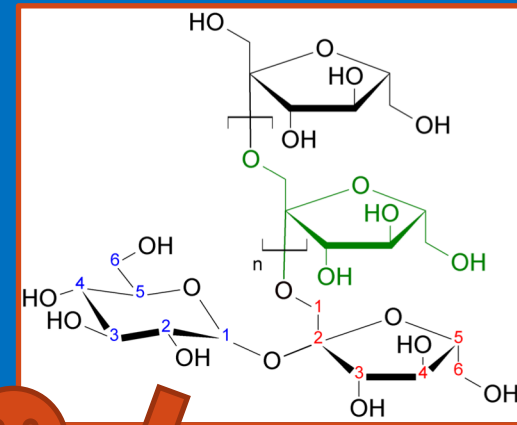


Fibras alimentares: celulose e inulina



Os tipos de fibras alimentares

- As fibras alimentares são, em boa parte, formadas por carboidratos
- Dois tipos de fibras existem: as fibras fermentáveis e as celulósicas (não-fermentáveis)
- Isto porque humanos não ruminam e não tem bactérias e fungos que digerem (em quantidades significativas) a celulose
- Fibras celulósicas são, portanto, importante para auxiliar o movimento peristáltico dos intestinos
- Já as fibras fermentáveis são “processadas” pelas bactérias (flora) intestinais
- Estas, por sua vez, servem de alimento para as bactérias e para as células do intestino!



Efeito das fibras (inulina) na saúde

Cell Host & Microbe

Article

CellPress

Fiber-Mediated Nourishment of Gut Microbiota Protects against Diet-Induced Obesity by Restoring IL-22-Mediated Colonic Health

Jun Zou,¹ Benoit Chassaing,¹ Vishal Singh,² Michael Pellizzon,³ Matthew Ricci,³ Michael D. Fythe,⁴ Matam Vijay Kumar,² and Andrew T. Gewirtz^{1,5,*}

¹Center for Inflammation, Immunity, and Infection, Institute for Biomedical Sciences, Georgia State University, Atlanta, GA 30303, USA

²Department of Nutritional Sciences, Pennsylvania State University, University Park, PA 16802, USA

³Research Diets, New Brunswick, NJ 08901, USA

⁴USDA-ARS Forage-Animal Production Research Unit, University of Kentucky, Lexington, KY 40546, USA

⁵Lead Contact

*Correspondence: agewirtz@gsu.edu

<https://doi.org/10.1016/j.chom.2017.11.003>

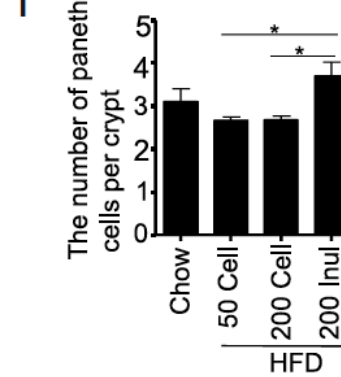
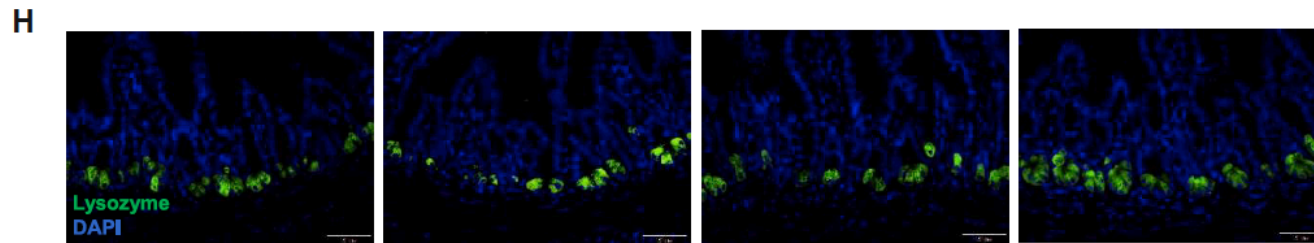
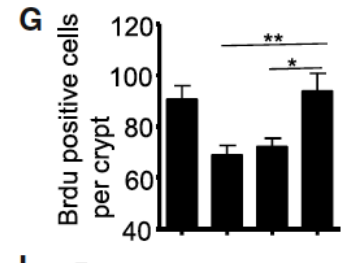
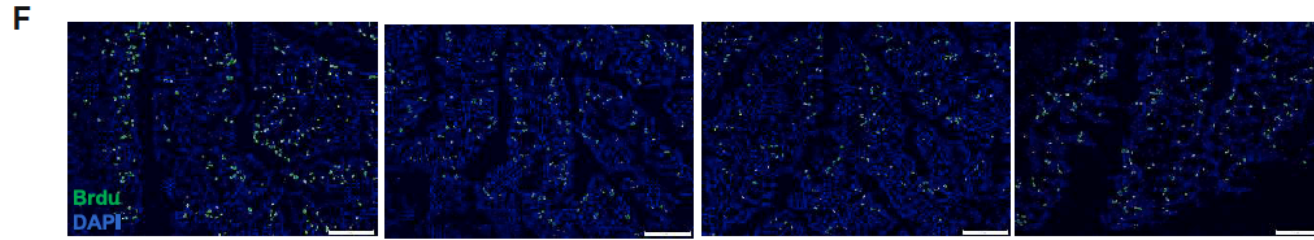
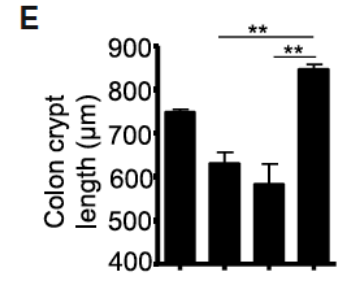
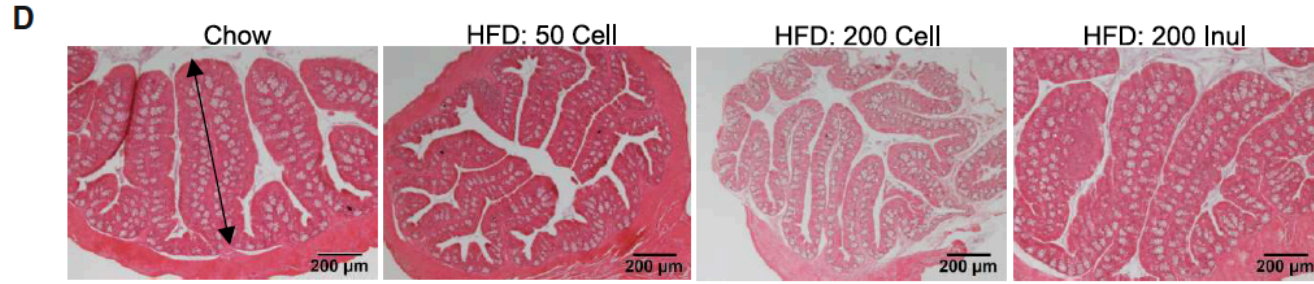
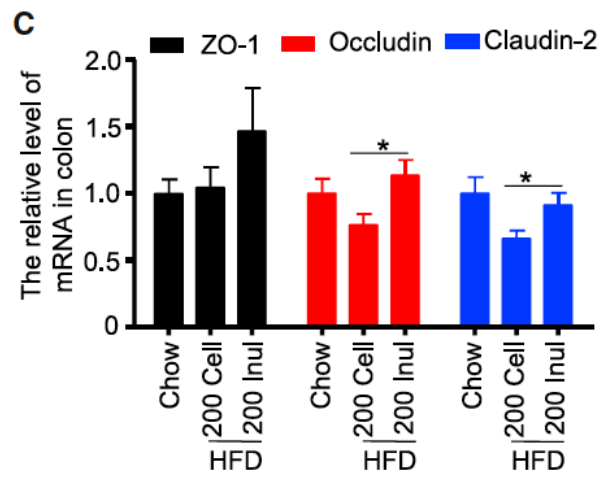
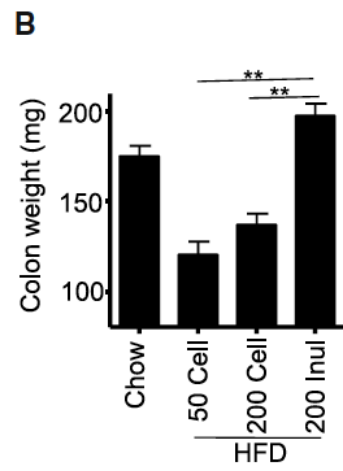
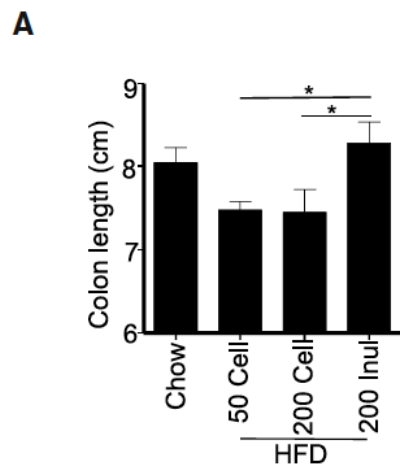
Dieta normal



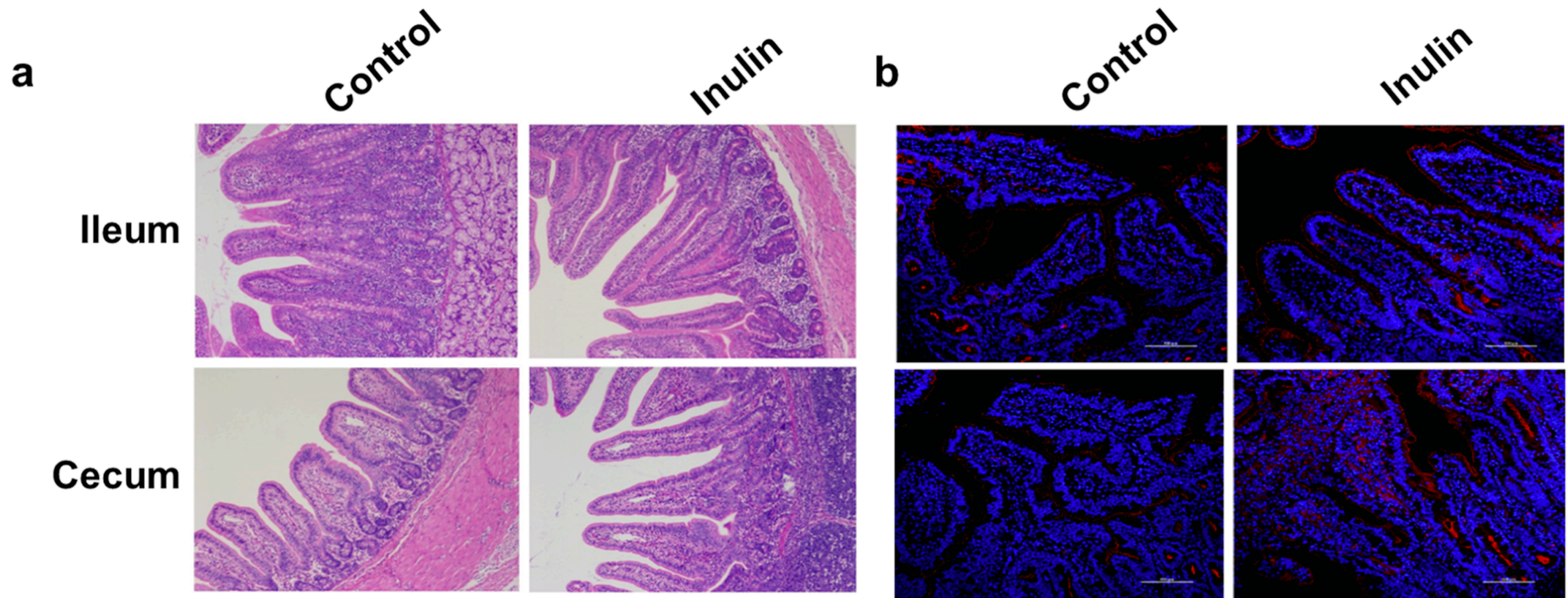
High-fat diet



- Os pesquisadores alimentaram camundongos com diferentes dietas
- Dieta normal (Chow)
- High fat diet (HFD)
- HFD + fibras celulósicas (HFD + Cell)
- HFD + inulina (fibra fermentável) (HFD + Inul)

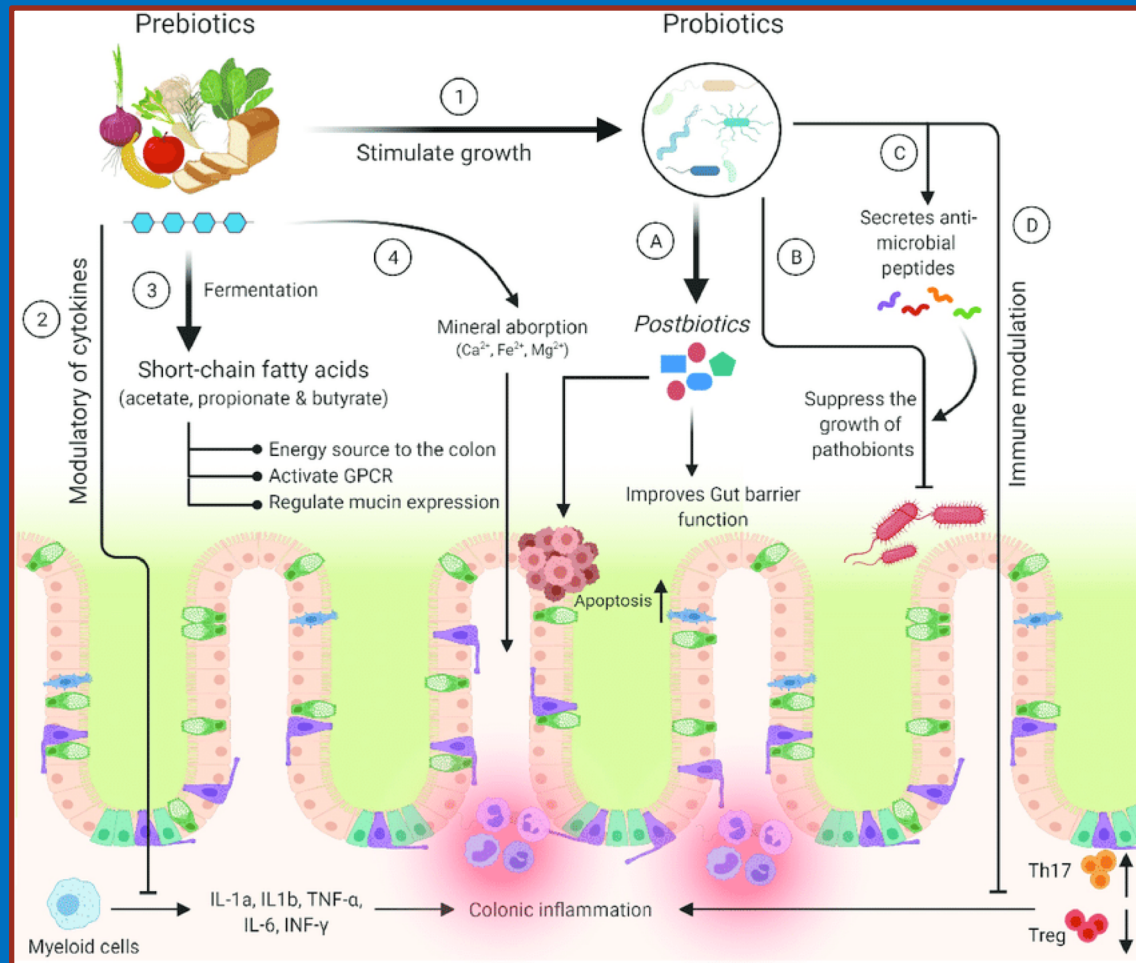


Fibras alimentares e a Inulina



- He, J., Xie, H., Chen, D. *et al.* Synergetic responses of intestinal microbiota and epithelium to dietary inulin supplementation in pigs. *Eur J Nutr* **60**, 715–727 (2021). <https://doi.org/10.1007/s00394-020-02284-3>

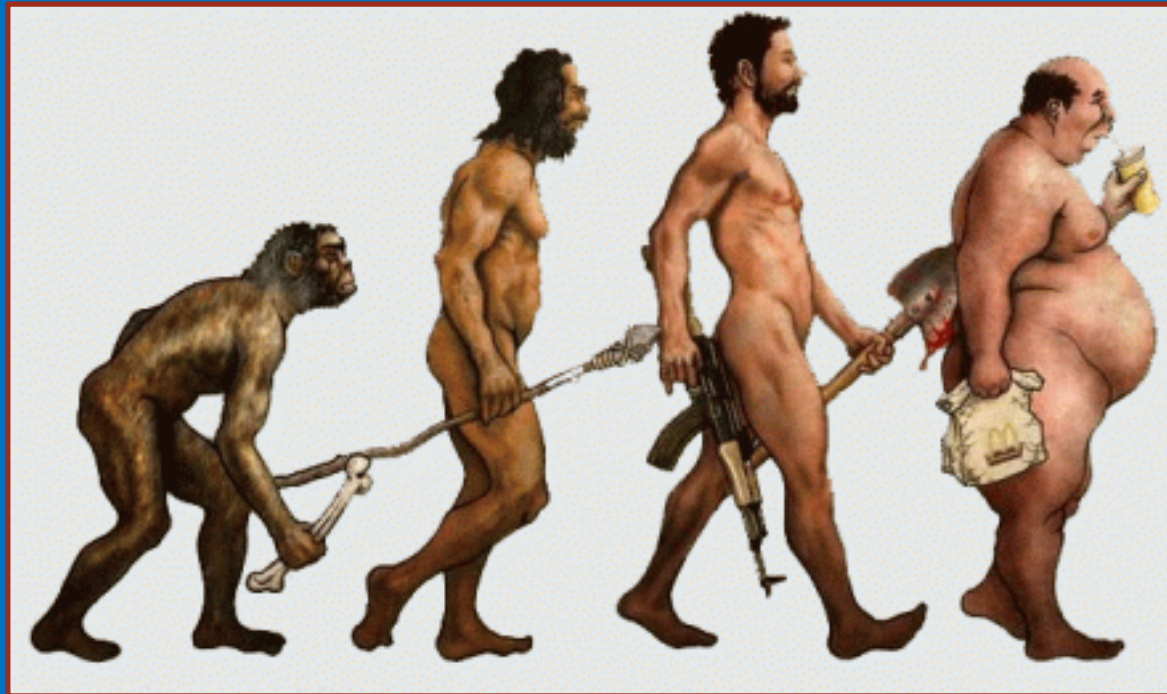
Alimentos pré-bióticos



- Ramesh Pothuraju, Sanjib Chaudhary, Satyanarayana Rachagani, Sukhwinder Kaur, Hemant K. Roy, Michael Bouvet & Surinder K. Batra (2021) Mucins, gut microbiota, and postbiotics role in colorectal cancer, *Gut Microbes*, 13:1, DOI: [10.1080/19490976.2021.1974795](https://doi.org/10.1080/19490976.2021.1974795)

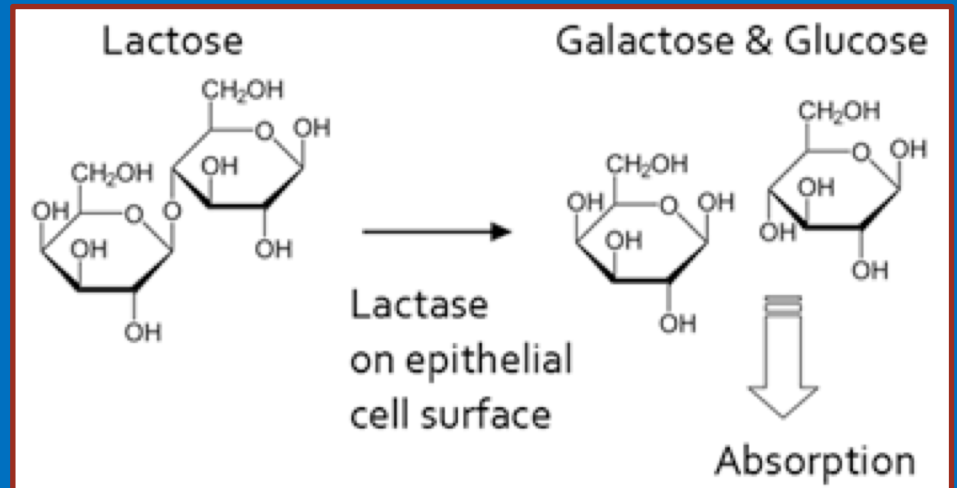
A importância de uma alimentação saudável

- A importância de uma dieta balanceada, com alimentos frescos e não processados
- Evite alimentos ricos em carboidratos simples (sacarose, frutose e glicose), com refrigerantes e doces
- Dê preferência para alimentos não processados e ricos em carboidratos complexos (arroz, massas, pães integrais, batata-doce, etc)



Curiosidades 2...

- Esta é também a causa da intolerância a lactose.
- Crianças produzem a enzima lactase.
- Porém, quando elas atingem os 7 anos, apenas ~35% delas continuam produzindo esta enzima.



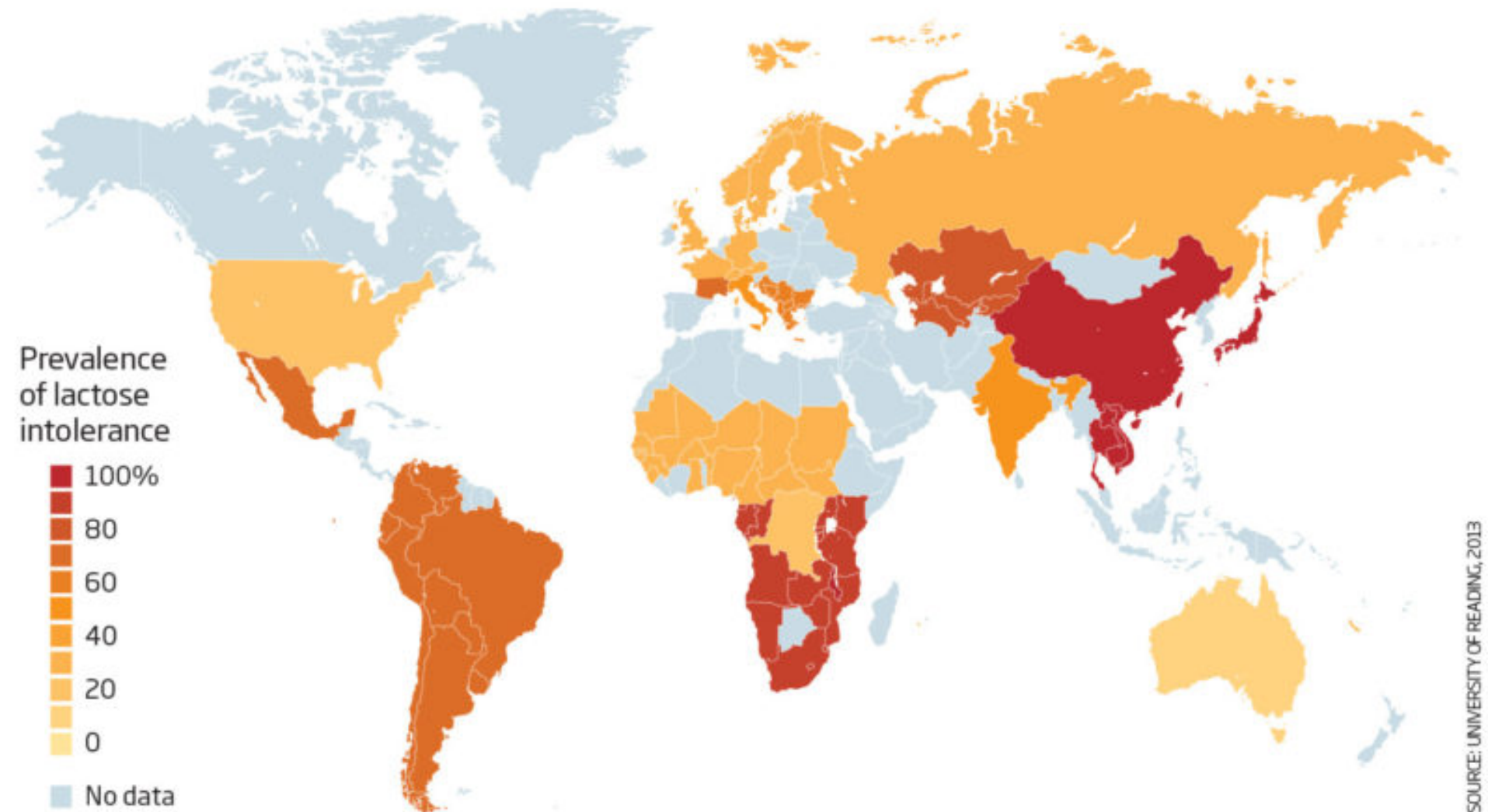
Curiosidades 2...

- A maioria destas pessoas, estão ligadas geneticamente a população Europeia.
- Uma mutação, 11.000-10.000 anos atrás, numa única base do DNA, próxima ao gene da lactase, fez com que a enzima continuasse a ser produzida na fase adulta.
- Isto conferiu uma "vantagem" evolutiva para estas populações
- Elas puderam se beneficiar do poder nutricional do leite, na forma de queijos, iogurte, etc



Lactose breakdown

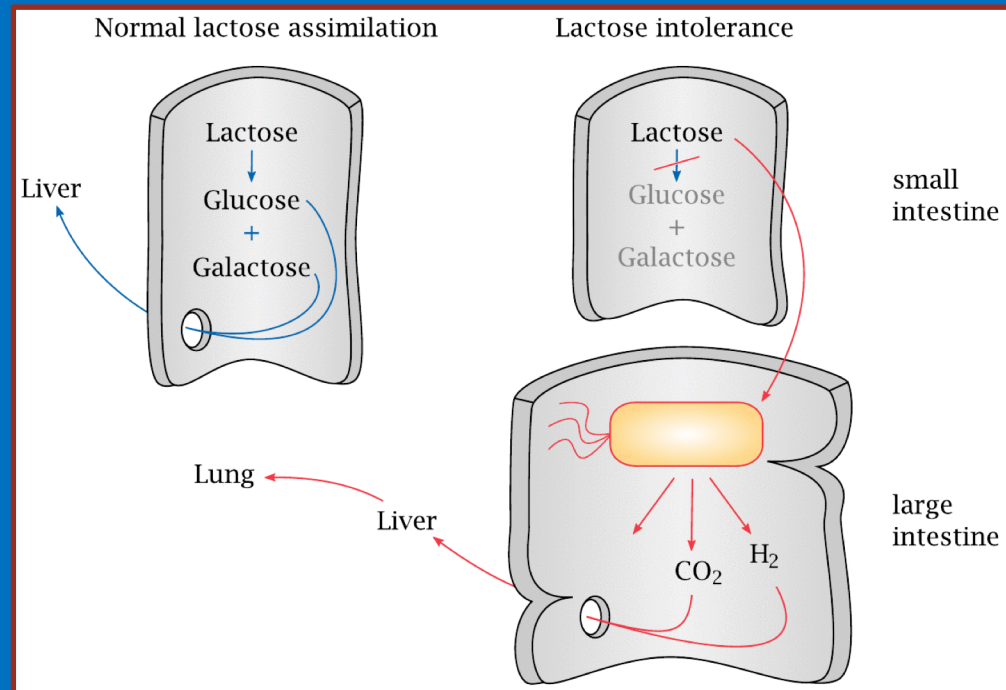
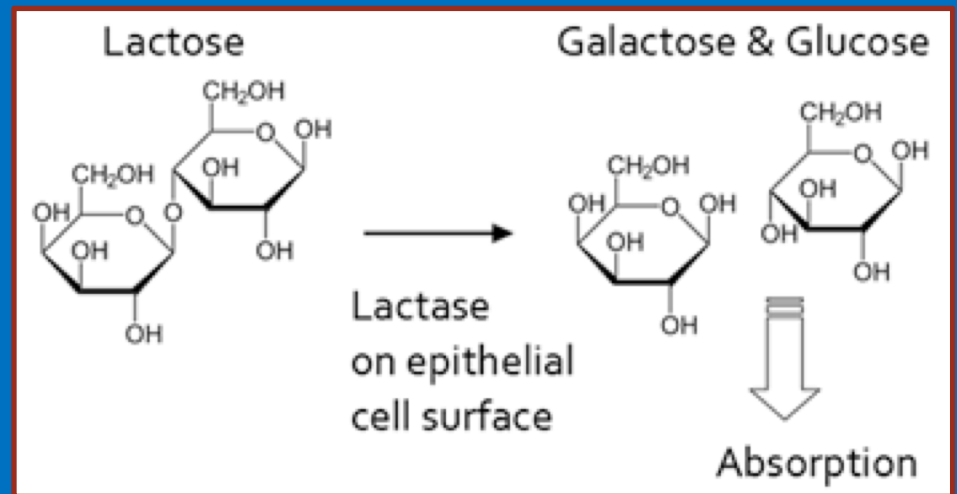
Only one-third of adults can digest milk. The rest stop making the enzyme needed to process milk sugar



Mesmo hoje, apenas **35% da população mundial** consegue digerir o leite na fase adulta da vida.

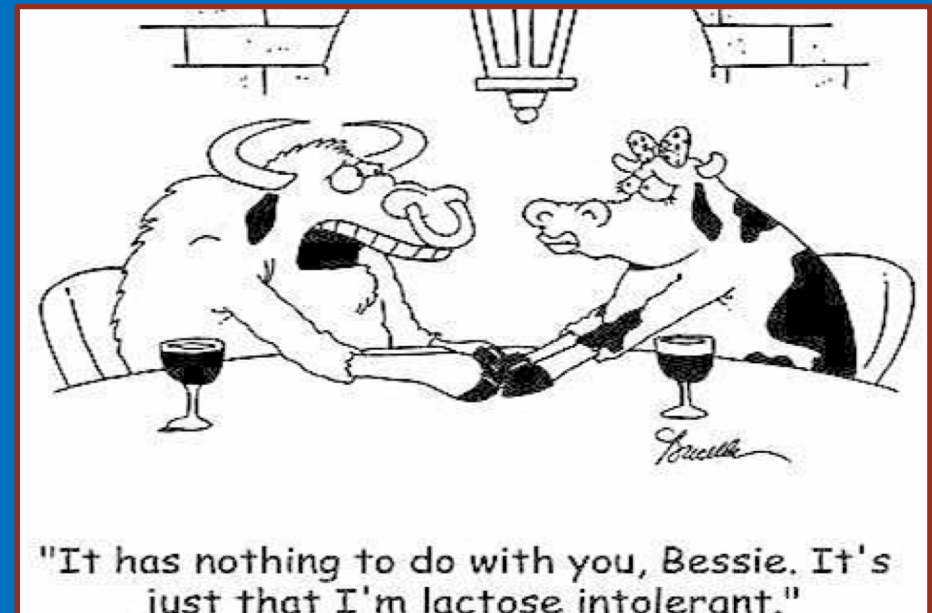
Curiosidades 2...

- Pessoas intolerantes a lactose não produzem a enzima lactase.
- A lactose acumula no intestino e serve de alimento para nossas bactérias
- O crescimento excessivo das bactérias que metabolizam a lactose não digerida, leva a produção de gases e acidificação do intestino
- O ácido irrita a mucosa intestinal e produz diarreia violentas, os sintomas mais inconvenientes para quem tem a deficiência



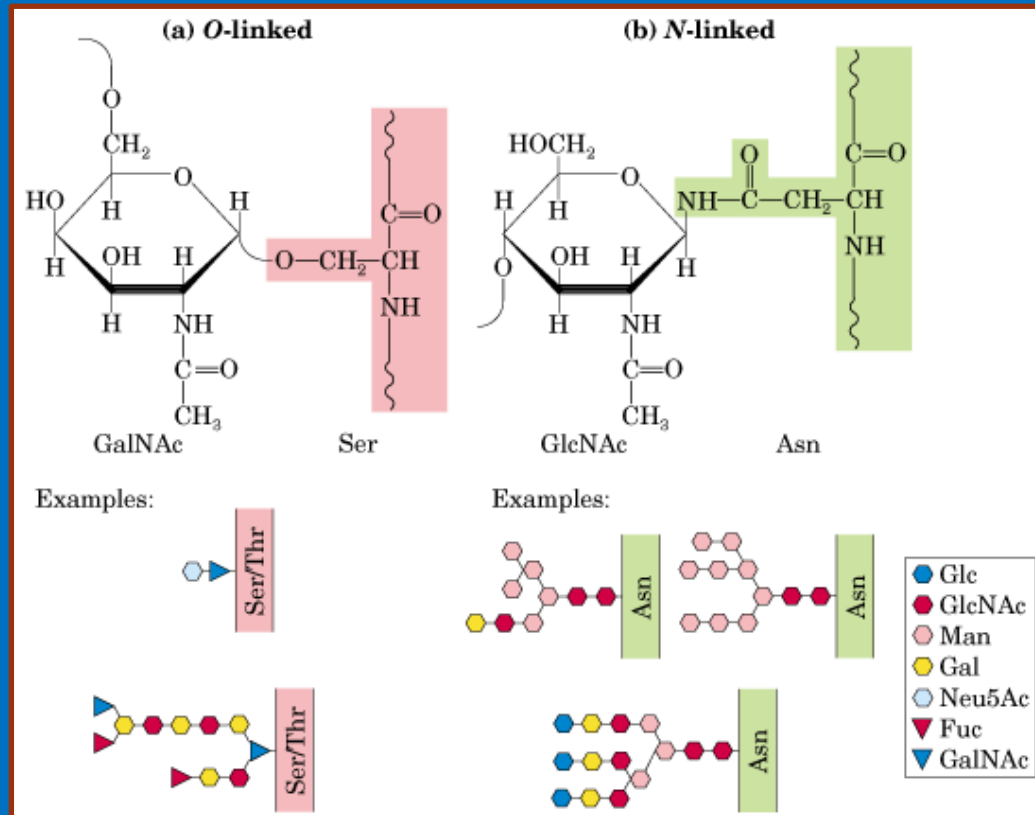
Não confundir intolerância com alergia!!

- Por isso, o mercado para produtos com baixa lactose.
- Produtos com baixa ou nenhuma lactose podem ser obtidos tratando-se leite com a enzima lactase
- Não existe alergia a lactose
- Alergia é uma resposta imunológica que pode, em casos mais graves, levar a morte
- Já a intolerância induz apenas sintomas passageiros e de desconforto
- Porém, algumas pessoas podem ser alérgicas ao leite e seus derivados
- Isto, geralmente, é causado por alergia a proteínas do leite



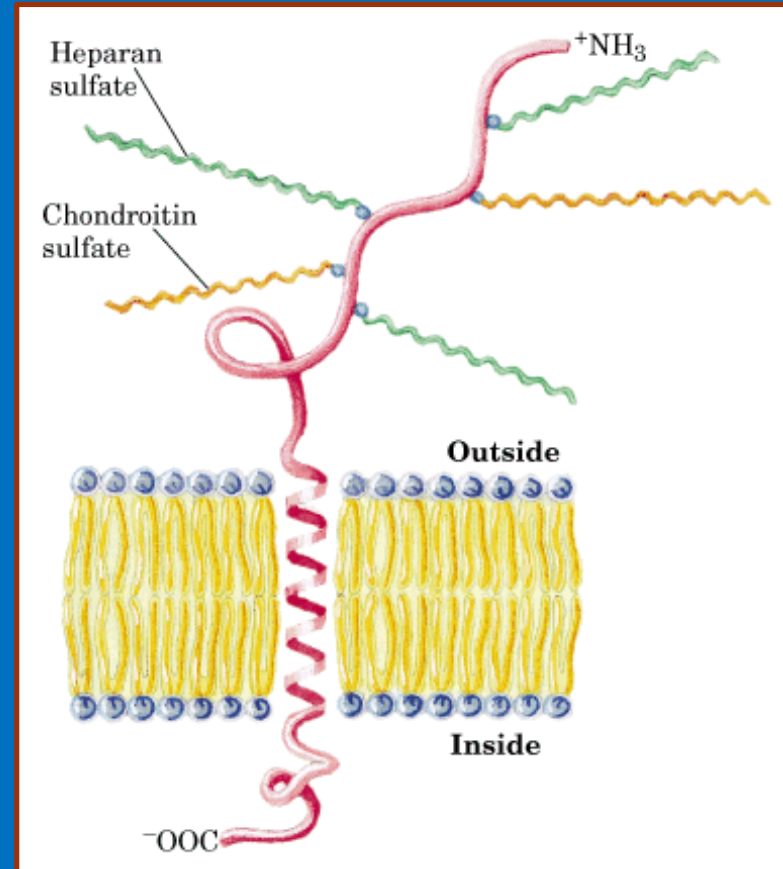
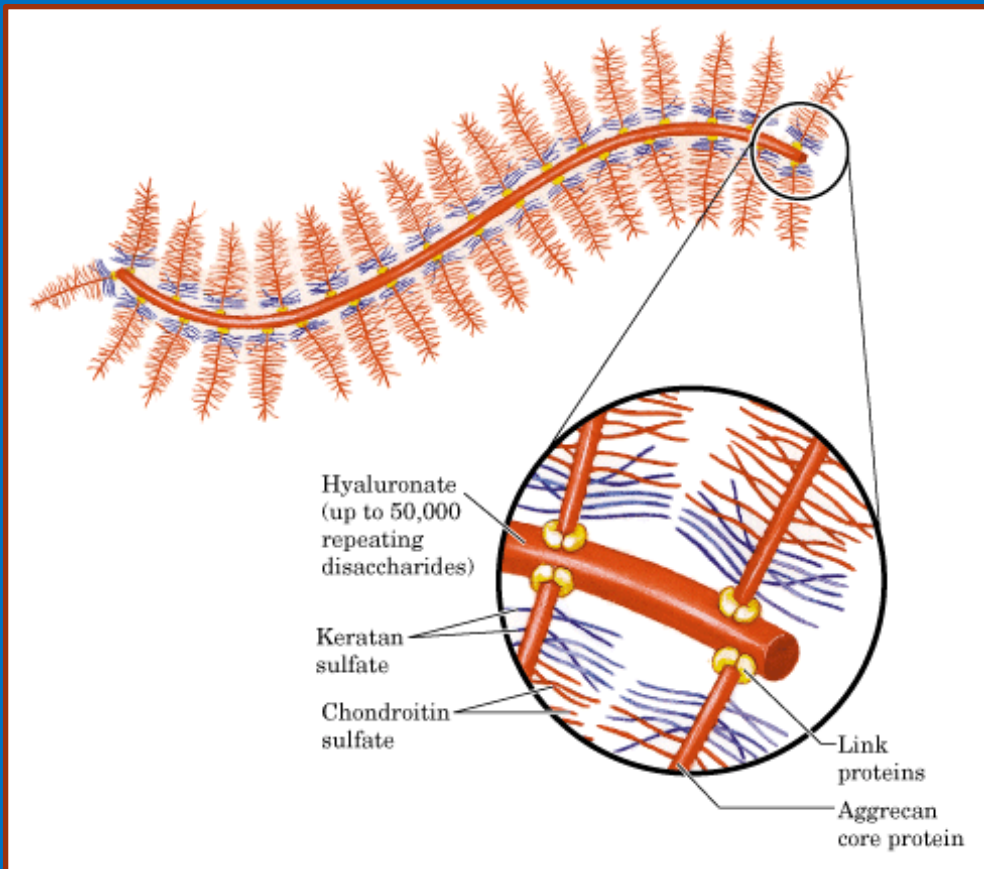
Glicoproteínas

- Proteínas podem ser modificadas para conter algumas moléculas de carboidratos.
- Glicoproteínas podem conter açúcares ligados a resíduos de Serina (O-ligados) ou arparagina (N-ligados).

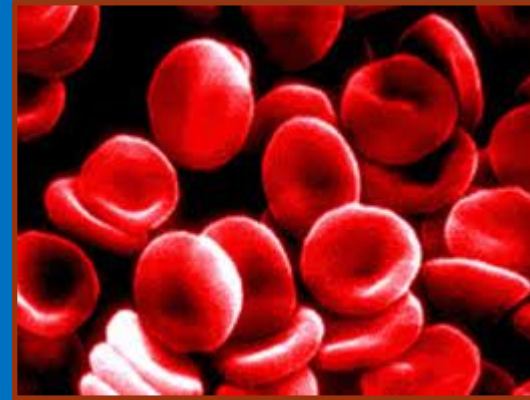


Proteoglicanas

- Proteoglicanas são proteínas ricas em carboidratos.
- Elas têm muitas funções em organismos animais. São encontradas em secreções, mucosas e líquido sinovial, por exemplo, onde têm funções umectantes e lubrificantes.



Os carboidratos e os grupos sanguíneos



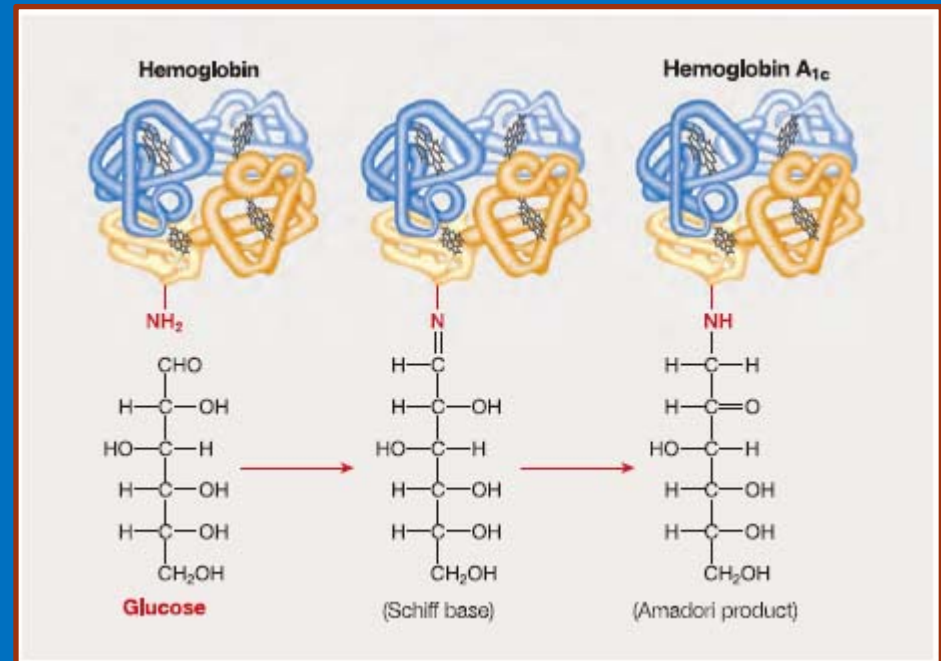
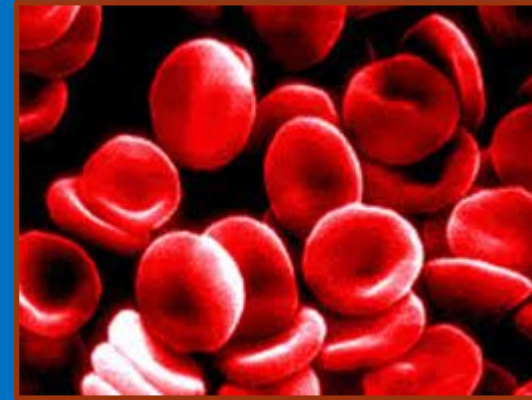
- Açúcares em glicoproteínas e glicolipídeos das células vermelhas (eritrócitos) são responsáveis pelos grupos sanguíneos.
- O principal deles é o ABO.
- Anticorpos produzidos contra esses carboidratos podem destruir hemácias.
- Esses anticorpos são produzidos nos primeiros anos de vida porque bactérias do ambiente e alimentos que ingerimos contêm esses carboidratos.

Antigen	Structure	Minimal determinant structure
H		Fuc- α 1 \rightarrow 2-Gal- β 1-R
B		Gal- α 1 \rightarrow 3-Gal- β 1-R Fuc- α 1 \rightarrow 2
A		GalNAc- α 1 \rightarrow 3-Gal- β 1-R Fuc- α 1 \rightarrow 2

● Gal ● GalNAc ● Fuc ● GlcNAc * : residue could be glucose in case of glycolipids; **yellow shade**: minimal determinant or core structure; **blue arrow**: residue added by blood group gene product; examples of type 1 and 2 core structures are illustrated above but they can vary widely, as they can be assembled on at least six possible types of carbohydrate chains; they can reside on a variety of protein or lipid glycan structures containing branches, repeats, etc.

Hemoglobina glicosilada

- As altas concentrações de glicose encontradas no sangue (5 mM) permitem que reações indesejadas ocorram.
- Uma delas é a glicosilação de moléculas de hemoglobina.
- Aproximadamente 5% de nossa hemoglobina encontra-se glicosilada num indivíduo com níveis normais de glicemia.
- Porém, pessoas com hiperglicemia (p.ex., diabetes mellitus) podem apresentar níveis mais altos de glicosilação.
- Assim, a quantificação da hemoglobina glicosilada permite estimar os índices glicêmicos das 2 últimas semanas de um paciente.





Bibliografia

- Capítulo 6 (Estrutura de carboidratos) do livro Bioquímica Básica (Marzzoco e Torres).

Ou

- Capítulo 7 (Carboidratos e glicobiologia) do Lehninger – Princípios de Bioquímica
- 