

Appendice 1

I carboidrati

CdS in Medicina e chirurgia ,
Odontoiatria e protesi dentaria 2025-26

I carboidrati

I carboidrati sono le molecole organiche più abbondanti in natura, molecole in cui la CO_2 dell'atmosfera viene fissata (250×10^9 Kg/day)

Principali funzioni:

- ▶ Fonti energetiche e di riserva energetica per l'uomo
- ▶ Fonte di carbonio e precursori della maggior parte delle biomolecole
- ▶ Funzioni strutturali (come polisaccaridi)
- ▶ Ruolo di riconoscimento tra molecole se legati a lipidi e proteine (**glicoconiugati**)



Caratterizzati da estrema diversità strutturale.

In base al grado di complessità:

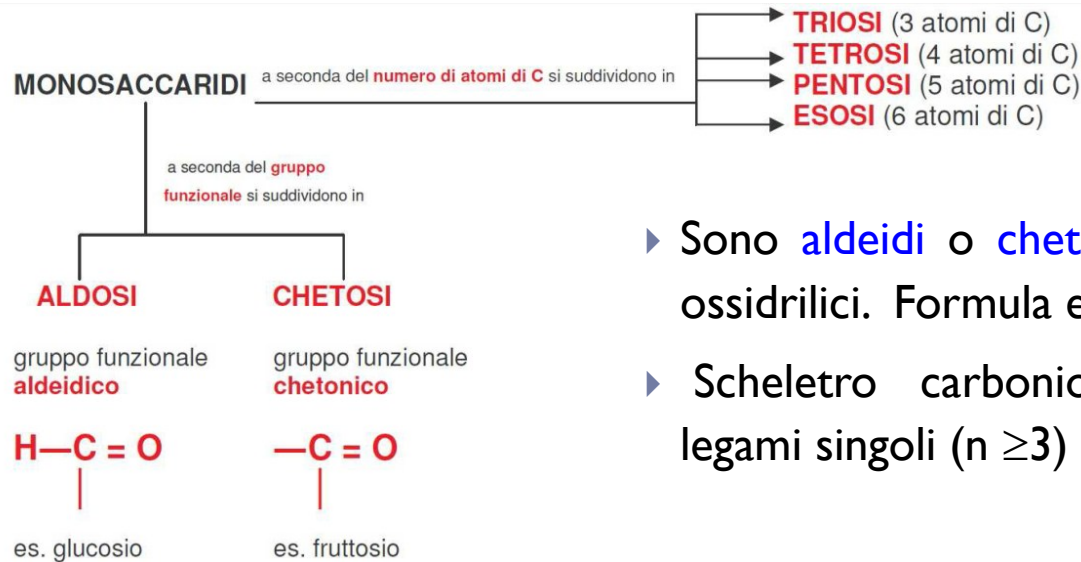
Monosaccaridi: zuccheri semplici

Oligosaccaridi: fino a 10 monosaccaridi uniti tra loro

Polisaccaridi: > 10 monosaccaridi, spesso migliaia di unità

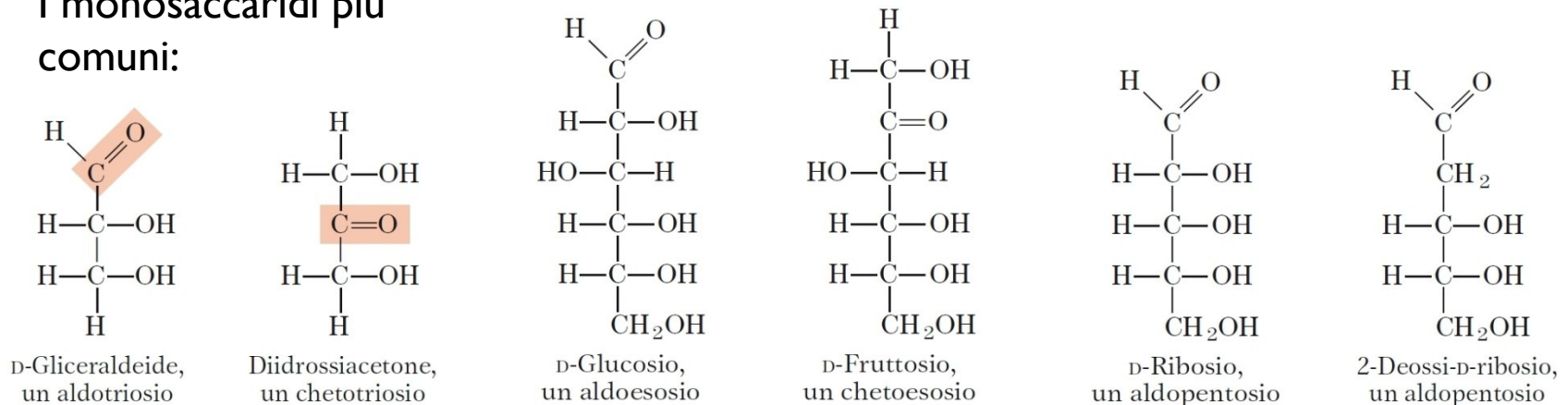


I monosaccaridi (zuccheri semplici)

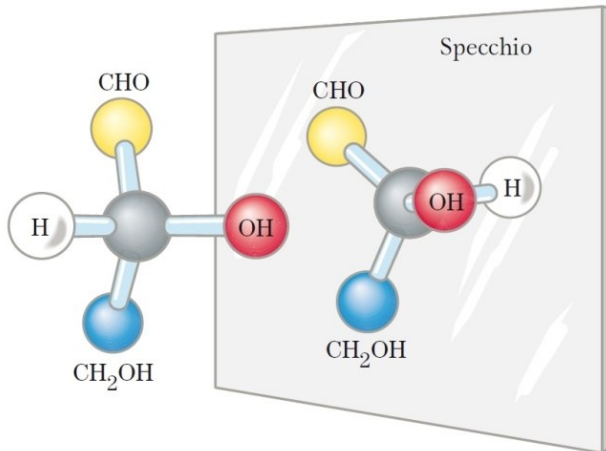


- ▶ Sono **aldeidi** o **chetoni** con due o più gruppi ossidrilici. Formula empirica: $(CH_2O)_n$
- ▶ Scheletro carbonioso non ramificato con legami singoli ($n \geq 3$)

I monosaccaridi più comuni:



I carboidrati formano stereoisomeri

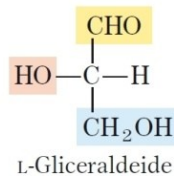
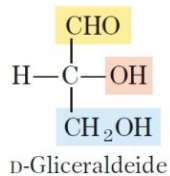


La gliceraldeide esiste come D- gliceraldeide o L- gliceraldeide (enantiomeri).

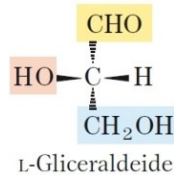
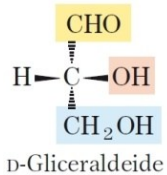
Il numero di stereoisomeri possibili è 2^n , (n = numero di carboni asimmetrici).

Gli enzimi che agiscono sui carboidrati sono stereospecifici. Riconoscono L e D con diversa specificità (differente K_m)

Modelli a palle e bastoncini

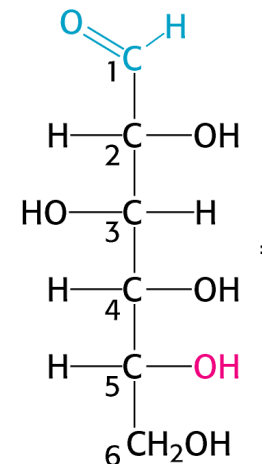


Formule proiettive di Fischer

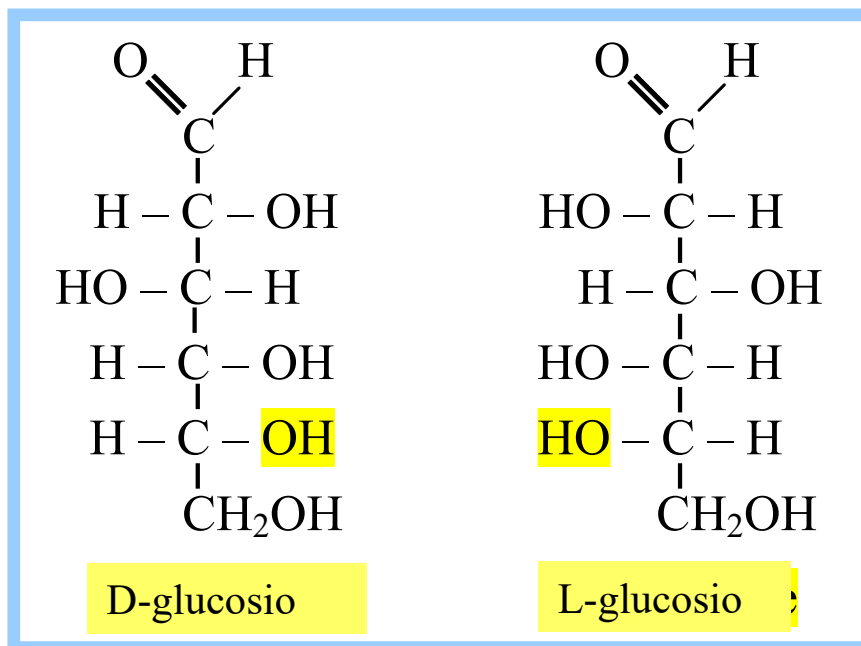


Formule prospettiche

Numerazione. D, L si riferiscono alla configurazione assoluta del carbonio asimmetrico più distante dal carbonio carbonilico o aldeidico e sono basate sulla configurazione dell'unico carbonio asimmetrico della gliceraldeide.



Enantiomeri del glucosio




Enantiomeri (immagine speculare) prendono lo stesso nome D-glucosio e L-glucosio.

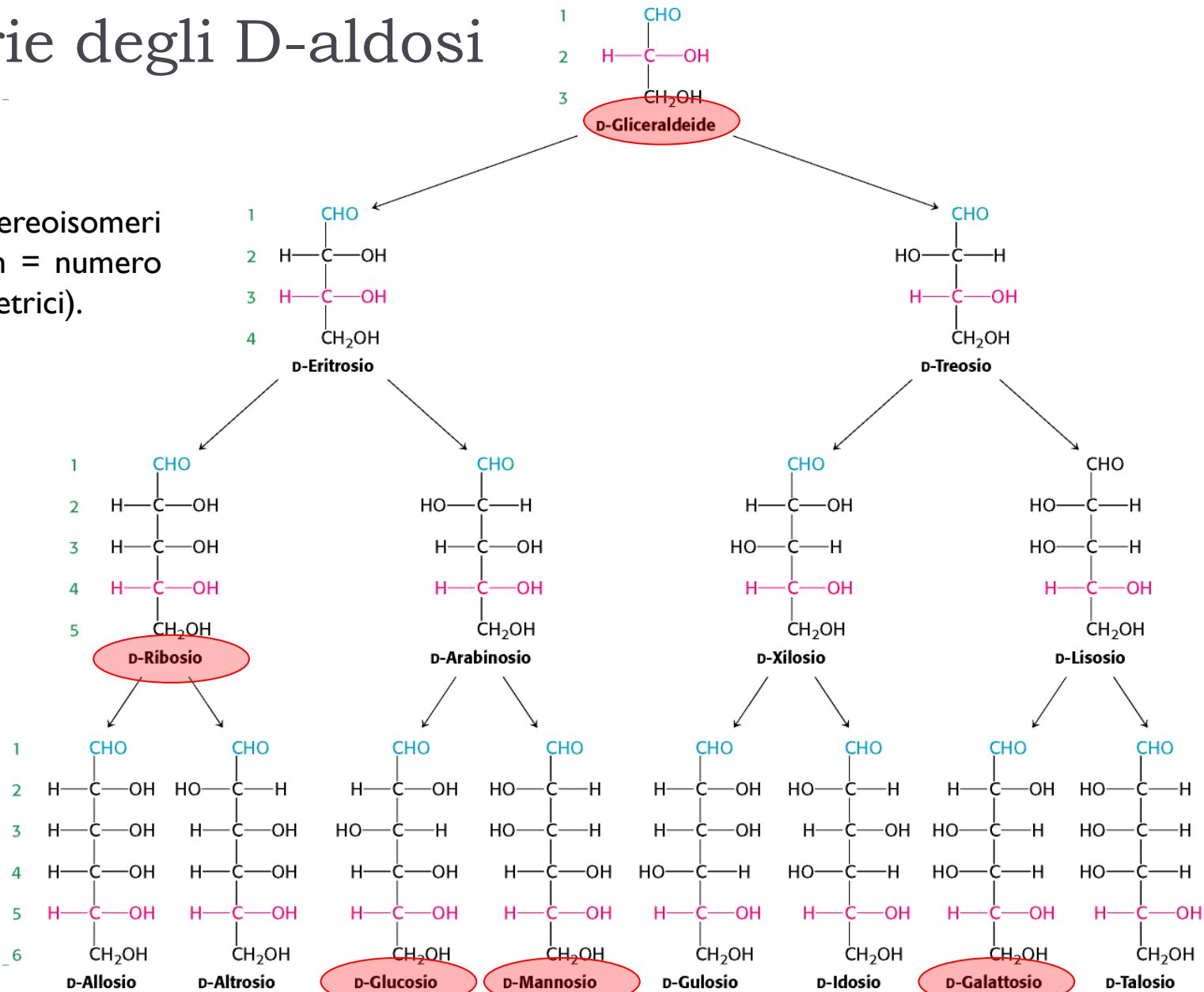
Altri stereoisomeri hanno nomi unici: **D-Mannosio**, **D-Galattosio**




Serie degli D-aldosi

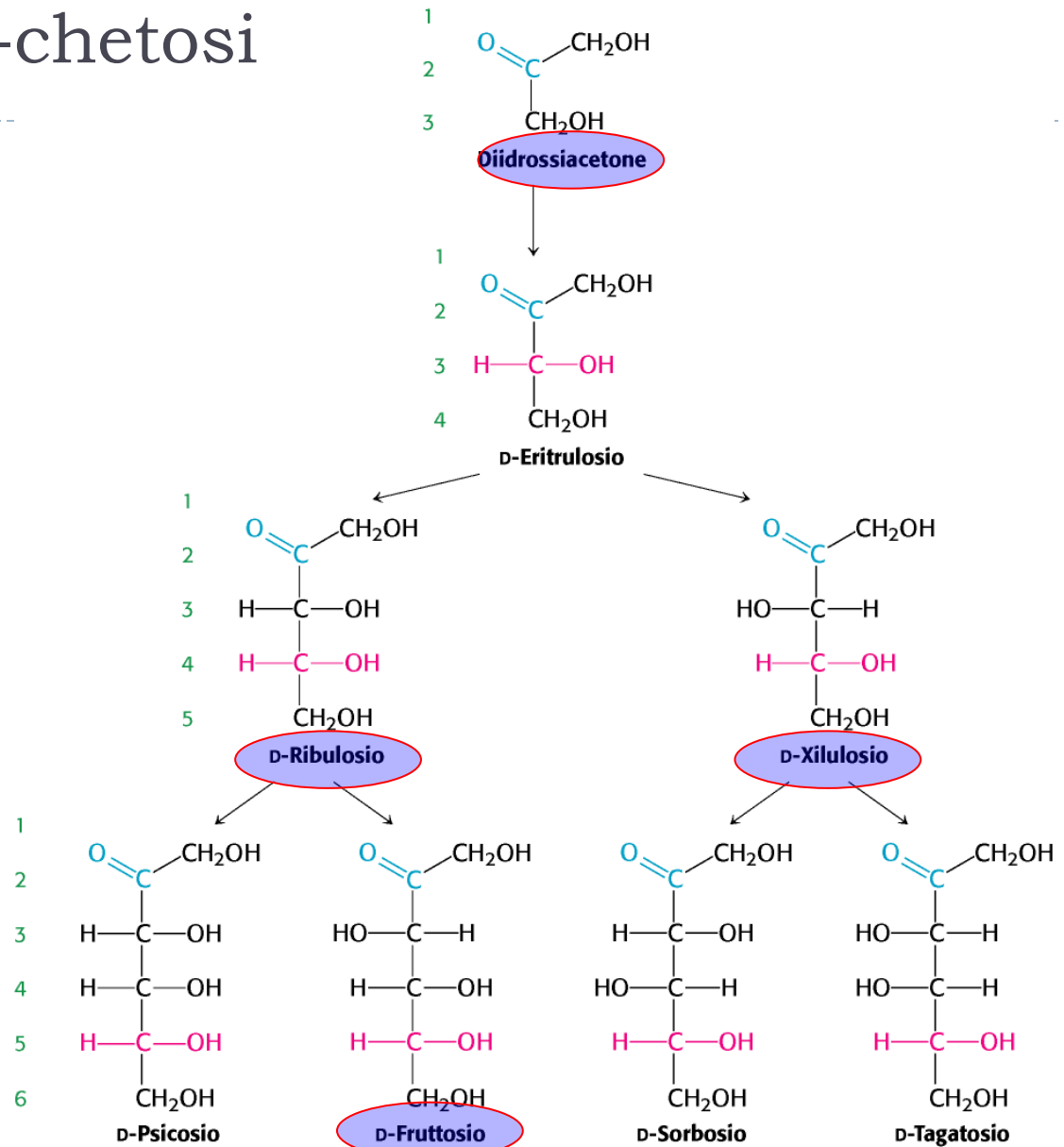
Il numero di stereoisomeri possibili è 2^n , (n = numero di carboni asimmetrici).

 da ricordare



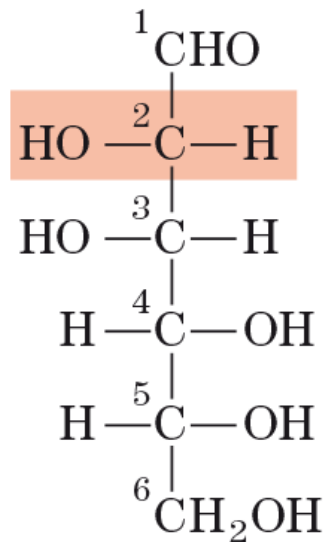
Serie dei D-chetosi

 da ricordare

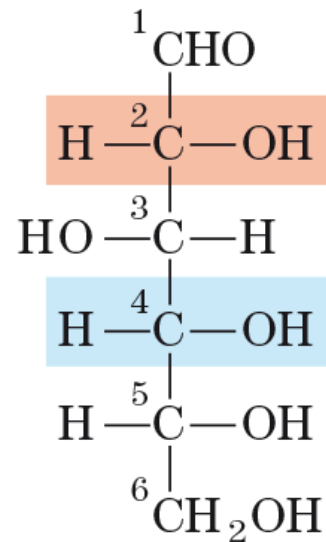


Monosaccaridi epimeri

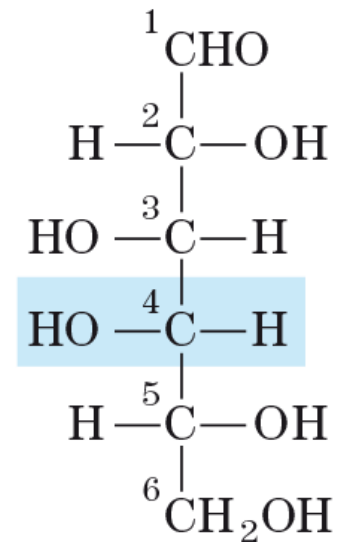
D-Mannosio e D-galattosio sono epimeri del glucosio: gli epimeri sono diastereoisomeri che differiscono per uno solo dei centri asimmetrici.



D-Mannosio
(epimero in C-2)



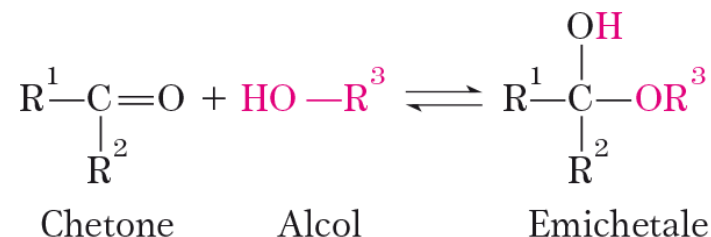
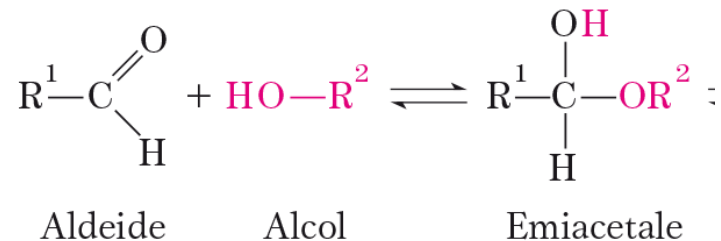
D-Glucosio



D-Galattosio
(epimero in C-4)

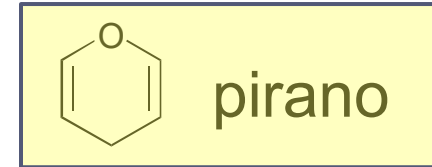
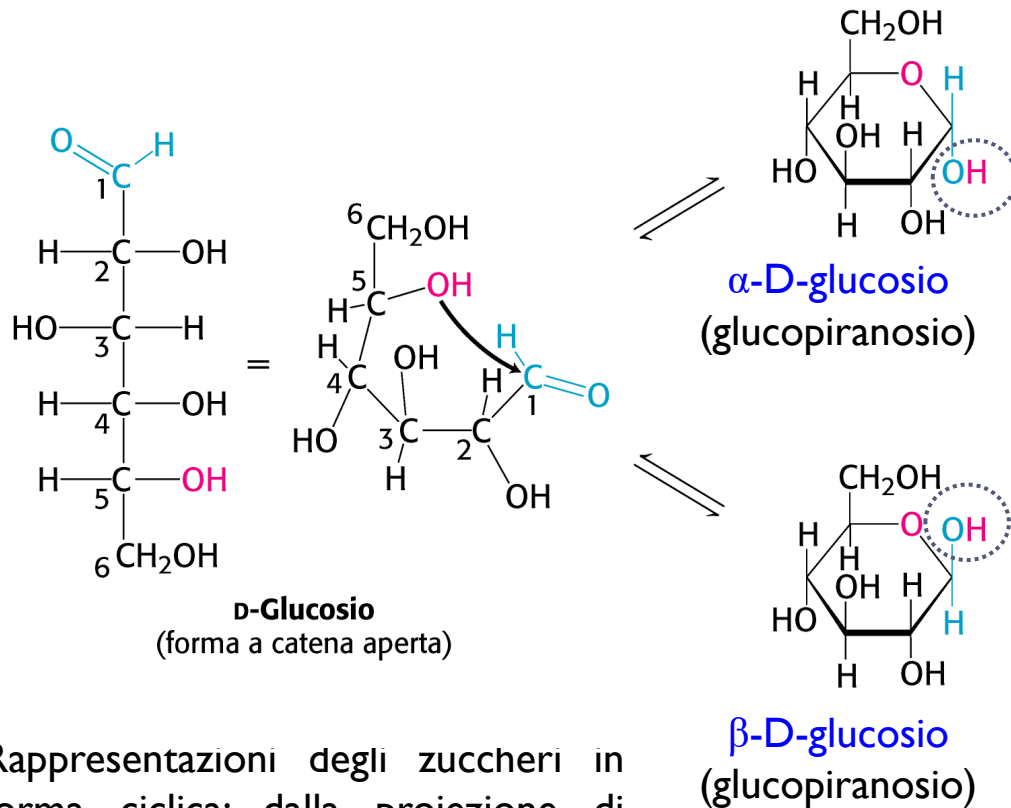
I monosaccaridi formano strutture cicliche

Monosaccaridi **con almeno 5 carboni** in soluzione non si trovano a catena aperta ma danno origine a **forme cicliche** (ad anello) per reazioni intramolecolari spontanee (non enzimatiche) che riguardano la reattività del gruppo aldeidico/chetonico nei confronti degli alcoli
Si formano **emiacetali e emichetali**



La forma ciclica del D-Glucosio

Il glucosio (e aldosesi) forma un **emiacetale intramolecolare**: il C1 si lega al OH del C5 forma un anello a 6 termini (simile al pirano).



Nella forma ciclica si forma un nuovo centro asimmetrico sul C1: il **carbonio anomero**.

I due stereoisomeri che ne derivano si chiamano **anomeri, α e β** .

Anomero α : se il gruppo ossidrilico legato al C-1 si trova dal lato opposto rispetto a C-6.

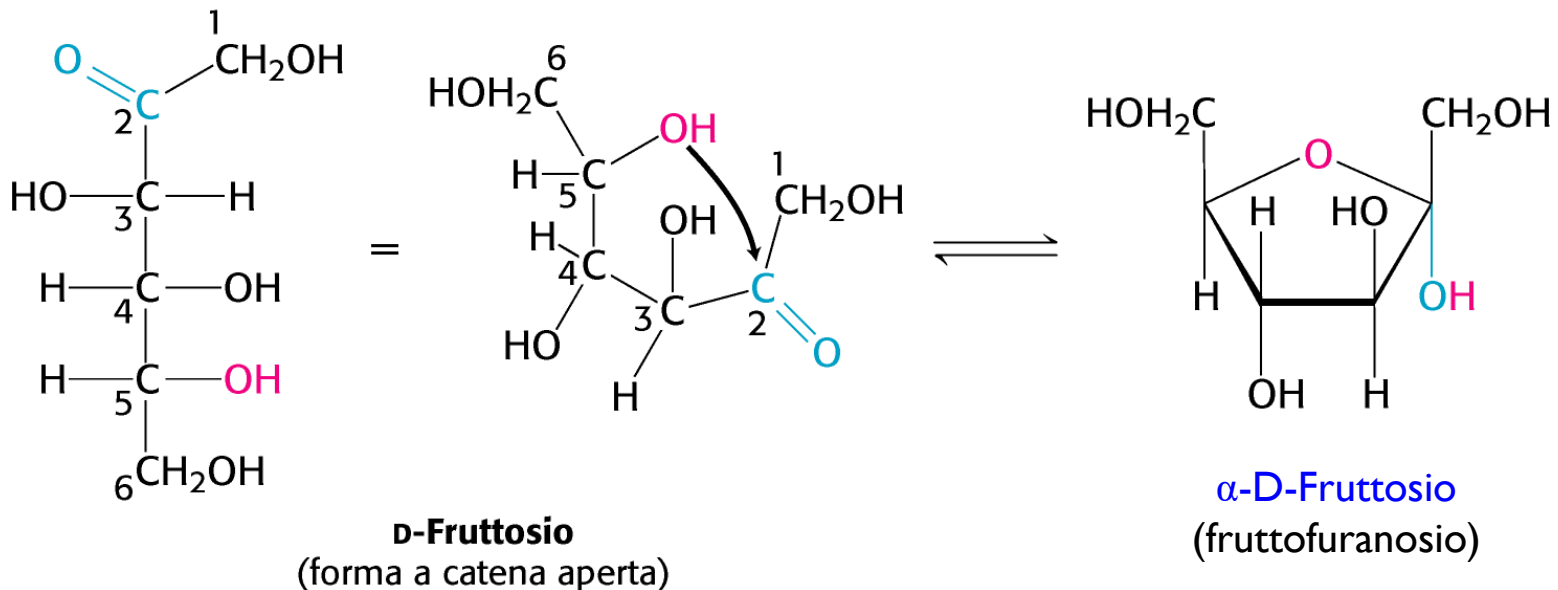
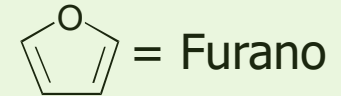
Anomero β : se il gruppo -OH del C1 si trova dalla stessa parte rispetto al C6.

Rappresentazioni degli zuccheri in forma ciclica: dalla proiezione di Fisher alla **proiezione di Haworth**

Le forme cicliche del D-Fruttosio

Il fruttosio (chetoesosi, aldopentosi) forma:

- ◆ Anelli a 5 membri (anello del furano) dalla reazione del gruppo chetonico in C2 con il gruppo OH sul C5 (forma comune).
- ◆ Può formare fruttopiranosio dalla reazione del gruppo chetonico in C2 con il gruppo OH sul C6.



anomero β del fruttosio: il gruppo -OH del C1 si trova dalla stessa parte rispetto al C6.

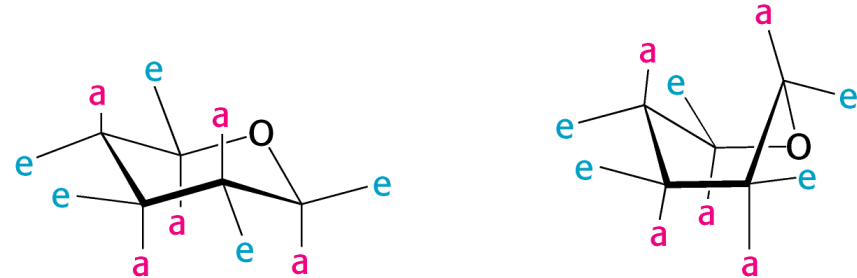
Gli zuccheri possono assumere diverse conformazioni

Data la natura tetraedrica dei legami del carbonio gli zuccheri **non assumono strutture planari**:

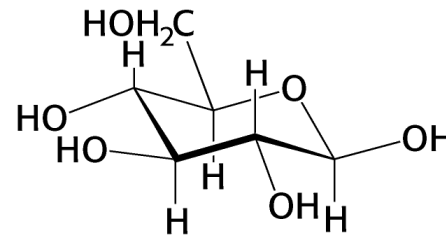
Gli zuccheri piranosici possono assumere conformazioni a “**sedia**” o a “**barca**” a seconda dello zucchero. I gruppi OH e H legati al C possono avere:

a = posizione assiale

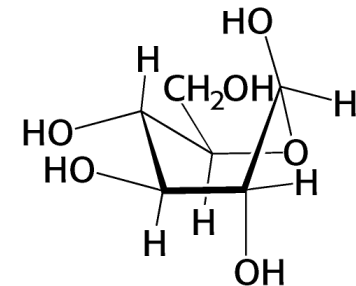
e = posizione equatoriale



β -D-glucopiranosio



Conformazione a sedia

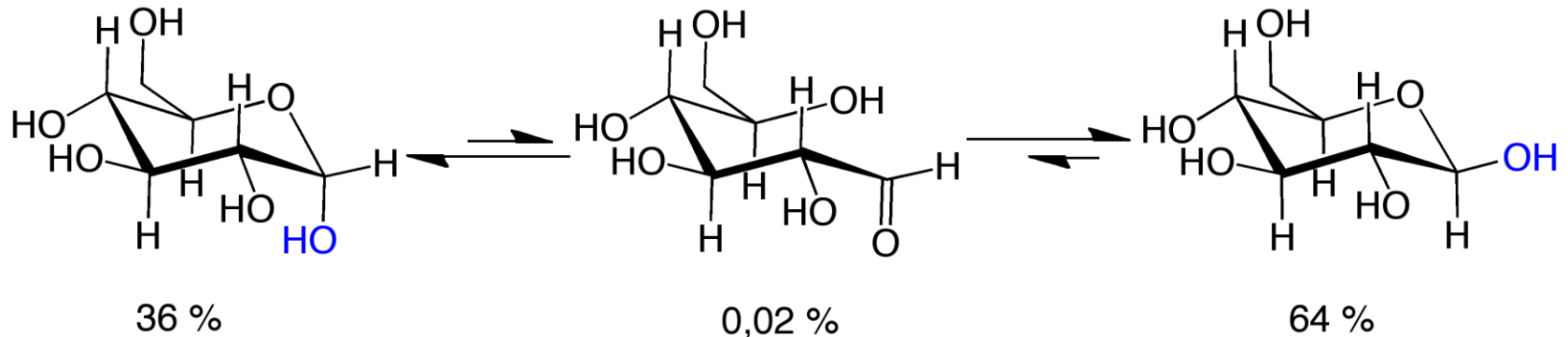


Conformazione a barca

Anche gli anelli furanosici non sono planari (non mostrato): 4 atomi sono quasi planari, il quinto è fuori dal piano.

Forme lineari e cicliche di pentosi ed esosi sono in equilibrio tra loro in soluzione

Esempio:



α -D-glucopiranosio

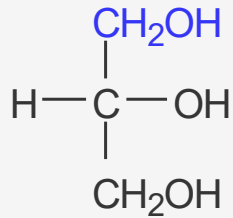
D-glucopiranosio

β -D-glucopiranosio

Nella conformazione a sedia il β -D-glucopiranosio possiede tutte le posizioni assiali occupate da H, e le posizioni equatoriali occupate da OH: minor ingombro sterico e maggiore stabilità.

Il D-glucosio, unico tra tutti gli esosi a presentare questa disposizione: è di gran lunga il monosaccaride più comune in natura.

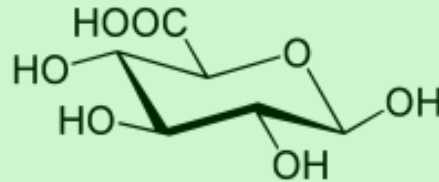
Derivati dei monosaccaridi



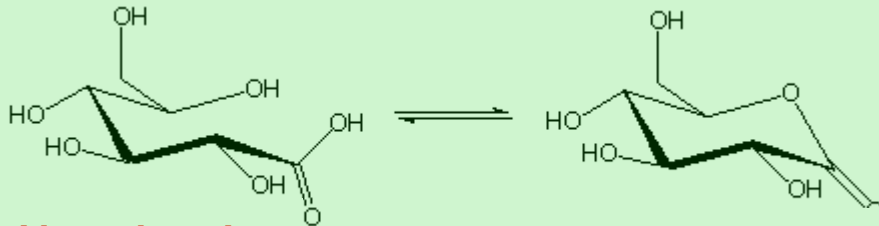
Glicerolo

Alcol poliossidrilici
 (alditoli) – derivano dalla riduzione del gruppo C=O; e.g., **glicerolo**
 ribitolo, xilitolo

Zuccheri aldonici) **Acidi** (acidi
gluconico, es., **acido**
 carbossilico in C1, e **acido**
uronici, es. **acido**
glucuronico, con **acido**
 carbossilico in C6.

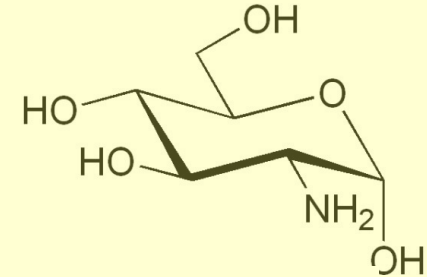


Acido D-glucuronico

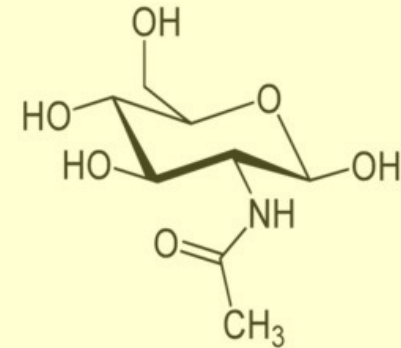


Acido D-gluconico

Acido D-glucono δ lattone











α-D-glucosammina



α-D-N-acetilglucosammina

Amminozuccheri - Un gruppo amminico che può essere acetilato, sostituisce un ossidrilico.

Abbreviazione dei principali monosaccaridi e loro derivati

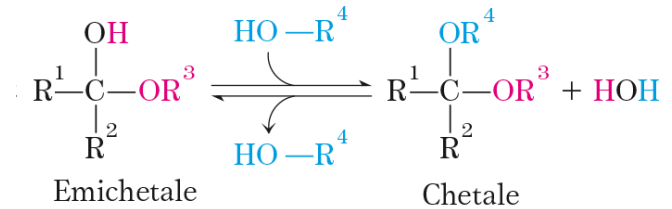
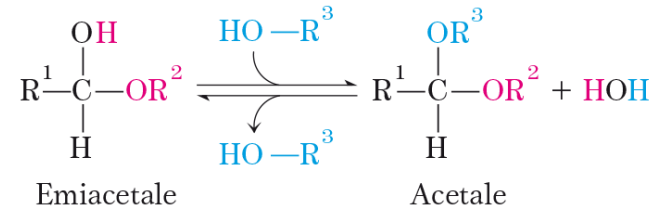
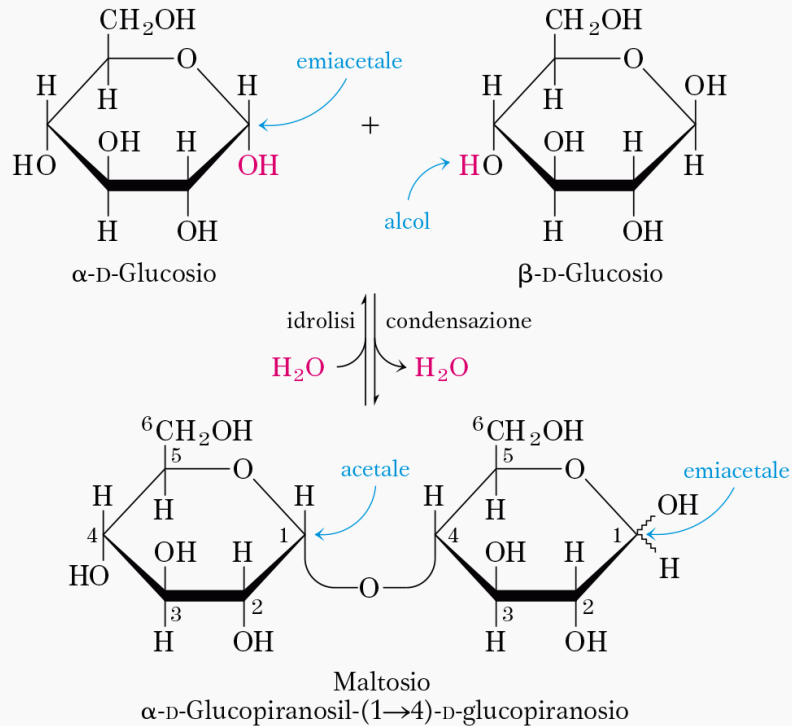
Symbol	Full Name	Abbreviation	Formula
	D-glucose	Glc	$C_6H_{12}O_6$
	<i>N</i> -acetylglucosamine	GlcNAc	$C_8H_{15}NO_6$
	D-galactose	Gal	$C_6H_{12}O_6$
	<i>N</i> -acetylgalactosamine	GalNAc	$C_8H_{15}NO_6$
	D-mannose	Man	$C_6H_{12}O_6$
	L-fucose	Fuc	$C_6H_{12}O_5$
	<i>N</i> -acetylneuraminic acid (sialic acid)	Neu5Ac (Sia)	$C_{11}H_{19}NO_9$
	D-xylose*	Xyl	$C_5H_{10}O_5$

I principali monosaccaridi e loro derivati hanno nomi abbreviati e sono rappresentati da simboli colorati



La formazione del legame glicosidico: i glicosidi

I monosaccaridi (emiacetali/emichetali) reagiscono con alcoli e ammine per formare **glicosidi** (acetali ciclici).



Il legame che si forma tra il monosaccaride e $-\text{OH}$ è chiamato **legame O-glicosidico**.

Nel caso partecipi un'ammina al posto di un alcol si avrà un legame **N-glicosidico**.

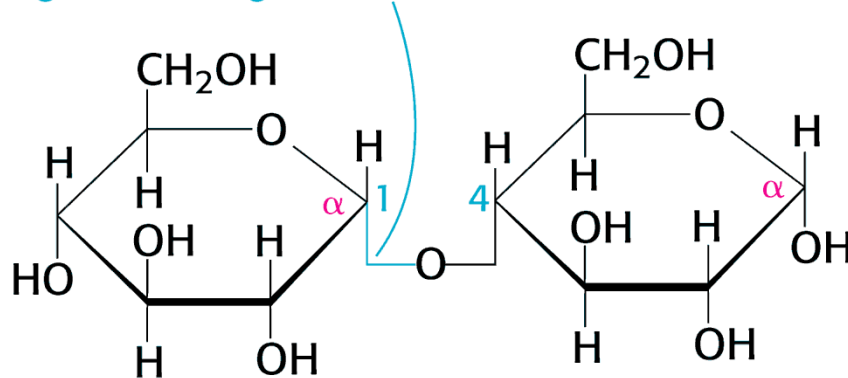
Le reazioni di formazione del legame glicosidico sono catalizzate da una classe di enzimi chiamati **glicosiltransferasi**. Catalizzano il trasferimento di monosaccaridi da un **nucleotide monosaccaridico** ad un gruppo accettore OH (o NH_2).

I disaccaridi

- ▶ Due monosaccaridi uniti da legami O-glicosidici formano un **disaccaride**, una forma di carboidrato comune in natura.
- ▶ Il nome sistematico è: **monosaccaride 1 -sil-(1→#)-monosaccaride 2**,
- ▶ α e β dipendono dalla struttura anomERICA dello zucchero 1.
- ▶ Vengono degradati per idrolisi enzimatica

Legame α -1,4-glicosidico

Estremità riducente



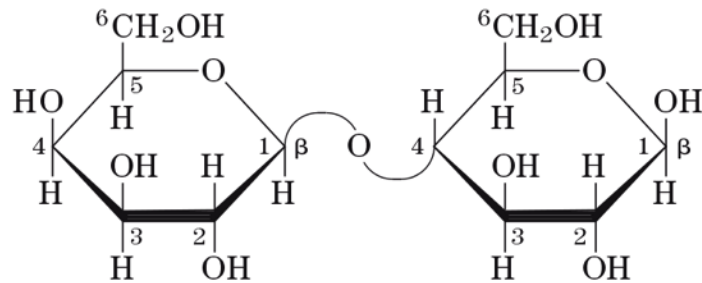
α D-glucopiranosil-(1→4)-D-glucopiranosio

$\text{Glc}\alpha(1 \rightarrow 4)\text{Glc}$

Il maltosio, disaccaride del glucosio, prodotto per degradazione dell'amido da enzimi (diastasi). Il maltosio è convertito in glucosio da **alfa-glicosidasi (maltasi)**.

Gli zuccheri che hanno atomi di carbonio anomERICI non coinvolti in legami glicosidici, e quindi hanno un gruppo chetonico o aldeidico liberi sono: **zuccheri riducenti**. Il residuo che può reagire è definito **estremità riducente** (per le sue capacità di ridurre molecole).

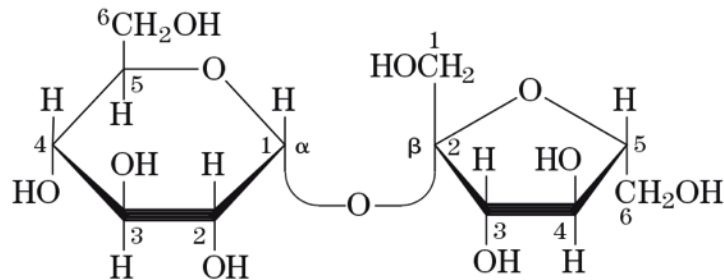
I disaccaridi lattosio e saccarosio



Lattosio (forma β)

β -D-galattopiranosil-(1 \rightarrow 4)- β -D-glucopiranosio

Gal(β 1 \rightarrow 4)Glc



Saccarosio

β -D-fruttofuranosil α -D-glucopiranoside

Fru(2 β \leftrightarrow α 1)Glc \equiv Glc(α 1 \leftrightarrow 2 β)Fru

Lattosio: legame β (1 \rightarrow 4) glicosidico tra C1 di una molecola di galattosio e l' OH del C4 di una molecola di glucosio. Il carbonio anomero del galattosio: configurazione β . Disaccaride riducente.

Unico disaccaride degli animali.

Saccarosio: formato da glucosio e fruttosio i cui carboni anomeric formano legame glicosidico.

Non è uno zucchero riducente, quindi poco reattivo. E' il principale prodotto intermedio della fotosintesi. Non viene prodotto dagli animali.

L'utilizzo dei disaccaridi come fonte energetica dipende dalla presenza di idrolasi specifiche.

Es. **lattasi** nell'uomo.

I polisaccaridi (glicani)

I carboidrati in natura si trovano comunemente sotto forma di polimeri: i **polisaccaridi** ($M_w > 10.000$). Differente composizione, ramificazione e lunghezza (sono sostanze polidisperse).

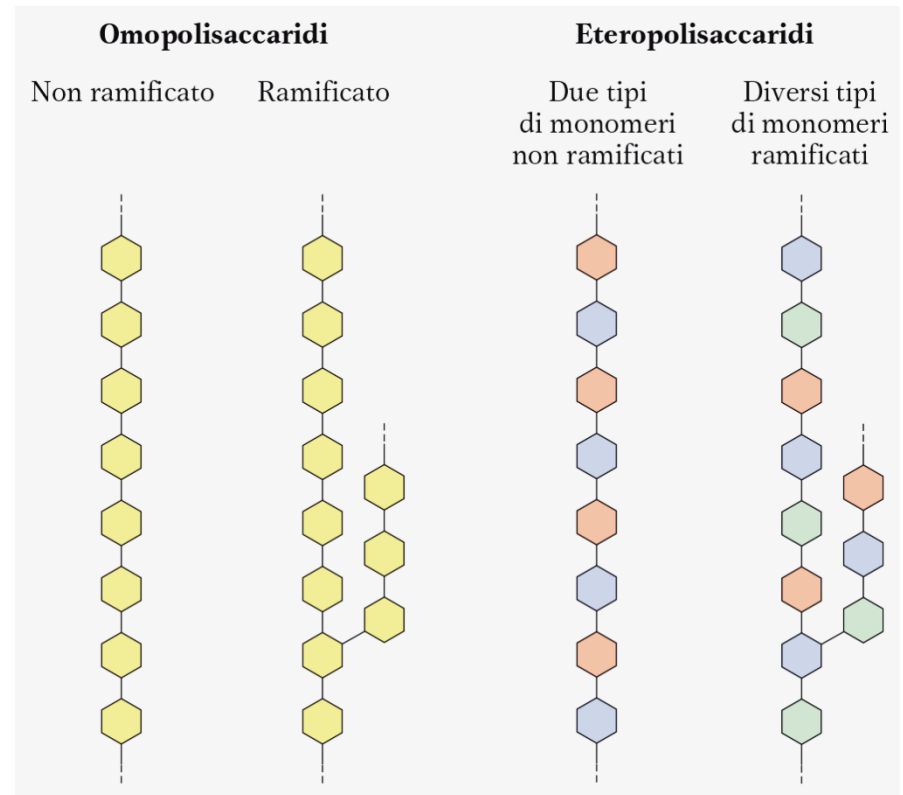
Omopolisaccaridi (omoglicani): costituiti da glucosio che forma polimeri con funzioni di:

Rivestimento o sostegno conferiscono forma elasticità o rigidità (non uomo).

Immagazzinamento di carboidrati nelle cellule come fonte energetica

Eteropolisaccaridi (eteroglicani): polimeri la cui unità ripetitiva è costituita da un **disaccaride** formato da due unità di tipo diverso. Hanno varie funzioni strutturali/riconoscimento.

Nell'uomo : solo lineari

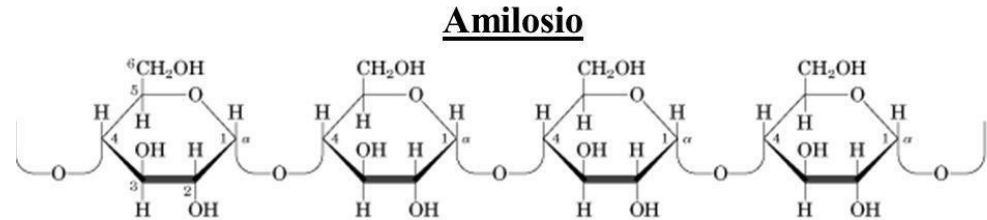


L'amido, riserva di sostanze nutritive nelle piante

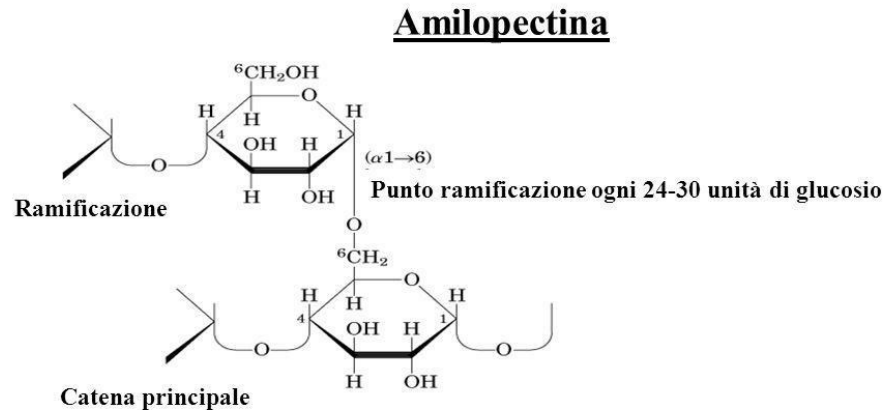
Il glucosio, importante fonte di energia, non può essere accumulato come tale (alte concentrazioni > pressione osmotica -> lisi cellulare). Il glucosio viene immagazzinato principalmente come polimero.

Nelle piante: **Amilosio** e **amilopectina**: 2 polimeri del glucosio che assieme costituiscono l'**amido**

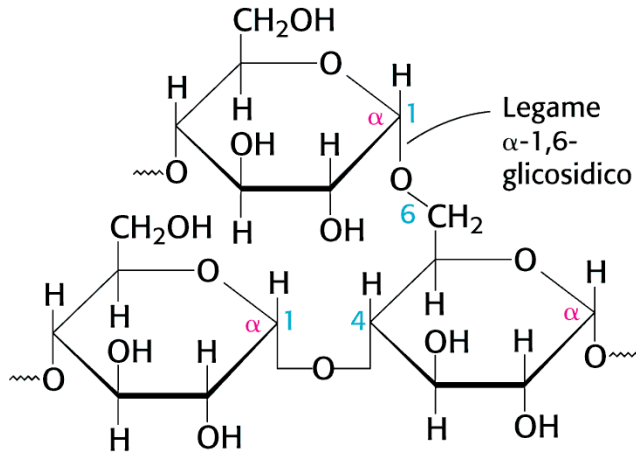
Amilosio polimero lineare con legami $\alpha(1\rightarrow4)$.
Adotta una conformazione elicoidale.



Amilopectina polimero con legami $\alpha(1\rightarrow4)$ e ramificazioni formate da legami $\alpha(1\rightarrow6)$ che producono una struttura compatta con numerose terminazioni attaccabili enzimaticamente dalle α -amilasi degli animali.



Il glicogeno, forma polimerica di immagazzinamento del glucosio negli animali

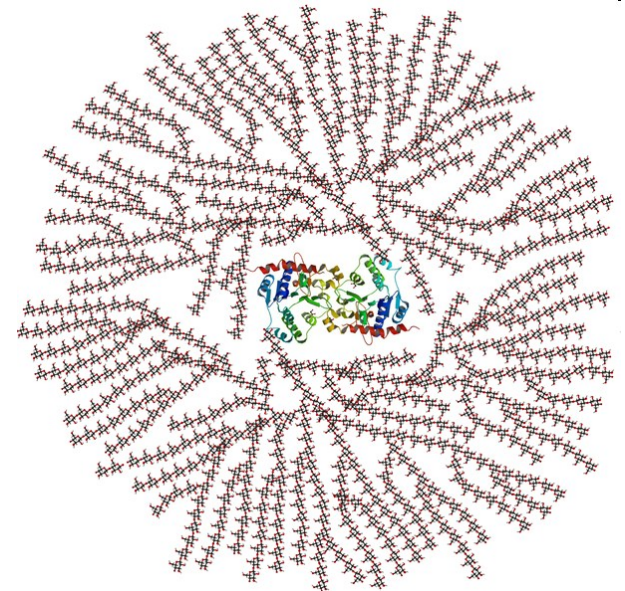


Glicogeno

Il glicogeno è immagazzinato nel fegato e nei muscoli scheletrici dove viene sintetizzato e degradato enzimaticamente per liberare rapidamente glucosio. La sintesi avviene attorno ad un nucleo proteico (glicogenina).

Amido e glicogeno vengono idrolizzati dalla α -amilasi prodotta dalle ghiandole salivari e dal pancreas e ridotti a maltosio e maltodestrine (3-17 residui).

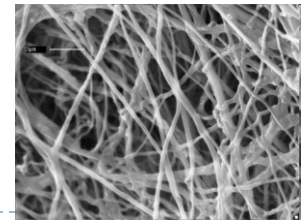
Il glicogeno ha una struttura simile a quella della amilopectina ma con molte più **ramificazioni $\alpha(1\rightarrow6)$** , circa ogni 10 residui.



Ramificazioni di unità di glucosio con proteina centrale glicogenina



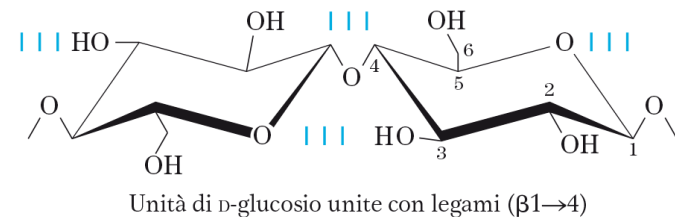
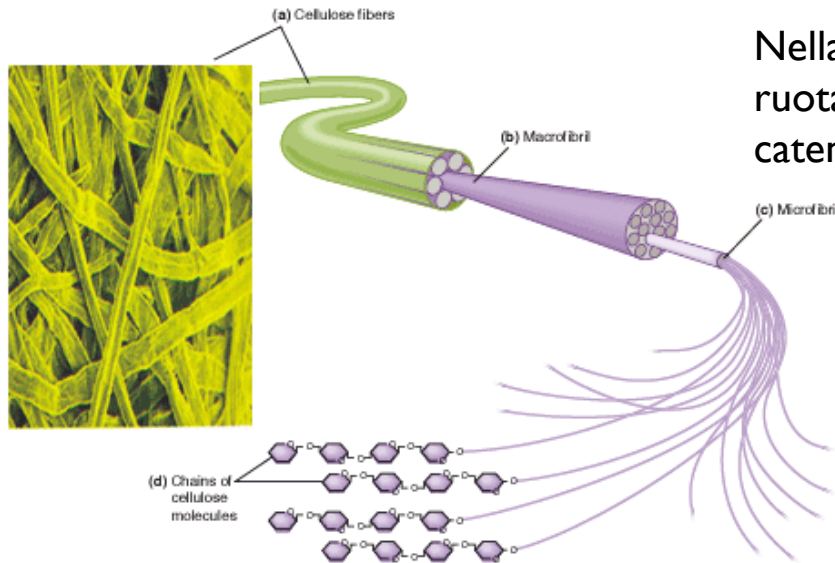
I legami $\beta(1\rightarrow4)$ che uniscono il glucosio sono alla base della struttura della cellulosa



Polimero fibroso insolubile in acqua, contiene $\frac{1}{2}$ di tutto carbonio nella biosfera. Costituisce le pareti delle cellule vegetali, si trova in tutte le parti legnose. Il cotone è cellulosa allo stato puro

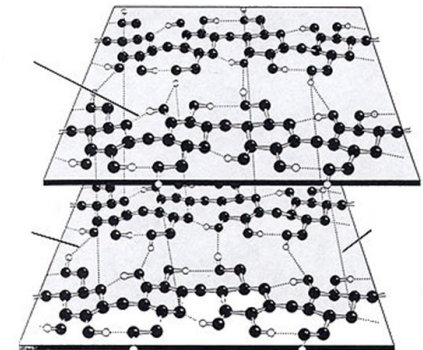
La cellulosa: forma catene lineari di glucosio (10000-150000 unità) unite da legami $\beta(1\rightarrow4)$.

Nella conformazione della cellulosa ogni monomero è ruotato di 180° rispetto al precedente, generando una catena dritta e distesa.



Le catene si affiancano e formano strutture reticolari (foglietti) stabilizzate da legami H intracatena, intercatena e tra foglietti che rafforzano la struttura. Si producono fibre sopramolecolari stabili con notevole resistenza alla tensione.

Degradabile solo da microorganismi (cellulasi, sono β -glicosidasi).



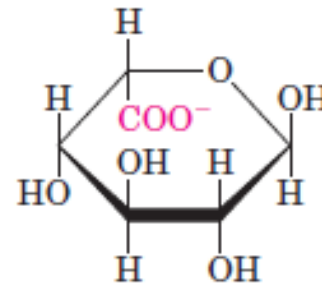
I glicosamminoglicani (GAG) sono eteropolisaccaridi

GAG (mucopolissacaridi): **eteropolisaccaridi** lineari con funzioni strutturali, protettive, e di segnalazione formati da unità disaccaridiche contenenti:

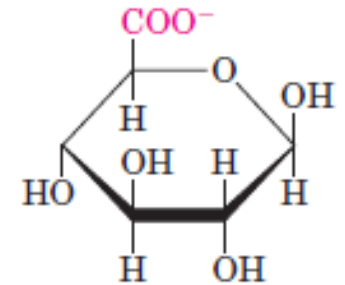
- 1) un **amminozucchero**: N-acetilglucosammina o N-acetilgalattosammina.
- 2) un **acido uronico**: acido glucuronico (glucuronato) o acido L-iduronico (iduronato).
- 3) Spesso presentano **esteri solforici** (OSO_3^-) su una delle due unità.

Sono **carichi negativamente** ed assumono conformazioni estese, polidisperse e molto idratate con elevata viscosità a formare sostanze di consistenza gelatinosa.

Tra i principali costituenti della **matrice extracellulare (ECM)**, lo spazio tra le cellule costituito da materiale viscoso e gelatinoso assieme a proteine (collagene, elastine etc).



α -L- Iduronato
(IdoA)

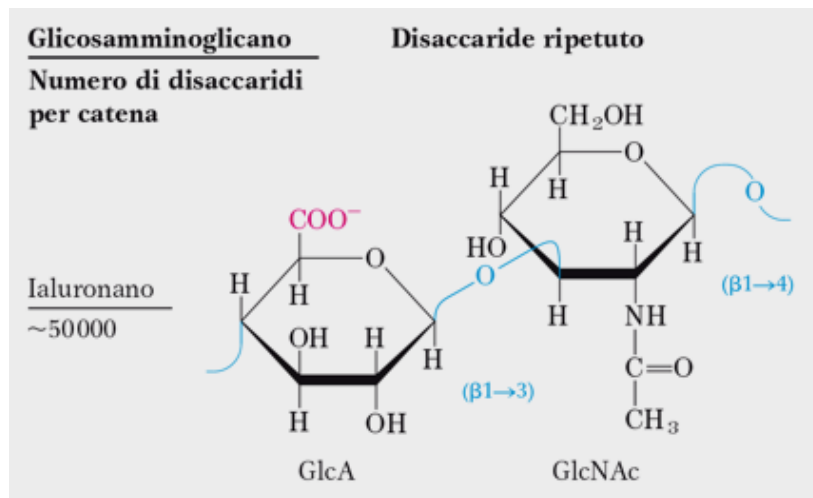


β -D- Glucuronato
(GlcA)

Acidi uronici

L'acido ialuronico (ialuronato)

Lo ialuronato (ialuronano) è un GAG non solforato e formato da unità disaccaridiche di glucuronato e *N*-acetil-glucosamina.



Il legame glicosidico tra GlcA e GlcNAc è $\beta(1\rightarrow3)$

Le molecole di ialuronato sono composte da 500 -50000 unità disaccaridiche. (>1000 KDa). Vol.= 1000x del peso secco



Sono componenti importanti sia del fluido sinoviale delle giunzioni (lubrificante) sia della cartilagine e dei tendini (fornisce resistenza ed elasticità). Costituente dell'umor vitreo dell'occhio dei vertebrati

I glicosamminoglicani sono costituenti della matrice extracellulare

GAG solforati: formano catene più corte rispetto all'acido ialuronico, spesso sono associati a proteine (**proteoglicani**). Contengono **esteri solforici**. Differenze in contenuto di glicosamminoglicani tra i tessuti.

Condroitin solfato: presente nella matrice extracellulare (ECM), resistenza alla tensione di ossa, cartilagini, tendini, legamenti, cornea.

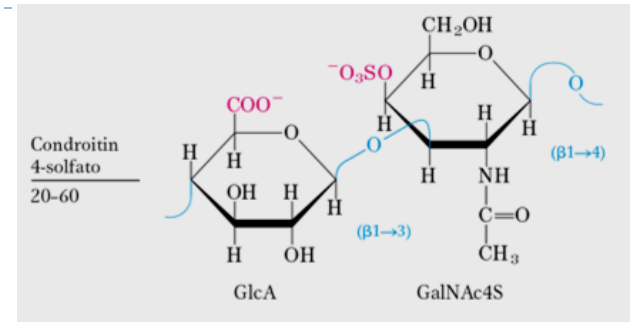
Cheratan solfato: no acidi uronici, cartilagini, ossa, strutture cornee di cellule morte (corni, unghie, artigli, ecc.).

GAG con acido L-iduronic:

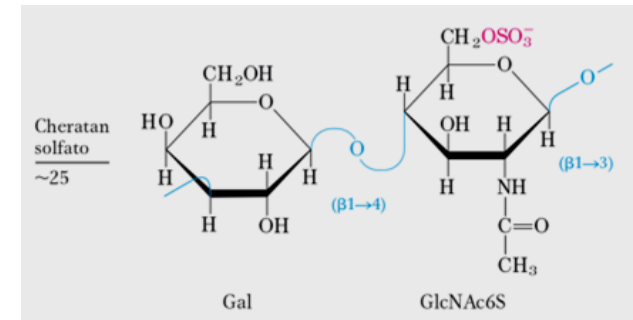
Dermatan solfato: presente nella pelle, parte dei vasi e valvole cardiache.

Eparan solfati: presentano quantità variabili di zuccheri solforati. **L'eparina** ne costituisce una parte altamente solforilata (molte cariche negative). Ripetizioni di acido iduronic-2-solfato e glucosammina-2-3-6-solfato.

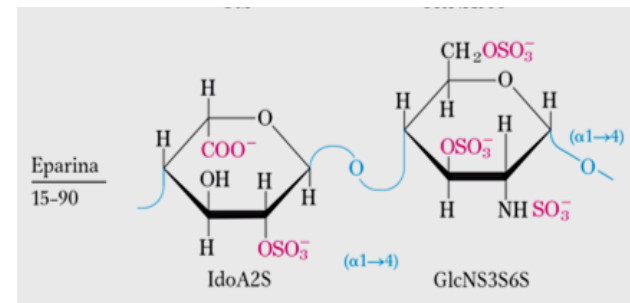
Eparina: nel sangue (mast cellule), interagisce con fattori procoagulanti. Eparan-solfati: nell'ECM, mantiene l'integrità strutturale dei tessuti.



Condroitin solfato



Cheratan solfato



Eparina

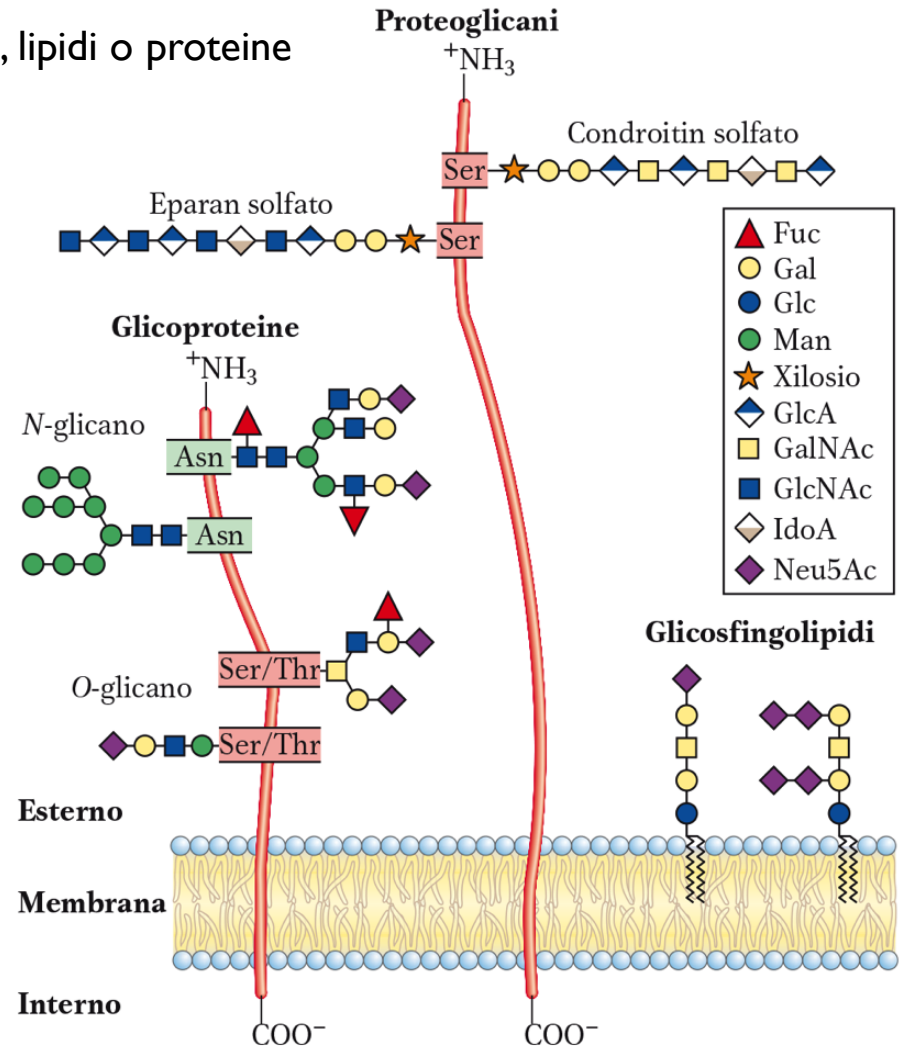
I Glicoconiugati

I carboidrati possono legarsi ad altre molecole, lipidi o proteine per dare : **glicoconiugati**

1) Alcuni glicosamminoglicani si associano a proteine per dare **proteoglicani**, componenti della ECM e della membrana.

2) Oligosaccaridi si possono associare a proteine, spesso proteine di membrana originando le **glicoproteine**.

3) Mono e oligosaccaridi si legano a lipidi di membrana (**glicosfingolipidi**). (vedi capitolo lipidi).

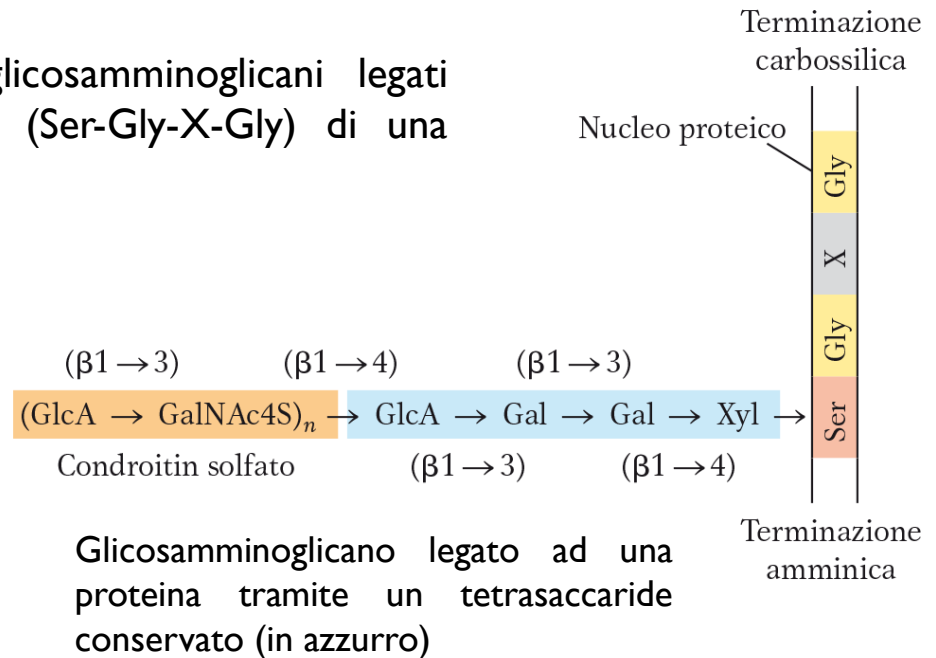


Glicoconiugati: i proteoglicani

Complessi molecolari costituiti da **glicosamminoglicani** (parte predominante) legati a **specifiche proteine** di membrana o secrete nell'ECM. Formano una rete complessa di macromolecole intrecciate.

Unità di base dei proteoglicani: vari glicosamminoglicani legati covalentemente ad un residuo di **Ser** (Ser-Gly-X-Gly) di una proteina.

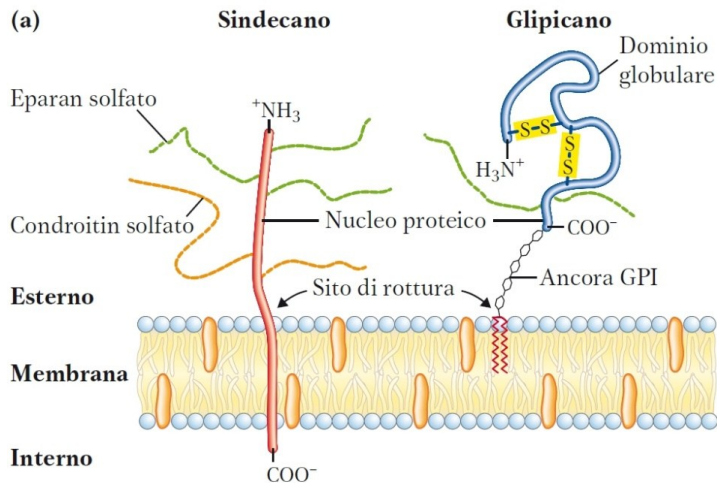
Varie funzioni: strutturali, organizzatori tissutali, influenzano diverse attività cellulari come l'adesione intercellulare, la proliferazione e il differenziamento cellulare.



Nell'uomo: circa **40 tipi di proteoglicani** differenti (40 geni) . Due gruppi principali:

- 1) proteoglicani **di membrana**, strutture integrali di membrana.
- 2) proteoglicani **secreti nella matrice**

Proteoglicani di membrana



Secrezione di questi proteoglicani è legata alla proliferazione ed al differenziamento cellulare. Funzioni di recettore/corecettore di membrana, importanti nella trasduzione del segnale. Alcuni esempi:

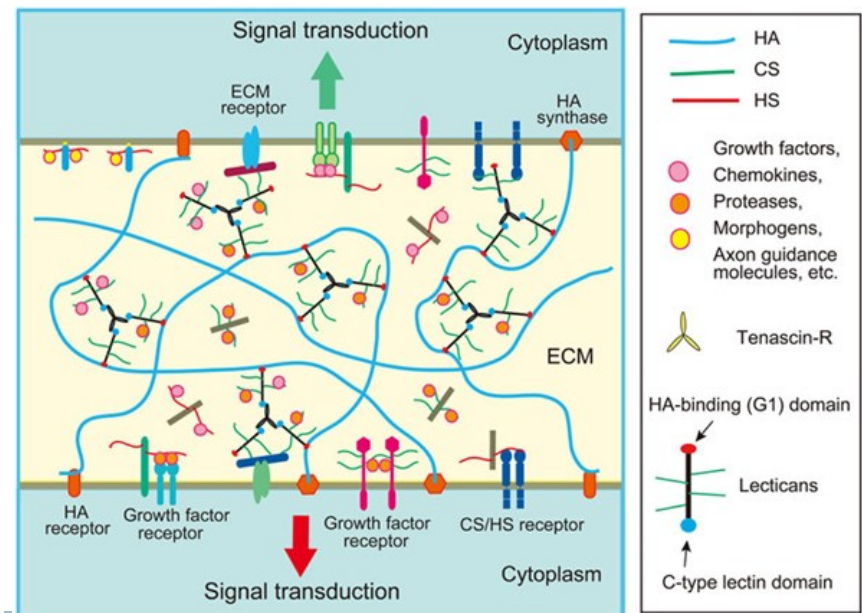
Sindecani: con un dominio extracellulare con 3-5 catene di eparansolfato e condroitin solfato

Glipicani: legati alla membrana per mezzo di ancore lipidiche (GPI = glicosilfosfatidilinositolo).

Possono essere rilasciati nella ECM attraverso taglio di proteasi e fosfolipasi: rapido cambio delle caratteristiche di superficie.

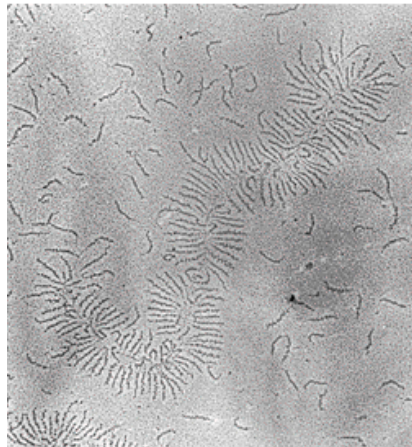
HA = acido ialuronico
 CS = condroitin solfato
 HS = eparan solfato

Esempio di ECM



Proteoglicani della matrice

I proteoglicani della matrice sono costituenti della ECM e riempiono gli spazi interstiziali tra le cellule. Collega varie componenti della ECM. Funzioni: supporto, idratazione tessutale, regolazione del comportamento cellulare.



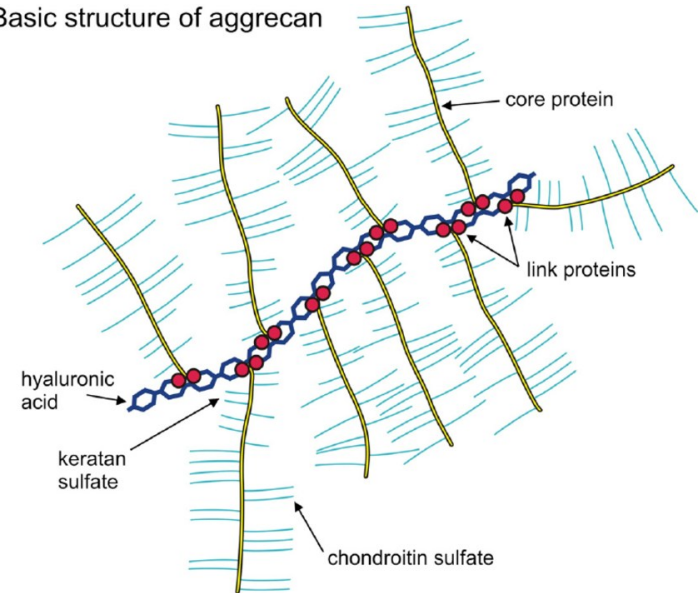
(A)

1 μm

Esempio: **aggrecano** della cartilagine. Una molecola di **ialuronato** centrale legata a proteine fibrose (core proteins), che a loro volta sono legate a molteplici **GAG**.

Funzione di legare acqua e assorbire gli urti da compressione.

Basic structure of aggrecan



Aggregano: MW >2500 kDa



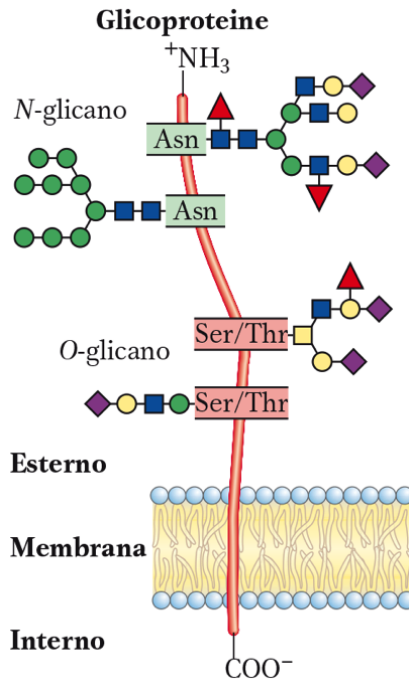
Funzione di assorbire gli urti: L'acqua si lega ai molti GAG può essere espulsa (compressione) e poi ritornare (quando la pressione cessa). Osteoartrite: degradazione dell'aggrecano e del collagene della cartilagine.

Glicoconiugati: glicoproteine

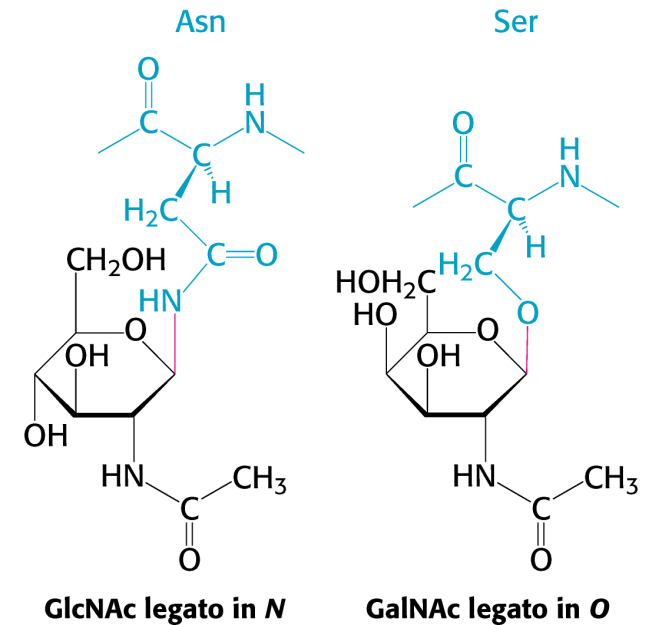
Proteine che legano mono e/o oligosaccaridi (50% delle proteine nei mammiferi)

Legame tra C anomero e:

- 1) $-NH_2$ di residui di asparagina (Asn) (legame in N) tramite un legame N glicosidico,
- 2) $-OH$, a residui di Serina o Treonina (legame in O) tramite un legame O glicosidico.



La parte glicanica può essere lineare o ramificata. Spesso sono presenti derivati di zuccheri (N-acetilglucosammina).



Sono presenti sulla superficie esterna delle cellule e negli organelli cellulari o secrete. Variano in complessità ed hanno funzione di riconoscimento ed interazione con altre macromolecole.

Le funzioni degli oligosaccaridi sono legate alla variabilità strutturale

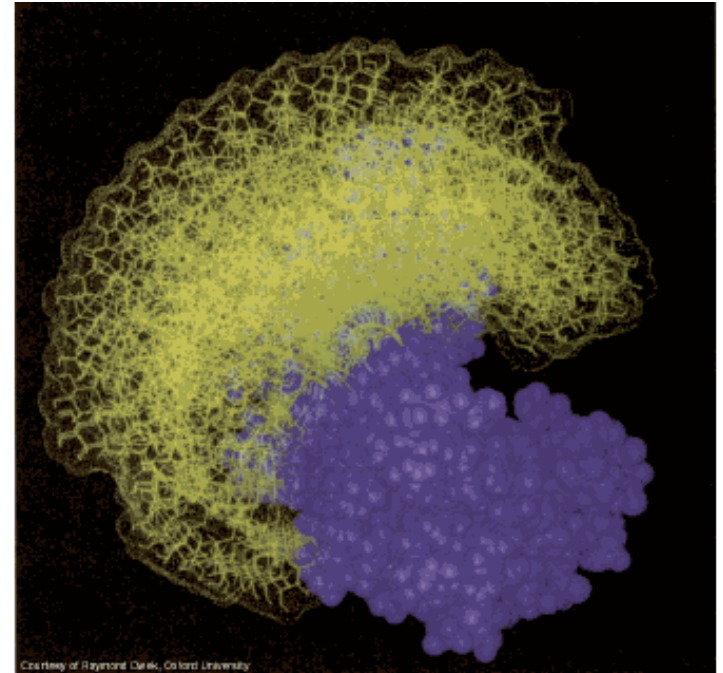
La glicosilazione aumenta fortemente la **variabilità strutturale** delle proteine. Gli oligosaccaridi possono differire tra loro per :

- ▶ Legame a differente gruppo OH del monosaccaride
- ▶ Configurazione α o β del carbonio C1
- ▶ Presenza di ramificazioni

Si formano più strutture differenti da un tetrasaccaride che da un tetrapeptide

Alcune funzioni della glicosilazione delle proteine:

- Funzioni (aumentate) di riconoscimento cellula-molecola, e cellula-cellula.
- Aumento della stabilità delle proteine (protezione dall'azione di proteasi).
- Aumento della solubilità delle proteine (aumenta la idrofilicità).



Modello della dinamica dell'N oligosaccaride $\text{GlcNAC}_2\text{Man}_{5-9}$ unito ad una proteina. Le conformazioni consentite (in giallo) sono mostrate sovrapposte

La glicosilazione aumenta l'emivita delle proteine plasmatiche

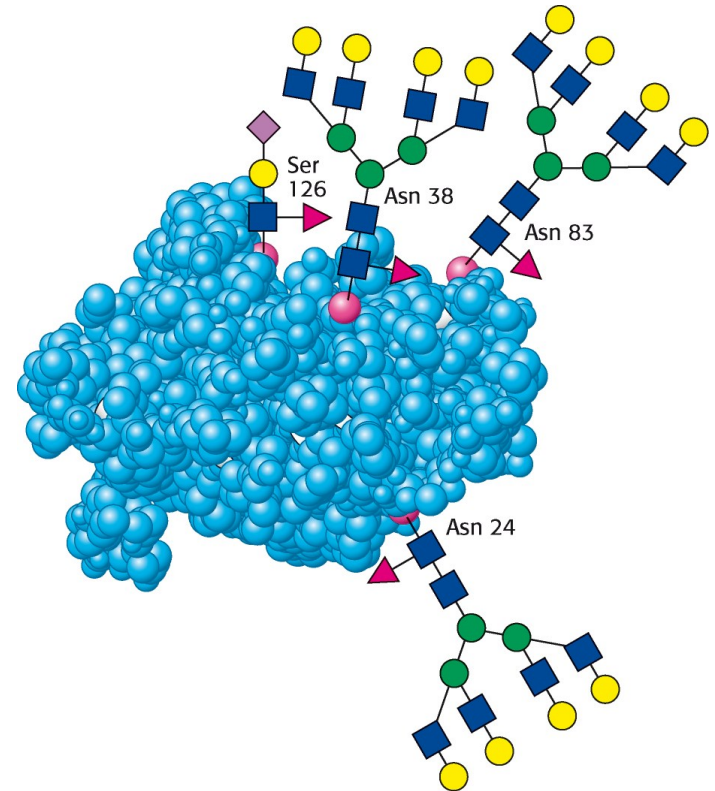
Esempio di aumento della stabilità: eritropoietina è un ormone glicoproteico secreto dal rene che stimola la produzione di globuli rossi.

Eritropoietina non glicosilata ha la stessa attività biologica come ormone ma viene rimossa rapidamente dal sangue per proteolisi.

La glicosilazione aumenta la sua permanenza (stabilità) nel sangue.

La EPO è utilizzata nel trattamento delle anemiema anche nel doping.

L'origine dell'EPO può essere stabilita in laboratorio dal tipo di glicosilazione presente (specie specifica).



Eritropoietina: 165 aa, N-glicosilata su 3 residui di Asn e O-glicosilata su 1 Ser.

Le glicosiltransferasi formano legami glicosidici

I meccanismi di sintesi dei disaccaridi/oligosaccaridi/polisaccaridi sono diversi da quelli delle proteine e degli acidi nucleici.

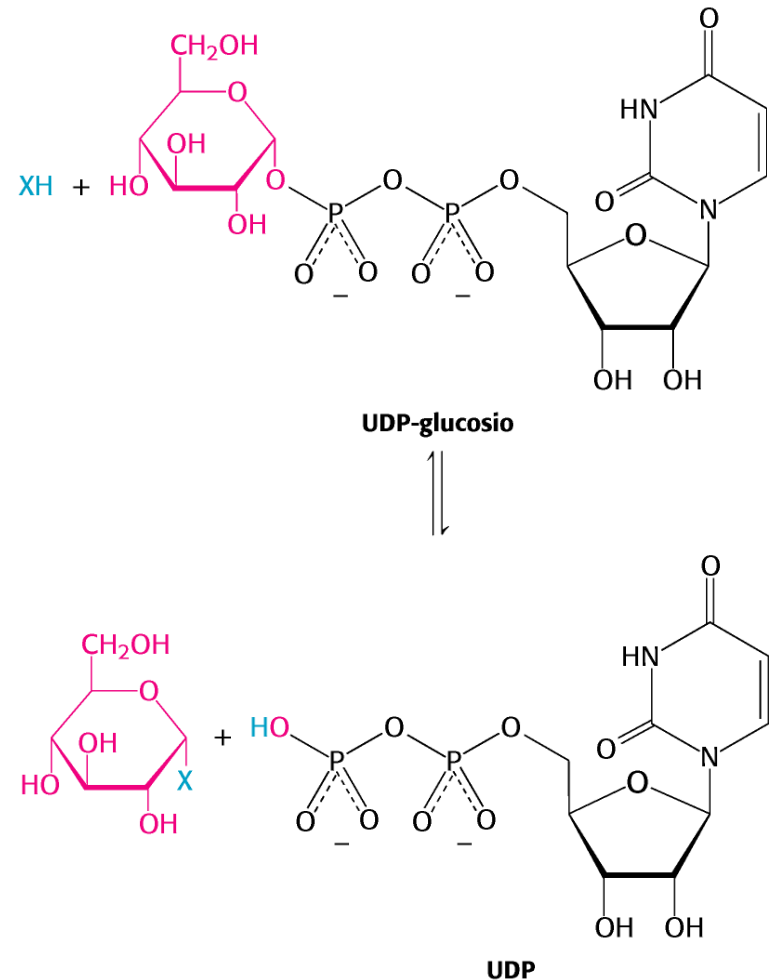
Monosaccaridi sono singolarmente legati ad altri monosaccaridi o ad altre molecole (**XH** con **X**= monosaccaride, polisaccaride, residuo ser o thr di una proteina, OH- di un lipide, o gruppo NH₂ di altra molecola) da **glicosiltransferasi**: enzimi che catalizzano reazioni di sintesi del **legame glicosidico**.

Enzimi molto specifici per il tipo di carboidrato utilizzato e per il tipo di legame.

Il monosaccaride da trasferire deve prima essere **in forma attivata**:

1) viene legato ad un **nucleotide difosfato**: esempio in figura: **UDP uridin difosfato**.

2) L'UDP-monosaccaride è poi trasferito all'accettore XH liberando UDP

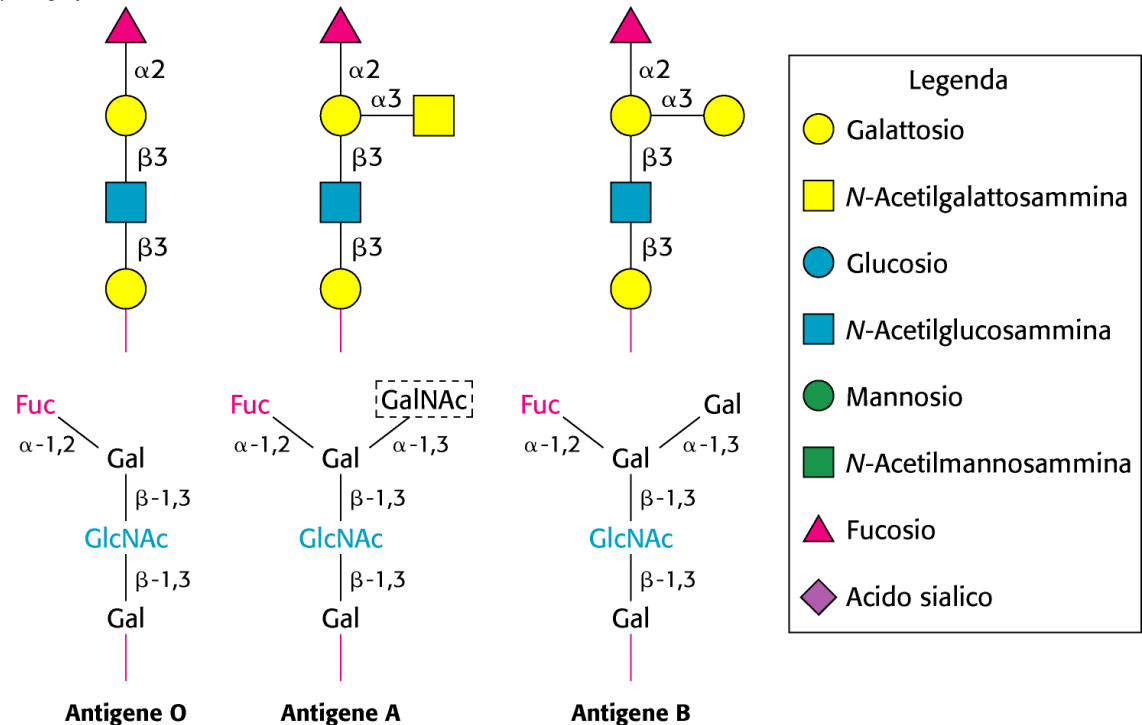


Gli antigeni dei gruppi sanguigni del sistema ABO sono oligosaccaridi

Specifiche **glicosiltransferasi** sintetizzano la parte oligosaccaridica di diversi glicolipidi presenti sulla superficie degli eritrociti. La presenza o l'assenza di questi enzimi determina variazioni nei glicolipidi di membrana tra gli individui.

I glicolipidi variabili sulla superficie degli eritrociti agiscono come **antigeni** se introdotti in individui con un assetto glicolipidico differente (**Sistema Antigenico ABO**).

La struttura comune a tutti i glicolipidi è l'antigene O, mentre i gruppi A e B si formano attraverso l'aggiunta di specifici monosaccaridi.



Gli Individui ereditano differenti glicosiltransferasi da ciascun genitore, determinando così il proprio gruppo sanguigno. Nelle trasfusioni e nei trapianti è fondamentale utilizzare sangue del gruppo appropriato.