

# CARBOIDRATI

I carboidrati sono le molecole che sono più rappresentate sulla Terra. Il mondo vegetale è il mondo più ricco di glucidi ed è capace di sintetizzare glucidi a partire da CO<sub>2</sub>. La quantità di CO<sub>2</sub> e acqua, che vengono utilizzate per produrre cellulosa, sono 100 miliardi di tonnellate, quindi una quantità enorme. Alcuni carboidrati (zucchero e amido) sono elementi fondamentali della dieta in molte parti del mondo e l'ossidazione dei carboidrati è la via principale di produzione dell'energia nella maggioranza delle cellule non fotosintetiche.

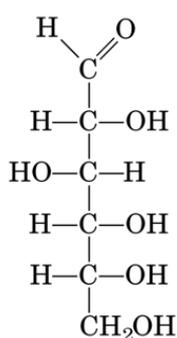
I polimeri saccaridici complessi legati covalentemente alle proteine o lipidi si comportano come segnali che determinano la localizzazione intracellulare o il destino metabolico di queste molecole ibride, chiamate **glicoconiugati**.

I carboidrati sono poliidrossialdeidi o poliidrossichetoni, o sostanze che per idrolisi generano questi composti.

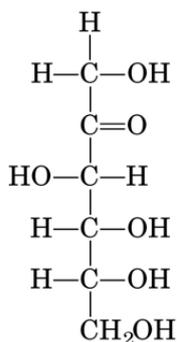
I carboidrati possono essere suddivisi in tre classi principali:

- Monosaccaridi: formati da un unico zucchero.
- Oligosaccaridi (i disaccaridi sono gli oligosaccaridi più semplici): formati da più di uno zucchero fino a qualche decina.
- Polisaccaridi: formati da centinaia o migliaia di zuccheri.

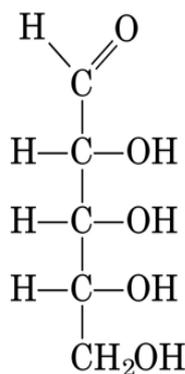
## STORIA DEI CARBOIDRATI



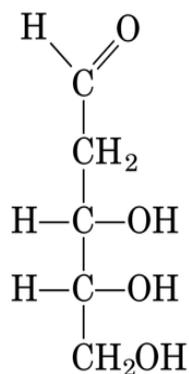
D-Glucose,  
an aldohexose



D-Fructose,  
a ketohexose



D-Ribose,  
an aldopentose



2-Deoxy-D-ribose,  
an aldopentose

Fino a non tanto tempo fa, agli zuccheri non veniva riconosciuta un'importanza molto nobile, per esempio si pensava che esistessero solo in pasta e pane. Quindi, per il nostro organismo, gli zuccheri avevano grossa importanza e si sapeva che in alcune cellule c'è un polisaccaride che si chiama **glicogeno**, che costituisce una molecola di riserva, mentre il **glucosio** è il principale zucchero delle vie metaboliche, nonché lo zucchero più abbondante nel nostro organismo.

Si sapeva che alcuni zuccheri avevano funzione strutturale (es. cellulosa nelle piante), ma a queste molecole non venivano attribuiti compiti particolarmente raffinati e, fino a una decina

di anni fa, i biochimici che studiavano la composizione di qualcosa, avevano il compito di eliminare tutto ciò che non fosse vicino alla natura chimica di quello che stavano studiando. Per esempio, cercando di studiare una proteina, la prima cosa che si fa è purificare la proteina dalle altre sostanze. Le componenti glucidiche erano difficili da espellere da alcune proteine e fu scoperto che alcune proteine sono legate a zuccheri, quindi si parla di **glicoproteine**. Le glicoproteine, in questi anni, hanno assunto una maggiore importanza, perché alla componente glucidica delle glicoproteine viene attribuita grande importanza. E' necessario che una

molecola ne riconosca un'altra in maniera estremamente specifica (es. l'anticorpo che riconosce l'antigene; l'ormone che riconosce il recettore, che è di solito una glicoproteina). La componente glucidica di una glicoproteina è importante per il riconoscimento dei recettori. I gruppi sanguigni esistono perché sui globuli rossi ci sono delle glicoproteine differenti che vengono riconosciute da diversi anticorpi, quindi è un tipo di **riconoscimento molecolare specifico**.

## MONOSACCARIDI

I **monosaccaridi** sono l'unità fondamentale dei glucidi, cioè la molecola che non può essere scomposta in molecole più semplici, ma è la molecola dai cui partono tutti i glucidi.

Gli zuccheri, inoltre, possono essere costituiti da diversi atomi di carbonio, a partire da 3 atomi di carbonio. Gli zuccheri che compongono i nucleotidi degli acidi nucleici sono zuccheri a 5 atomi di carbonio: il ribosio è presente nell'RNA, mentre il 2-desossiribosio è presente nel DNA. Gli zuccheri più importanti per le cellule sono quelli a 6 atomi di carbonio, tra cui il glucosio, ed esistono sotto forma di aldoderivati e chetoderivati.

Nelle cellule, i monosaccaridi sono presenti sotto forma di anello:

- Anello **prianosico** per gli aldoderivati.
- Anello **furanosico** per i chetoderivati.

La forma ciclica ha un OH in più rispetto alla forma lineare ed è un **OH glicosidico** che è molto importante dal punto di vista della reattività. Esso ha un ruolo fondamentale nella maggior parte delle molecole di zucchero.

### Derivati dei monosaccaridi

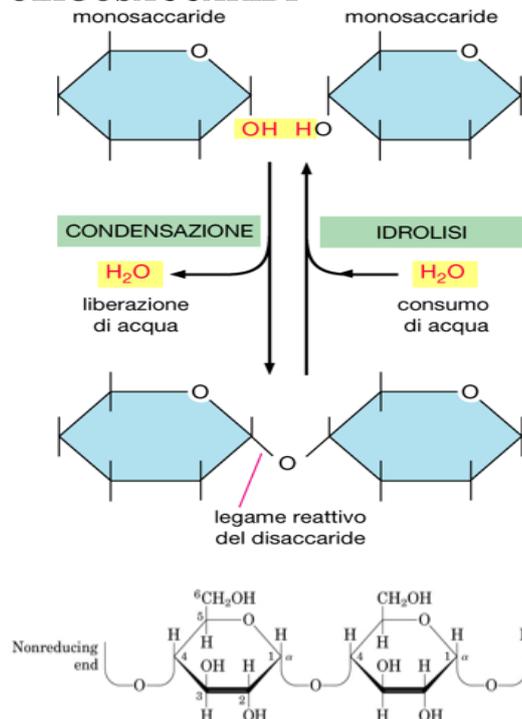
Esistono anche dei derivati dei monosaccaridi, oltre ai monosaccaridi veri e propri. I derivati amminati del glucosio (**amminozuccheri**) sono molto importanti (es. glucosammina). Sono molecole che si trovano nelle glicoproteine e che svolgono la funzione di riconoscimento. Il gruppo amminico della glucosammina può essere acetilato e quindi si può formare N-acetilglucosammina.

La differenza tra il gruppo sanguigno A e quello B è che in un gruppo c'è un gruppo amminico, mentre nell'altro c'è un gruppo amminico acetilato. Su queste piccole modificazioni gioca un meccanismo importante che è quello del rigetto dell'organo trapiantato, che è dato dal fatto che sulle cellule dell'organo che viene trapiantato ci sono queste componenti glicoproteiche che presentano delle piccolissime differenze e che suscitano la risposta immunitaria che elimina l'invasore.

Esistono dei derivati come l'N-acetilmuraminico che ha 9 atomi di carbonio e ha una carica negativa. Questo derivato del glucosio è importante proprio per la carica negativa. Le cariche negative al di fuori della cellula sono date proprio da questi zuccheri.

Se si ossida una molecola di glucosio nel carbonio in posizione 6 si hanno gli **acidi uronici**, mentre se si ossida in posizione 1 si hanno gli **acidi gluconici**.

## OLIGOSACCARIDI



La più semplice delle molecole più grosse è quella dei **disaccaridi**, che derivano tutti dalla condensazione tra l'OH glicosidico di un monosaccaride e l'OH alcolico in posizione 4 di un altro monosaccaride: in questo modo viene eliminata una molecola d'acqua e si forma il legame. I monosaccaridi si possono unire tra di loro anche in altri modi, ma questo è il metodo più presente.

L'evoluzione ha scelto gli **oligosaccaridi** (carboidrati di grosse dimensioni formati da più zuccheri) come segnalatori molecolari, perché hanno la caratteristica che gli zuccheri si possono unire tra di loro in maniera diversa. Se si hanno cinque monosaccaridi diversi tra di loro si possono unire l'uno all'altro in numero molto ampio di possibilità, quindi ogni monosaccaride si può unire a quello successivo in modo diverso. Le strutture

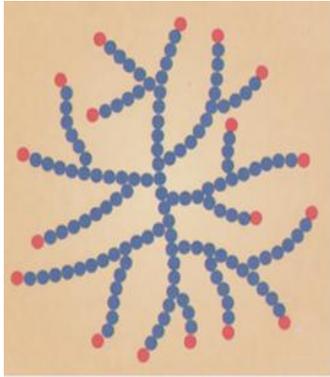
glucidiche possono dare origine a strutture ramificate: ci sono

catene glucidiche legate in un certo modo da cui si dipartono altre catene glucidiche.

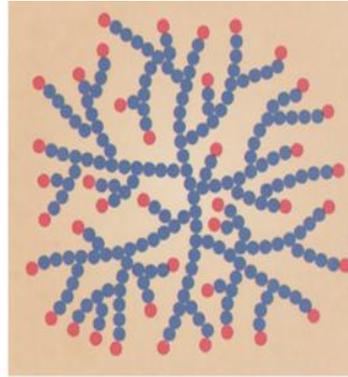
Il disaccaride che si forma da due monosaccaridi è un **disaccaride riducente**. Un monosaccaride ha la posizione 1 libera e può ossidare, legando qualcos'altro.

Nel caso in cui un monosaccaride piranosico leghi un altro monosaccaride furanosico con legame glicosidico 1-2, si crea un disaccaride non riducente.

## POLISACCARIDI



Amilopectina



Glicogeno

I monosaccaridi possono dare origine a molecole molto grandi, i **polisaccaridi**. Sono molecole di zucchero legate tra di loro e queste molecole possono legarsi formando una catena lineare non ramificata o dare origine a ramificazioni. I polisaccaridi possono essere suddivisi in due tipi in base ai tipi di monosaccaridi di cui sono formati:

- Omopolisaccaridi: sono formati dallo stesso monosaccaride e sono i polisaccaridi che hanno un significato strutturale e

nutrizionistico-energetico (es. il glicogeno è un omopolisaccaride).

- Eteropolisaccaridi: sono formati da diversi monosaccaridi e sono le componenti glucidiche che in genere non si trovano da sole, ma sono legate a lipidi (formando glicolipidi) o a proteine (glicoproteine).

### Omopolisaccaridi

Nella catena ci sono un'estremità non riducente (posizione 4) e un'estremità riducente (posizione 1).

Le catene possono essere ramificate e le ramificazioni che si trovano negli omopolisaccaridi sono, comunemente, tramite legame 1-6, ma anche 1-2, 1-3, 1-4. L'OH in posizione 6 può formare un legame  $\alpha$ -glicosidico con l'OH in posizione 1 di un altro monosaccaride. Il nostro organismo possiede gli enzimi che sono capaci di rompere l'unità 1-4.

L'utilizzo del **glicogeno** e la digestione dell'amido avviene a partire dall'estremità 4. Nel metabolismo del glicogeno, esso si ingrandisce aggiungendo molecole di glucosio all'estremità 4. Una molecola di glicogeno può cedere "n" molecole di glucosio perché ciascuna di quelle ramificazioni può essere accorciata.

Il glicogeno è presente nel fegato e nelle cellule muscolari. Le molecole di glicogeno nel fegato e nelle cellule muscolari non hanno nessuna differenza, però il ruolo funzionale di questi due glicogeni è diverso: si potrebbe dire che il muscolo è un tessuto egoista, mentre il fegato è un organo altruista. Il fegato non usa il glicogeno per sé, ma lo distribuisce ai tessuti che lo necessitano, mentre il muscolo utilizza il glicogeno per sé. Il glucosio che entra nella cellula subisce l'attacco dell'enzima **esochinasi**, che fosforila il glucosio in posizione 6 e, in questa forma, il glucosio non può uscire dalla cellula. Le cellule del fegato possiedono un enzima che le cellule muscolari non possiedono, il quale defosforila il glucosio, in modo tale che esso possa uscire dalla cellula. Le cellule muscolari, non avendo questo enzima, non possono permettere al glucosio di uscire dalla cellula, inoltre lo trattengono per produrre ATP. Il glicogeno muscolare comincia a rompersi, dà origine a glucosio che viene utilizzato dalla stessa cellula per produrre ATP per il muscolo. Quando il fegato riceve certi segnali, rompe il glicogeno in glucosio, e questi segnali derivano, non dal fegato, ma da tutto l'organismo, il quale segnala al fegato la carenza di glucosio.

Il glicogeno, nelle cellule, è sotto forma di granuli ed implica il concetto di qualcosa di insolubile, quindi qualcosa che non è sciolto all'interno della cellula, ma è sotto forma di granuli. Se nelle

cellule ci fossero molecole di glucosio solubili, la pressione osmotica della cellula sarebbe qualcosa di insostenibile, perché il glucosio richiamerebbe acqua e la cellula scoppierebbe.

Il primo glucosio del glicogeno, che ha l'estremità riducente libera, non è effettivamente libero perché è legato alla proteina **glicogenina**. La tirosina della glicogenina si lega all'OH in posizione 1 del primo glucosio del glicogeno, impedendogli di crescere con l'estremità 1, ma costringendolo a crescere con le estremità 4.

La **cellulosa** non è un polisaccaride lineare, ma è costituita da foglietti che si avvolgono tra di loro a formare una spirale. Il legame delle unità di glucosio nella cellulosa è  $\beta$ -glicosidico, il quale ne condiziona la struttura. Gli enzimi del nostro organismo non sono in grado di demolire il legame  $\beta$ -glicosidico una volta ingerita cellulosa.

### Eteropolisaccaridi

Ci sono polisaccaridi che non sono più omopolisaccaridi, ma sono eteropolisaccaridi, che sono presenti nell'esoscheletro degli insetti in cui ci sono catene glucidiche che tengono insieme molecole di un altro tipo.

Gli eteropolisaccaridi, ad esempio, possono essere formati da due monosaccaridi ripetuti molte volte, oppure possono esserci degli eteropolisaccaridi ramificati in cui la periodicità non si verifica, ma ci sono tante unità monosaccaridiche senza regola di ramificazione, ogni otto molecole di monosaccaridi, e non sono legate mediante legami 1-6. Questa struttura degli eteropolisaccaridi ramificati è quella che consente agli zuccheri di avere un ruolo di riconoscimento.

### **GLICOCONIUGATI** (eteropolisaccaridi)

- Proteoglicani: catena lineare costituita da unità ripetute
- Glicoproteine: catena ramificata costituita da unità monosaccaridiche, o derivati, differenti.
- Glicolipidi

I glucidi, proprio per la possibilità di mettersi insieme con legami diversi, possono generare moltissimi carboidrati differenti. Gli amminoacidi possono dare origine ad un numero molto più limitato di molecole.

### Proteoglicani

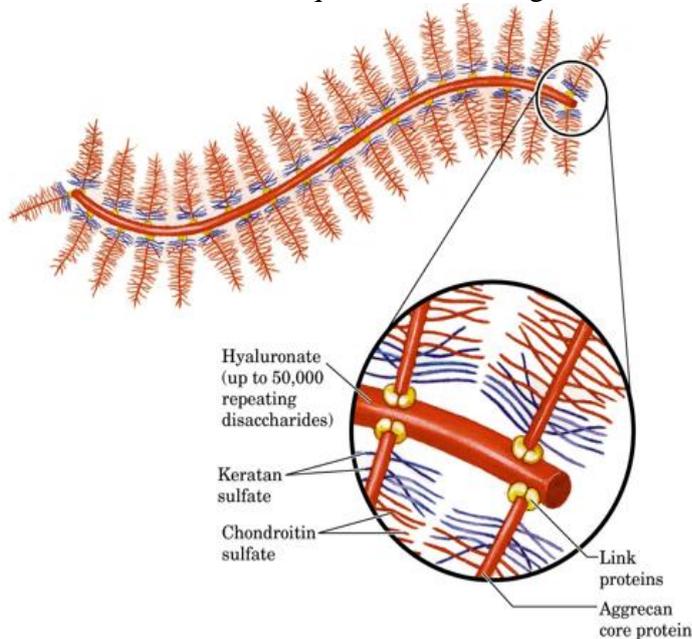
I **proteoglicani** formano la parete esterna di alcuni batteri. I batteri hanno le membrane uguali a quelle delle altre cellule, ma, al di fuori della membrana plasmatica, esiste la parete batterica che è composta da queste fibre di proteoglicani che si legano tra di loro ed è difficile da superare per le molecole che devono entrare nel batterio. La parete è formata da proteoglicani costituiti da dimeri di NAM e NAG che si ripetono fino a dare origine a fibre. Sono più catene polisaccaridiche parallele tra loro che formano la struttura. Le catene glucidiche sono tenute insieme da catene amminoacidiche (Lys-Glu-Lys-Ala).

Il **lisozima** è un antibatterico naturale dei nostri tessuti ed ha questo potere perché il lisozima è in grado di rompere la catena di proteoglicani della parete batterica. Indebolisce la catena batterica consentendo al sistema immunitario di agire più facilmente.

I **glicosaminoglicani** sono eteropolisaccaridi costituiti da dimeri che si ripetono.

- Acido ialuronico: D-glucuronato e N-acetilglucosamina; legame glicosidico  $\beta$  1-3. L'acido ialuronico è una molecola grossa utilizzata nella cosmesi. Le unità disaccaridiche sono estremamente lunghe ed è una molecola che ha cariche negative quindi è molto polare. Tende ad assorbire molta acqua e tende a rendere più elastici molti tessuti. È una molecola che richiama acqua e fa sì che il tessuto sia elastico e modificabile strutturalmente. Richiama acqua a causa dell'idrofilia. L'acido ialuronico è un componente della matrice extracellulare, insieme al collagene e all'elastina, e fa da recettore per particolari componenti di membrana. Quindi, le interazioni che la cellula stabilisce con altre cellule sono mediate dall'acido ialuronico. L'acido ialuronico non è legato a proteine, mentre tutti gli altri eteropolisaccaridi sì.

- Chondroitin 4-solfato: D-glucuronato e N-acetilgalattosammina 4-solfato: legame glicosidico  $\beta$  1-3. Il chondroitin 4-solfato è presente nella matrice extracellulare.
- Eparina: acido ialuronico 2-solfato e N-solfo-D-glucosammina 6-solfato; legame glicosidico  $\beta$  1-4. L'eparina è una molecole molto carica negativamente, quindi estremamente polare, ed è un inibitore della trombina, quindi un anticoagulante.



Nei proteoglicani la catena proteica si lega alle catene glucidiche tramite un legame covalente. La serina di ogni polipeptide si lega a uno strano zucchero, che è lo xilosio, e forma un legame xilosilserina. La cosa interessante è che questo legame è seguito da due molecole di galattosio, le quali sono seguite da due molecole di acido ialuronico e dal disaccaride che si ripete numerose volte.

I glicosaminoaglicani legati alle proteine non sono solo molecole della matrice extracellulare, ma sono anche molecole che possono essere legate alla membrana cellulare. Da una proteina inserita nella membrana, dalla parte di proteina che esce dalla cellula si dipartono dei legami covalenti a cui sono legate catene di

glicosaminoglicani.

Funzioni dei proteoglicani:

- Supporto strutturale a osso e cartilagine
  - Rigidità e stabilità
  - Flessibilità e compressibilità
  - Ricambio di acqua
- Filtrazione renale
- Trasparenza della cornea
- Attivazione dell'antitrombina III: il fattore X (fattore della coagulazione) normalmente non viene inibito dall'antitrombina, perché le conformazioni non sono adatte, ma quando queste diventano adatte e assumono una conformazione che permette lo svolgimento della loro funzione, l'antitrombina lega il fattore X e inibisce la coagulazione.
- Legame del colesterolo LDL e lipoprotein-lipasi: il colesterolo viene trasportato nelle cellule sotto forma di lipoproteine.
- Legame di fattori di crescita
- Invecchiamento

L'aspetto funzionale del supporto a osso e cartilagine è riservato all'**agrecano**. È un grosso polimero (milioni di Da di PM) formato da uno scheletro centrale che è costituito da acido ialuronico. Da questa spina dorsale di acido ialuronico si dipartono delle catene legate in modo particolare che sono catene proteiche. Dalla serina si dipartono delle catene proteiche più piccole. L'agrecano si distende il più possibile perché è una spugna estremamente idrofila, quindi tende ad assorbire moltissima acqua. L'agrecano è il principale responsabile dell'idratazione dei tessuti. Durante l'invecchiamento dell'organismo succede che le catene di glicosaminoglicani, attaccate al polipeptide attaccato alla spina dorsale diventano più corte e quindi legano sempre meno acqua e quindi le articolazioni sono meno efficienti.

## Glicoproteine

Tutte le proteine del plasma, con una sola eccezione, sono tutte **glicoproteine**. Quindi possono trovarsi anche libere dalla cellula e possono trovarsi dentro la cellula solo nel caso in cui essa venga sintetizzata, ma poi viene trasportata verso la membrana e verrà poi espulsa o attaccata esternamente alla membrana.

Funzioni delle glicoproteine:

- Folding delle proteine: è fortemente assistito dalle glicoproteine. Le proteine devono assumere una determinata conformazione, che è la conformazione alla quale corrisponde la funzione. Il folding è altamente controllato.
- Targeting delle proteine: se la proteina, durante questo processo, si avvolge in maniera normale, completa il processo e raggiunge il suo fine, ma raggiunge una destinazione sbagliata, è come se non fosse stata sintetizzata. Questo controllo è attuato attraverso dei meccanismi di **glicosidazione reversibili**. La sintesi proteica può avvenire o sui ribosomi liberi, o sul RER o nei mitocondri.
- Viscosità delle mucine: le mucine sono il contenuto della secrezione mucosa. Questa viscosità è data dalla componente glicoproteica delle mucine.
- Stabilità al calore, acidi, basi e detergenti.
- Resistenza alla proteolisi.
- Aumento della solubilità.
- Processi di riconoscimento:
  - Fecondazione: riconoscimento dello spermatozoo nella cellula uovo.
  - Differenziamento
  - Risposta immunitaria
  - Caratterizzazione antigenica
  - Risposta infiammatoria
  - Attività recettoriale
  - Rimozione delle proteine plasmatiche

Le proteine plasmatiche hanno un loro tempo vitale, finché vengono catturate dal fegato e vengono eliminate. Il meccanismo con cui una proteina viene riconosciuta è dato dalle glicoproteine.

I globuli rossi vecchi vengono catturati perché le glicoproteine della membrana subiscono delle modifiche, in particolare, perdono gli acidi sialici, quindi viene riconosciuta alla superficie del globulo rosso come superficie nemica ed esso viene fagocitato.

La porzione glucidica delle glicoproteine è sempre fuori dalla cellula, mai all'interno. Le glicoproteine sono le addette al rapporto che la cellula stabilisce con l'ambiente in cui si trova. Alla porzione glucidica delle glicoproteine compete il riconoscimento cellulare. E' logico, quindi, che la componente glucidica sia esposta fuori.

Uno dei due legami presenti nelle glicoproteine è un legame tra OH in posizione 1 di N-acetilglucosammina e la serina di un polipeptide (legame O glicosidico). L'altro legame è tra il gruppo NH di una glutammina e N-acetilglucosammina (legame N glicosidico).

Queste glicoproteine danno origine a strutture che sono più complesse ed esistono enormi variabilità, poiché i monosaccaridi possono legarsi in modo diverso.

I gruppi sanguigni A e B sono identici, tranne per il terminale che cambia. Il gruppo A ha come terminale la N-acetilgalattosammina, mentre il gruppo B ha un galattosio.

## **REAZIONE INFIAMMATORIA**

Un antigene entra all'interno dell'organismo. Quando non c'è infezione, il globulo bianco scorre al centro del capillare. Man mano che ci si avvicina al sito dell'infezione, il linfocita si avvicina alla parte del capillare. In prima istanza si ha una vasodilatazione del capillare e questo provoca un rallentamento della velocità del sangue in quel distretto e un rallentamento determina un avvicinamento della cellula. Sulla cellula vengono indicate una serie di glicoproteine, in particolare c'è il recettore per una proteina che è presente sulla membrana del capillare che è la P-selectina. Man mano che il globulo bianco si avvicina alla parete, sarà quello che riconosce per primo il suo ligando e stabilisce il legame che è un legame debole. Questo legame della P-selectina con il

ligando, ha la capacità di far rallentare il globulo bianco. Il flusso sanguigno è tale che rompe questo legame debole e si ha il processo del **rolling**, che consiste in continui legami della P-selectina con il ligando alla parete del capillare, che però verranno continuamente rotti e il globulo bianco procederà così. Ora si è in una zona in cui il sito infiammatorio fa sentire i suoi effetti, perché i batteri producono delle sostanze infiammatorie (es. PAF), che hanno la funzione di attivare delle glicoproteine: viene attivata un'integrina, che prima aveva un conformazione, ma cambia quando ci si avvicina al sito dell'infezione. In pratica, sulla membrana plasmatica del leucocita sono presenti numerose glicoproteine (più che altro P-selectina e integrina) e, quando non è presente la reazione infiammatoria, solo alcuni recettori del capillare interagiscono con alcune glicoproteine del leucocita (più che altro P-selectina); quando è presente la reazione infiammatoria, avviene l'interazione di altri recettori dei capillari da parte di altre glicoproteine del leucocita (integrina), diverse da quelle di prima; le sostanze infiammatorie secrete dai batteri attivano i recettori per l'integrina che verrà quindi legata alla parete del capillare. L'integrina ancora il leucocita alla parete dell'endotelio e innesca il fenomeno della **extravasazione**, cioè il globulo bianco esce dal vaso, va a prendere contatto con il sito dell'infiammazione ed elimina gli antigeni.

Il meccanismo di difesa è attivato da una serie di glicoproteine del globulo bianco e dell'endotelio del capillare che portano a termine l'eliminazione dell'antigene. Ci sono delle malattie LAD, in cui la P-selectina non riconosce il ligando e quindi non si mette in moto questo meccanismo. Essendo anche solo un legami deboli, quelli recettore-P-selectina e recettore-integrina, sono importantissimi.