

# Estructura de Carbohidratos

Agosto de 2007

## Introducción

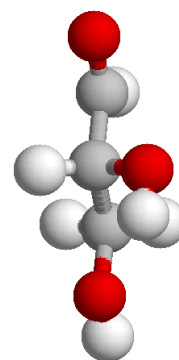
En esta sesión revisaremos los fundamentos de la estructura de Glúcidos. Los Glúcidos, Azúcares o Carbohidratos, son ampliamente conocidos por sus funciones como fuente y reserva de energía, sin embargo, también tienen funciones importantes relacionadas con su estructura, que sólo recientemente se han comenzado a estudiar, debido a la complejidad de los compuestos involucrados. La gran cantidad de variantes que pueden presentarse cuando se combinan dos o más moléculas de monosacáridos, hace que los oligo- y polisacáridos sean probablemente los principios inmediatos de mayor complejidad estructural.

Para este ejercicio debes descargar el archivo Moleculas04.zip, que contiene los archivos de trabajo, y descomprimirlo en **Mis documentos**. También debes crear la carpeta de trabajo para guardar todas tus imágenes; al igual que en las sesiones anteriores, debes nombrarla con tus apellidos y después Glucidos (ejemplo: **García Nuñez Glúcidos**)

## Estereoquímica de monosacáridos

Los carbohidratos son aldehídos o cetonas derivadas de polialcoholes. Las moléculas más pequeñas que pueden presentar estas características son de tres átomos de carbono, el gliceraldehído y la dihidroxiacetona. Aunque muchos autores consideran a la dihidroxiacetona no es un Glúcido, porque no tiene carbono quiral; otros pensamos que es apropiado incluirla como tal, debido a su papel de intermediario en el metabolismo de Glúcidos.

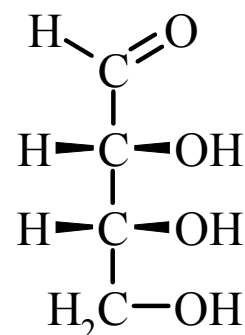
Arranca RasMol y abre el archivo **D-glicer.pdb** que está en la carpeta **Moléculas04** de **Mis documentos**, visualiza la molécula en modo **Ball & Stick** y gírala para orientarla según la convención de Fischer, debes obtener una imagen parecida a la figura de la derecha. En esta forma de representación, la cadena de carbono principal se orienta en dirección vertical con el radical aldehído hacia arriba (el grupo aldehído está formado por el carbono del extremo de la cadena que solamente tiene unidos un átomo de Hidrógeno y uno de Oxígeno) el carbono dos es el carbono quiral que deseamos estudiar; debe orientarse hacia adelante del aldehído, con los dos átomos unidos a él en dirección horizontal, hacia el observador (los átomos de Hidrógeno y el Oxígeno del grupo OH) y el carbono tres que es un Hidroximetilo con dos Hidrógenos y un OH, hacia atrás del carbono quiral. Esta molécula es el isómero del Gliceraldehído con **configuración relativa D**, del cual se consideran derivados la mayoría de los Glúcidos que se encuentran en los seres vivos. Sin cerrar esta ventana, arranca una nueva sesión de RasMol y abre el archivo **L-glicer.pdb** de la misma carpeta. Modifica la visualización para que la imagen tenga las mismas características que la anterior. Inicia RasMol por tercera vez, sin cerrar las anteriores, y abre en



ella el archivo **dhac.pdb**, que corresponde a la molécula de dihidroxiacetona y visualízala con las características de las anteriores.

Observa que las moléculas **D-glicer** y **L-glicer** son imágenes en el espejo una de la otra, no importa como las gires, no podrás lograr que se vean exactamente iguales. En cambio, la molécula **dhac**, que no tiene carbono quiral, sólo existe en una forma, que se puede convertir en su imagen en el espejo con solo girarla 180° alrededor de cualquiera de los ejes. Recuerda que la mayoría de los Glúcidos naturales se clasifican como derivados del D-gliceraldehído. Cierra dos de las ventanas.

Cuando las moléculas tienen más de un carbono quiral, para determinar la configuración de la molécula, se debe aplicar la convención de Fischer a cada uno de los carbonos quirales en forma individual. En la figura de la derecha, se presenta la fórmula desarrollada de la D-Eritrosa, en la forma que se muestra en los textos, que es como la aprendiste en el curso. Abre el archivo **Deritrosa\_1.pdb** de la carpeta **Moléculas04**, visualiza la molécula en modo **Ball & Stick** y orienta la cadena de carbonos en dirección vertical, con el aldehído hacia arriba. Selecciona los átomos de carbono (**select carbon**) y márcalos con número (**label %i**). Cambia el color de las etiquetas a amarillo (**color label yellow**). Esta es la molécula de **D-Eritrosa**, la aldotetrosa más importante en el metabolismo.



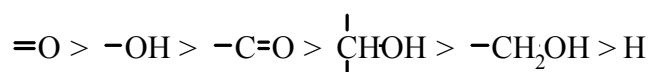
Compara la imagen de la pantalla con la fórmula, a primera vista no parecen representar el mismo compuesto. Orienta el carbono dos, el que está unido al aldehído, según la convención de Fischer y compáralo con el carbono dos del esquema, en ambos el grupo OH debe estar orientado hacia delante de la molécula y a la derecha de la cadena. Repite la maniobra con el carbono tres, el penúltimo de la cadena, el resultado debe ser el mismo. Recuerda que este penúltimo carbono de la cadena (el carbono quiral con el número más grande) es el que define la configuración relativa de la molécula completa, porque se considera equivalente al carbono dos del gliceraldehído. Mide el ángulo diedro  $C_1 - C_2 - C_3 - C_4$  y la distancia  $O_5 - O_8$ . Los valores que obtuviste son característicos de la conformación *anti* de la Eritrosa. Sin cerrar el archivo activo, abre el archivo **Deritrosa\_2.pdb**. Esta es la misma D-Eritrosa pero en conformación *syn*. Puedes observar que al orientar el carbono 2 según la convención de Fischer, ambos carbonos quirales quedan como en la figura anterior. Mide el ángulo y distancia equivalentes a los de la otra forma. Visualiza ambas moléculas en **Spacefill**. Oriéntalas para que puedas observar el contacto entre los átomos 1 y 4 de la forma *syn*, que no se presenta en la forma *anti*. Guarda las imágenes generadas, en tu carpeta de trabajo con formato **GIF** y los nombres **Syn** y **Anti**, respectivamente.

### Configuración Absoluta de los Monosacáridos

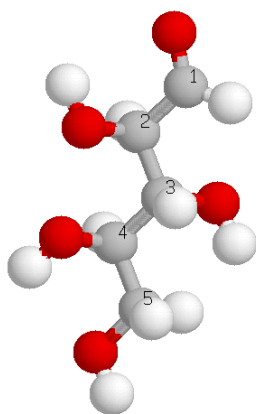
La más importante de las pentosas es la D-Ribosa, usaremos esta molécula para estudiar la forma de determinar la configuración absoluta de las moléculas, según la convención de Khan, Ingold y Prelog. Abre el archivo **dRibosa\_1.pdb**, visualízalo en modo **Ball & stick** y marca los átomos de carbono en la misma forma que en la Eritrosa.

Para determinar la configuración absoluta del carbono 2, aplica la regla de la secuencia, que en forma breve consiste en:

- a) Determina la importancia o **precedencia** de los sustituyentes, con base en los criterios siguientes: (1) los átomos sustituyentes de mayor número atómico son más importantes; (2) si los átomos tienen el mismo número atómico, el más importante es el isótopo más pesado; (3) cuando los criterios anteriores coinciden, el átomo más importante es el que tienen unidos átomos más importantes; (4) los enlaces múltiples se cuentan como enlaces individuales, cada uno a un átomo diferente del mismo tipo. Siguiendo estas reglas, la importancia o precedencia de los grupos comunes en monosacáridos es:



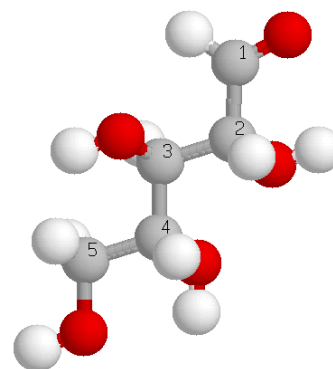
- b) Una vez definida la precedencia de los cuatro sustituyentes, orienta el de menor importancia hacia atrás de la molécula, detrás del carbono quiral, alejando del observador.
- c) La configuración absoluta del átomo quiral es **R**, si la precedencia de los tres átomos que están hacia el observador disminuye en el sentido de las manecillas del reloj y **S** cuando lo hace en sentido contrario.



Para el carbono 2 de la Ribosa, el átomo de mayor número atómico y por ende el más importante, es el Oxígeno del OH y el de menor importancia es el Hidrógeno, porque tiene el número atómico más pequeño. Gira la molécula para que el Hidrógeno del carbono dos quede detrás de este. Debes obtener una imagen parecida a la figura de la izquierda. Los átomos de carbono tienen el mismo número atómico pero el más importante es el aldehído (C1) porque tiene un enlace doble a un átomo de Oxígeno, que se cuenta como dos enlaces sencillos, cada uno a un átomo de Oxígeno diferente, mientras que el carbono tres únicamente está unido a un OH. La precedencia de los sustituyentes del carbono 2 es **OH > HC=O > CHOH > H** que, como ves en la imagen de la figura anterior y en la pantalla, va disminuyendo en el sentido de las manecillas del reloj, por lo que corresponde a la configuración absoluta **R**.

En el carbono tres, nuevamente el Hidrógeno es el átomo de menor precedencia; orienta el carbono 3 con el Hidrógeno hacia atrás, tu imagen debe ser parecida a la figura de la derecha.

De los radicales restantes, el OH es de mayor precedencia, pero los carbonos 2 y 4, que están unidos directamente al carbono tres, son iguales (HCOH) para decidir cual tiene mayor precedencia es necesario tomar en cuenta el radical unido a cada uno de ellos. El carbono 2 está unido a un carbonilo, mientras que el 4 tiene un hidroximetilo (-CH<sub>2</sub>OH). El grupo aldehído unido al carbono dos es más importante porque el doble enlace



equivale a dos Oxígenos mientras que el hidroximetilo sólo equivale a uno, por ello el carbono 2 precede al 4. Por lo tanto, el carbono tres también tiene configuración absoluta **R**.

Siguiendo los pasos descritos, determina la configuración absoluta del carbono 4, el último carbono quiral de la D-Ribosa.

Cuando se usa la configuración absoluta, el nombre del compuesto debe describir la configuración de cada uno de los carbonos quirales; por lo tanto, el nombre químico de la D-Ribosa es:

### **n-2R, 3R, 4R, 5-tetrahidroxipentanal**

Que en Bioquímica se simplifica a:

### **2R, 3R, 4R-aldopentosa**

Abre el archivo **dRibosa\_1.pdb** que contiene la conformación *syn* de la Ribosa. Cambia la visualización a **Spacefill** y observa la que C1 y O9 están suficientemente próximos para poder reaccionar. Guarda la imagen generada en tu carpeta de trabajo con formato **GIF** y nombre **Ribosa**.

### **Configuración de Hexosas**

La molécula más importante de todos los monosacáridos es la D-Glucosa que forma parte de la mayoría de los compuestos de importancia estructural y metabólica. Le siguen en importancia Fructosa, Galactosa y Manosa.

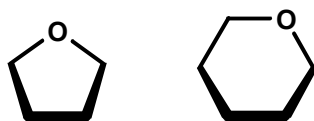
Abre el archivo **dGlucosa\_1.pdb** que se encuentra en la carpeta **Moléculas04** del CD. Siguiendo los mismos pasos que con la Ribosa, determina la configuración absoluta de los cinco carbonos quirales de la molécula de Glucosa.

Sin cerrar el archivo de Glucosa, abre los archivos **dFructosa\_1.pdb**, **dGalactosa\_1.pdb** y **dManosa\_1.pdb** que están en la misma carpeta y contienen las moléculas de Fructosa, Galactosa y Manosa respectivamente, cada uno en una ventana distinta de RasMol. Orienta las cuatro moléculas aplicando la convención de Fischer al carbono 5. Estos son los monosacáridos más importantes y como puedes ver que todos están estructuralmente relacionados con el D-gliceraldehído. Guarda las cuatro imágenes en tu carpeta de trabajo, con formato **GIF** y los nombres **Glc**, **Fru**, **Gal** y **Man**, respectivamente.

La Manosa es epímero en el carbono 2 de la Glucosa y la Galactosa en el carbono 4. Comprueba estas isomerías, determinando la configuración absoluta del carbono 2 de la Manosa y del 4 de la Galactosa.

### **Estructura cíclica de los monosacáridos**

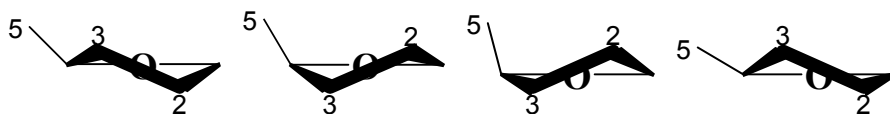
En la naturaleza, los monosacáridos a partir de las pentosas, sólo existen en forma cíclica, debido a la reacción intramolecular entre el carbono carbonílico y alguno de los grupos OH, que resulta en la formación de un hemiacetal en las aldosas o un hemicetal en las cetosas. Existen dos tipos de ciclos, los de cinco elementos, llamados **furanósicos** y los de seis que se designan como **piranósicos**, que se presentan en el esquema siguiente.



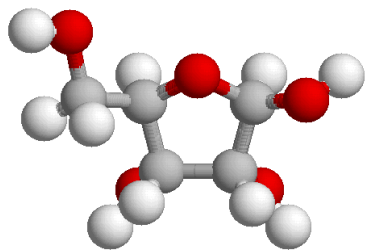
Como todos los carbonos de los anillos son tetraédricos, las formas cíclicas no son planas pero en general, los anillo de forma furanósica son más planos que los de forma piranósica.

Abre el archivo **bdRibf\_1.pdb** que está en la carpeta **Moléculas04** de tu **Mis documentos** y visualízalo en modo **Sticks**. Esta es la molécula de la **beta-d-ribofuranosa**. Orienta la imagen como en el esquema, para que se distinga claramente el anillo de cinco elementos. Guarda la imagen generada con formato **GIF** y nombre **Furanosa**. Determina la configuración absoluta de los carbonos quirales del anillo. Mide los ángulos de enlace de los cinco átomos que forman el anillo (**set picking angle**)

Debido a los ángulos de enlace, el pentágono de la ribofuranosa no es completamente plano, el átomo de Oxígeno del anillo, o los carbonos 2 y/o el 3 quedan fuera del plano; si sobresalen hacia abajo se dice que la molécula está en conformación 2 ó 3 - *exo* y si es hacia arriba en 2 ó 3 - *endo* como se muestra de izquierda a derecha en el esquema siguiente.



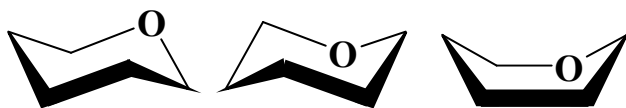
También existen conformaciones combinadas, con uno de estos átomos en *endo* y el otro en *exo*. Gira la molécula para que puedas ver el plano, con los carbonos 2 y 3 en dirección hacia ti, y los dos grupos OH dirigidos hacia abajo del plano. A pesar de la deformación, el anillo de la ribofuranosa es aproximadamente plano y los sustituyentes de los átomos del anillo se orientan hacia arriba o hacia abajo del plano promedio de los átomos. Cambia la visualización a **Ball & Sticks** y gira la molécula para que puedas verla en forma de pentágono, con el Oxígeno del anillo hacia arriba de la pantalla y el carbono anomérico hacia la derecha, como se ve en la figura de la izquierda.



Observa que los OH de los carbonos 2 y 3 se orientan hacia abajo del plano de la molécula y quedan casi ocultos por los carbonos del anillo, mientras que el OH del carbono 1 se dirige fuera del anillo, lo mismo que el carbono cinco que no forma parte del anillo. En general, cuando los grupos grandes quedan hacia afuera del anillo, la conformación es más estable.

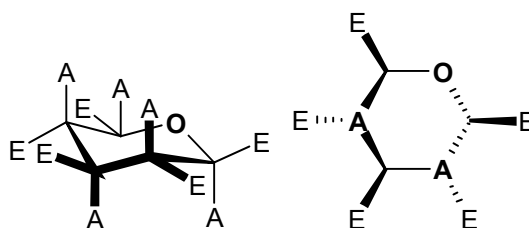
Abre los archivos **AMP.pdb** y **AMPc.pdb** que están en la carpeta **Moléculas04**. Observa la conformación del a Ribofuranosa en ambos compuestos.

Los anillos piranósicos de seis elementos, adquieren conformaciones diferentes, con ángulos de enlace menos tensos. Las tres conformaciones más representativas C1, 1C y B, aparecen de izquierda a derecha en esquema siguiente. La más frecuente es la silla tipo C1.



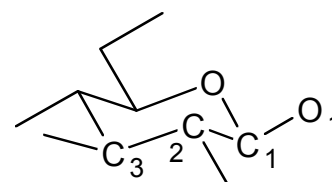
Cierra el archivo de la ribosa y abre el **bdGlc<sub>p</sub>\_1.pdb** de la carpeta **Moléculas04** de **Mis documentos**, este archivo contiene la estructura de una molécula de *beta*-D-Glucopiranososa. Siguiendo los pasos descritos para la Ribosa, determina la configuración absoluta de los átomos quirales de la Glucopiranososa. Mide los ángulos de enlace de los seis átomos del anillo.

Los sustituyentes del anillo de las piranosas pueden orientarse en dos posiciones diferentes, una llamada “ecuatorial”, cuando están en el plano del anillo, y otra “axial” cuando están perpendiculares al plano. Cambia la visualización a **Sticks** y orienta la molécula como hiciste con la Ribosa, para ver la forma hexagonal de la piranososa, con el átomo de Oxígeno en la parte superior y el carbono anomérico hacia la derecha, como en el esquema siguiente. Guarda la imagen generada en tu carpeta de trabajo con formato **GIF** y nombre **Ecuatorial**. Gira la molécula 90° sobre el eje X (**rotate x -90**), para tener una vista lateral; de la conformación de la Glucosa. Guarda la imagen generada en tu carpeta de trabajo con formato **GIF** y nombre **Axial**.



## Anomería

Como ya te diste cuenta, cuando los monosacáridos adquieren forma cíclica, el carbono carbonílico cambia de hibridación, se vuelve quiral y puede adquirir dos configuraciones que se denominan alfa ( $\alpha$ ) y beta ( $\beta$ ). La propiedad que se puede medir para definir la configuración de los monosacáridos cíclicos es un ángulo de diedro, como el definido por C3-C2-C1-O1, en el esquema de la derecha.



Para hacer más fácil la medición, elimina los átomos de Hidrógeno haciendo  **clic Options – Hydrogens**. Marca los átomos con sus números (**label i%**) y utiliza el comando **set picking torsion**, para medir el ángulo diedro 3-2-1-7. Guarda la imagen generada en tu carpeta de trabajo con formato **GIF** y nombre **Beta**. Ahora abre el archivo **adGlc<sub>p</sub>\_1.pdb**, de la misma carpeta, y mide el mismo ángulo. Guarda la imagen generada en con formato **GIF** y nombre **Alfa**.

Repite las mediciones (ángulo 4-3-2-8) con los anómeros de la Fructofuranosa que están en los archivos **bdFruf\_1.pdb** y **adFruf\_1.pdb**.

## El enlace glicosídico

El enlace glicosídico se forma por eliminación de agua cuando el grupo –OH del carbono anomérico de un monosacárido reacciona con cualquier grupo –OH o –NH de otra

molécula. El que se encuentra en la estructura de los oligo- y polisacáridos; se forma con un –OH de otro glúcido. La configuración del enlace glicosídico es la misma que la del carbono anomérico que lo forma,  $\alpha$  o  $\beta$ . Abre el archivo **lactose.pdb** que está en la carpeta **Moléculas04**. Cambia la visualización a **Ball & Sticks**, elimina los átomos de Hidrógeno (*clíc Options - Hydrogens*) y marca los átomos con sus números (**label %i**). Orienta la imagen con el monosacárido del extremo no reductor al lado izquierdo de la ventana. Mide el ángulo diedro (**set picking torsion**)  $C_3 - C_2 - C_1 - O_7$ . Cierra el archivo de la lactosa y abre **AMP.pdb** que están en la carpeta **Moléculas04**. Elimina los átomos de Hidrógeno (*clíc Options - Hydrogens*) marca los átomos con su número (**label %i**) y mide el ángulo diedro del enlace glicosídico del nucleótido ( $C_4 - C_6 - C_1 - N_{14}$ )

### Oligosacáridos

Las propiedades físicas y biológicas de los oligosacáridos dependen de la configuración del enlace glicosídico que los forma. Abre el archivo **maltose.pdb** que está en la carpeta **Moléculas04**. Cambia la visualización a **Ball & Sticks**, elimina los átomos de Hidrógeno (*clíc Options - Hydrogens*) y marca los átomos con sus números (**label %i**). Orienta la imagen con el monosacárido del extremo no reductor al lado izquierdo de la ventana. Mide el ángulo diedro (**set picking torsion**)  $C_3 - C_2 - C_1 - O_7$ .

En otra ventana de RasMol abre el archivo **celobiose.pdb** de la misma carpeta, orienta la molécula igual que la lactosa y mide el ángulo de diedro  $C_3 - C_2 - C_1 - O_7$ .

Mide la longitud de ambas moléculas (**set picking distance**). Como sabes, la maltosa es comestible y la celobiosa no. Con los datos que acabas de recopilar, propón una explicación del porque la enzima maltasa no puede romper la celobiosa.

Abre los archivos **sacharose.pdb** y **trehalose.pdb** de la carpeta **Moléculas04**. Con el método que usaste para las moléculas anteriores, mide los ángulos diedros de enlace de ambas moléculas. Ambas moléculas son no reductoras y de sabor dulce. Compara estas estructuras, con las de los otros oligosacáridos, que casi son no son dulces, y propón una explicación para la diferencia.

La variabilidad estructural de los Glúcidos está ejemplificada en forma excelente por los cuatro disacáridos de glucosa más comunes Maltosa, Isomaltosa, Trealosa y Celobiosa. Abre los archivos correspondientes, cada uno en una ventana de Windows, visualízalos y oríentalos de la forma que en tu opinión, permita compararlos más fácilmente. Guarda las cuatro imágenes en tu carpeta de trabajo con formato **GIF** y sus nombres respectivos.

La importancia de las diferencias en estructura entre Glúcidos se demuestra en forma clara en los oligosacáridos de grupo sanguíneo, que al describirlos en forma abreviada no parecen tan diferentes, pero al estudiar las moléculas en tres dimensiones, se hace notable la gran diferencia que hay entre ellos. En tres ventanas de RasMol diferentes, abre los archivos **Otype.pdb**, **Atype.pdb** y **Btype.pdb** que corresponden a los antígenos O, A y B respectivamente. Utilizando los métodos que ya aprendiste, colorea del mismo color, los monosacáridos equivalentes de cada antígeno. Usa el formato de representación y la orientación que en tu opinión, haga más notable la diferencia entre ellos. Guarda las tres imágenes en tu carpeta de trabajo, con formato **GIF** y los nombres **grupoO**, **grupoA** y **grupoB**, respectivamente.

Otro tipo de oligosacáridos de interés debido a sus posibles aplicaciones en Química, Bioquímica y Farmacología son las ciclodextrinas, moléculas formadas por 6, 7 u 8 moléculas de Glucosa unidas en forma de anillo. Estas moléculas se han probado como soportes para catálisis, transportadores de fármacos, agentes quelantes, etc. Abre el archivo **Cdextrin6.pdb**, que contiene la estructura de la ciclodextrina de 6 unidades de Glucosa. Utiliza los métodos que has aprendido para medir los ángulos diedros que unen las moléculas de Glucosa. Guarda una imagen de la molécula con formato **GIF** y nombre **Dextrina**.

## Polisacáridos

Los polisacáridos son moléculas con una amplia gama de variantes estructurales, aún los homopolisacáridos pueden existir en varias formas distintas, dependiendo de la configuración y posición de los enlaces glicosídicos. Las coordenadas de algunos polisacáridos importantes se encuentran en los archivos de la carpeta **Moléculas04**. Abre el archivo **Amylose.pdb**. Cambia la visualización a **Sticks** y el color a **Group**. Guarda la imagen en tu carpeta de trabajo, con formato **GIF** y nombre **amilosa**. En las proteínas este esquema colorea el extremo amino azul y va cambiando hasta rojo en el extremo carboxilo. Determina la forma como se aplica este esquema de colores en los polisacáridos después, cambia el color a CPK.

La molécula de Amilosa forma una espiral, puedes ver el espacio libre que queda dentro de la espiral cambiando la forma de visualización a **Spacefill**. Una alternativa que permite considerar el volumen, sin perder de vista la forma de las moléculas es el comando **dots**. Devuelve la visualización a **Wireframe** y escribe en la línea de comandos:

**dots**

Se forma una esfera de puntos alrededor de cada átomo, con tamaño igual al radio de van der Waals del elemento. La densidad de la esfera se controla con el comando **dots**, seguido del valor de puntos por esfera que se desee, hasta un máximo de 1000. Prueba diferentes densidades. Guarda la imagen generada en tu carpeta de trabajo, con formato **GIF** y nombre **Dots**.

La estructura regular de la Amilosa se pierde por la presencia de ramificaciones, en Amilopectina y Glucógeno. Abre el archivo **Amylopectin.pdb**. Mide el ángulo diedro de los enlaces antes y después del punto de ramificación y compáralos con los de la Amilosa.

Cierra el archivo de la Amilopectina y abre el archivo **cellulose.pdb**, visualízalo en **Color Group** y comprueba que el extremo de la cadena de Celulosa que se colorea de rojo es el mismo que en Amilopectina. Guarda la imagen generada en tu carpeta de trabajo, con formato **GIF** y nombre **Celulosa**. Devuelve el color a **CPK**. Observa con atención la estructura y compárala con la Amilosa.

Además de las variaciones en configuración y posición del enlace, también hay cambios provocados por modificación química de las unidades estructurales de los polisacáridos. Abre el archivo **Chitin.pdb**. Compara la unidad repetitiva de la quitina con la de la Celulosa.



Algunas de las moléculas de la carpeta son heteropolisacáridos como los de la figura de la derecha, que tiene distintas configuraciones y posiciones de enlace en un mismo polímero. Estudia las estructuras, comparándolas con la figura, te darás cuenta que la aparente uniformidad de la representación en papel no existe en tres dimensiones. Trata de cuantificar las diferencias entre las moléculas, tomando como referencia, parámetros como los que mediste en los otros polisacáridos. Guarda una imagen de cada uno de los heteropolisacáridos en tu carpeta de trabajo con formato GIF y su nombre respectivo.

Ahora, abre el archivo **Glúcidos.doc** que está en la carpeta **Moléculas05** y contesta las preguntas. Al terminar, guárdalo en la carpeta de trabajo con tus imágenes y comprime la carpeta. Envía el archivo comprimido, adjunto a un correo electrónico dirigido a:

*bioquimica\_esm@yahoo.com.mx*

El mensaje debe tener como asunto **Glúcidos**, e incluir el **nombre** y **grupo** de quien lo envía, y el nombre y contenido del archivo adjunto.

