

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE E DESENVOLVIMENTO NA  
REGIÃO CENTRO-OESTE**

**ANA NOGUEIRA GAÚNA**

**MODELAGEM ESTRUTURAL COMPARATIVA DAS VITAMINAS D<sub>2</sub> E D<sub>3</sub>  
CONTENDO ENXOFRE, SELÊNIO E TELÚRIO**

**Campo Grande – MS  
2017**

**ANA NOGUEIRA GAÚNA**

**MODELAGEM ESTRUTURAL COMPARATIVA DAS VITAMINAS D<sub>2</sub> E D<sub>3</sub>  
CONTENDO ENXOFRE, SELÊNIO E TELÚRIO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, para a obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Petr Melnikov  
Co-orientador: Prof. Dr. Valter Nascimento

**Campo Grande – MS  
2017**

## **FOLHA DE APROVAÇÃO**

ANA NOGUEIRA GAÚNA

### **MODELAGEM ESTRUTURAL COMPARATIVA DAS VITAMINAS D<sub>2</sub> E D<sub>3</sub> CONTENDO ENXOFRE, SELÊNIO E TELÚRIO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, para a obtenção do título de Mestre.

Campo Grande, MS, 01 de dezembro de 2017.

#### **COMISSÃO EXAMINADORA**

---

Prof. Dr. Petr Melnikov  
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul - UFMS

---

Profa. Dra. Rosangela Rigo  
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul - UEMS

---

Profa. Dra. Tânia Christina Marchesi de Freitas  
Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul - UEMS

---

Profa. Dra. Lourdes Zelia Zanoni  
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul - UFMS

## DEDICATÓRIA

A Deus, por estar sempre junto a mim,  
permitindo sabedoria na escolha dos caminhos  
a seguir, coragem para acreditar, força para  
não desistir e proteção para me amparar;  
À minha mãe, Maria Nogueira;  
Aos filhos Maikol e André;  
Aos netos Diogo, Ana Luiza e Maria  
Valentina;  
Ao irmão Wilson Luiz;  
À Leila Fernandes;  
À Marcelo Fernandes;  
À Ana Cláudia Gerônimo;  
À Luiz Alves Neto;  
A todos estes e demais familiares e amigos  
pelo apoio, confiança e motivação  
incondicionais.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos que estiveram junto a mim neste percurso e que, com certeza, deixaram um pouco de si. Os sentimentos se misturam: alegrias, frustrações, ansiedade, curiosidades e angústias me permitiram acreditar na magia da vida. Dizer o quanto sou grata a todas as pessoas que me incentivaram não é difícil, porém, não tenho como mensurar. Foram dias de dedicação, respeito e de trabalho intenso. Serei eternamente agradecida a vocês. Por mais que o tempo passe, ou tê-los em minha memória como uma boa recordação.

Ao Prof. Dr. Petr Melnikov, primeiramente por ser meu orientador. Mas também pelos ensinamentos, incentivo e paciência. Foram horas imersas na pesquisa, com respeito, integridade e um sorriso que, quando necessário, me libertava da tensão exigida. Obrigada, pois certamente não mediu esforços para me ajudar.

Ao Prof. Dr. Valter Aragão, que sempre me incentivou e ofereceu palavras confortáveis em momentos de dúvidas e de angústia. Sua presença foi de grande importância no curso desta pesquisa;

À Dra. Rosângela Rigo, pela constante disposição para ensinamentos, ideias e sugestões;

Ao acadêmico e sobrinho Marcelo Fernandes que, com seus conhecimentos, muito contribuiu na construção deste trabalho;

À Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS), pelo privilégio da realização deste Mestrado;

Ao Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste que, através de seus professores e funcionários, possibilitou a realização de um sonho.

*No princípio era o Verbo, e o Verbo estava  
com Deus, e o Verbo era Deus (João 1:1).*

## RESUMO

Avalia-se que mais de 1 bilhão de pessoas no mundo tenham níveis baixos de vitamina D, o que configura uma verdadeira “epidemia” de hipovitaminose D, possivelmente associado aos hábitos de vida pouco saudáveis, podendo resultar graves consequências para a saúde pública. Apesar dos extensos estudos sobre o arranjo estrutural e suas correlações com propriedades farmacológicas deste grupo de vitaminas, praticamente nada é conhecido sobre as virtuais composições contendo o grupo Ch-H, em que os análogos de oxigênio (Ch = enxofre, selênio e telúrio) substituem esse elemento no grupo hidroxila clássico OH. Tais informações são de suma importância para o desenho de novos fármacos que combinem propriedades tradicionais da vitamina D com benefícios químicos da presença de calcogênios em seu conteúdo. O presente trabalho foi desenvolvido com o intuito de realizar a modelagem computacional das estruturas acima mencionadas. As investigações com aplicação da técnica de mecânica molecular (campo de força MMFF), com boa aproximação, confirmaram dados de raios-X disponíveis para as estruturas de D<sub>2</sub> e D<sub>3</sub> e permitiram propor semelhantes modelos para os compostos derivados. Deste modo o cálculo de comprimentos de ligação e de respectivos ângulos proporcionou o conjunto de novas informações estruturais para os compostos D<sub>2</sub>SH, D<sub>2</sub>SeH, D<sub>2</sub>TeH, D<sub>3</sub>SH, D<sub>3</sub>SeH e D<sub>3</sub>TeH. A comparação mostrou que a maioria dos comprimentos de ligação dos compostos substituídos é semelhante, com exceção das ligações-chave Ch-H e Ch-C(3), que crescem linearmente com raios iônicos de calcogênios. A principal diferença entre os derivados que contêm O, S, Se ou Te é o ângulo C(2)-Ch-H, refletindo assim uma variedade de distorções de cadeias  $\alpha$  e  $\beta$  pertencentes ao anel A. O crescimento de Ch - H sugere que o aumento da polaridade melhora de modo significativo as funções metabólicas de vitaminas D naturais. Isso permite preencher as lacunas na informação estrutural para compostos desconhecidos ou difíceis de serem sintetizados.

**Palavras-chave:** Vitamina D<sub>2</sub> . Vitamina D<sub>3</sub> . Ergocalciferol . Colecalciferol . Enxofre . Selênio . Telúrio . Modelagem estrutural.

## ABSTRACT

It is evaluated that more than 1 billion people in the world have low levels of vitamin D, possibly associated with unhealthy living habits, and may have serious consequences for public health. Despite the extensive studies on the structural arrangement and its correlations with pharmacological properties of these vitamins, in fact, nothing is known about the virtual compositions containing the classical hydroxyl O-H replaced by the groups Ch-H where Ch is sulfur, selenium or tellurium. Such information is of great importance for the design of new drugs that combine the traditional properties of vitamin D with the biological benefits of the presence of heavier chalcogens in their contents. The present work has been carried out with the purpose of performing the computational modeling of the aforementioned substituted structures. The investigations using the technique of molecular mechanics (force field MMFF) with good approximation confirmed the structural diffractometric data available for natural vitamins D<sub>2</sub> and D<sub>3</sub>, allowing to propose similar arrangements for their virtual derivatives. Thus, calculation of the bonding lengths and corresponding angles provided a set of new structural data for the compounds D<sub>2</sub>SH, D<sub>2</sub>SeH, D<sub>2</sub>TeH, D<sub>3</sub>SH, D<sub>3</sub>SeH and D<sub>3</sub>TeH. The comparison showed that most of the bond lengths of the substituted compounds are close, with the exception of the key bonds Ch-H and Ch – C(3), which grow linearly with the ionic radii of chalcogens. The main difference between the derivatives containing O, S, Se or Te is the angle C(3) - Ch - H, thus reflecting a variety of distortions of  $\alpha$  and  $\beta$  chairs pertaining to ring A. Growing Ch-H suggest that increased polarity could significantly improve the metabolic functions of the natural vitamin D. This allows filling in the gaps of structural information for compounds unknown or difficult to synthesize.

**Keywords:** Vitamin D<sub>2</sub> . Vitamin D<sub>3</sub> . Ergocalciferol . Cholecalciferol . Sulfur . Selenium . Tellurium . Structural modeling.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Sinônima das vitaminas D <sub>2</sub> .....	18
Figura 2 - Sinônima das vitaminas D <sub>3</sub> .....	19
Figura 3 - Representação estrutural das vitaminas D <sub>2</sub> (a) e D <sub>3</sub> (b).....	19
Figura 4 - Transformação do colesterol para 7-dehydro-colesterol.....	20
Figura 5 - Abertura do anel B e a formação da vitamina D <sub>3</sub> .....	20
Figura 6 - Formação de metabolitos ativos de vitamina D <sub>3</sub> .....	21
Figura 7 - Duas possíveis conformações do anel A ( $\alpha$ e $\beta$ ).....	21
Figura 8 - Os três passos que devem ser realizados para a otimização de uma molécula....	35
Figura 9 - Escolha da geometria de equilíbrio – início do cálculo de otimização.....	37
Figura 10 - Escolha de campo de força e do método computacional.....	37
Figura 11 - Submit – Realização dos cálculos.....	38
Figura 12 - Molécula otimizada.....	38

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela I</b> - Níveis de vitamina D (D <sub>2</sub> e D <sub>3</sub> ) presentes em várias fontes naturais.....	17
<b>Tabela II</b> - Propriedades do enxofre sob as formas alfa, beta e gama.....	26
<b>Tabela III</b> - Propriedades do selênio .....	27
<b>Tabela IV</b> - Propriedades do telúrio .....	30

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS :	Acquired Immunodeficiency Syndrome
DNA:	Ácido Desoxirribonucléico
ICSD:	Inorganic Crystal Structure Database
IUPAC:	União Internacional de Química Pura e Aplicada
MMFF:	Merk Molecular Force Field
RIN:	Referência de Ingestão Nutritiva
SBD:	Sociedade Brasileira de Dermatologia
UVB:	Radiação Ultravioleta
VDR:	Receptores de Vitamina D

## LISTA DE SÍMBOLOS

[Ar]:	Argônio $3s^23p^6$
[Ne]:	Néon $2s^22p^6$
$\mu\text{g}$ :	Micrograma
Å:	Angström
<b>a, b, c, <math>\alpha</math>, <math>\beta</math> e <math>\gamma</math></b> :	Parâmetros da célula unitária
at%:	Porcentagem atômica
C:	Carbono
CH:	Hidrocarboneto
$\text{cm}^3$ :	Centímetro Cúbico
Da:	Dalton
H:	Hidrogênio
K:	Potássio
kcal/mol:	Quilocaloria por mol
Kr:	Crípton
mL:	Mililitro
mmol:	Milimol
nm:	Nanômetro
O:	Oxigênio
°C:	Grau Celsius
OH:	Hidroxila
S:	Enxofre
Se:	Selênio
Te:	Telúrio
UI:	Unidade Internacional

## ÍNDICE

<b>ÍNDICE.....</b>	<b>13</b>
<b>I. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>15</b>
<b>II. RESUMO BIBLIOGRÁFICO .....</b>	<b>16</b>
II. I. VITAMINA D - ASPECTOS GERAIS .....	16
II. II. FONTES DE VITAMINA D .....	17
II. III. ESTRUTURA DE VITAMINA D .....	18
II. IV. CARACTERÍSTICAS BIOQUÍMICAS .....	22
II. V. SUPLEMENTAÇÃO DA VITAMINA D.....	23
II. VI. ANÁLISE COMPARATIVA DAS DIRETRIZES NUTRICIONAIS PARA A VITAMINA D.....	24
II. VII. PROPRIEDADES DO ENXOFRE, SELÊNIO E TELÚRIO.....	25
II. VII. I. Calcogênios.....	25
II.VII. II. Enxofre .....	25
II.VII.III. Selênio.....	27
II.VII. IV. Telúrio.....	30
II.VIII. CALCOGÊNIOS PESADOS COMO CONSTITUINTES VIRTUAIS NAS MOLÉCULAS BIOATIVAS .....	32
III. MODELAGEM MOLECULAR .....	33
<b>IV. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>39</b>
<b>V. OBJETIVOS .....</b>	<b>45</b>
IV. I. OBJETIVO GERAL .....	46
IV. II. OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	46
<b>VI. ARTIGOS.....</b>	<b>47</b>
VII.I. COMPARATIVE STRUCTURAL MODELING OF VITAMINA D <sub>3</sub> CONTAINING SULFUR, SELENIUM AND TELLURIUM.....	47
1 Introduction .....	47
2. Methods .....	50
3. Results and Discussion .....	50
4. Conclusions .....	56
References .....	57
VII.II. COMPUTERIZED MODELING OF VITAMIN D <sub>2</sub> CONTAINING SULFUR, SELENIUM OR TELLURIUM IN OXYGEN SITE.....	59
1. Introduction .....	59
2. Methods .....	62
3. Results and Discussion .....	62
4. Conclusions .....	67
Acknowledgments .....	68

References .....	68
<b>VII. CONCLUSÃO.....</b>	<b>71</b>

## I. INTRODUÇÃO

Avalia-se que mais de 1 bilhão de pessoas no mundo tenham níveis baixos de vitamina D, o que configura uma verdadeira “epidemia” de hipovitaminose D, possivelmente associado aos hábitos de vida pouco saudáveis, podendo resultar graves consequências para a saúde pública. Alternativamente, pode-se argumentar que níveis séricos baixos dessa vitamina podem ser apenas um mero indicador relacionado a hábitos de vida pouco saudáveis ou à saúde debilitada e, exceto nos casos de raquitismo e osteomalácia, podem não estar necessariamente implicados na causa de outras doenças (Feldman et al., 2011; Lichtenstein et al., 2013).

Primeiramente considerada como remédio antirraquítico, a vitamina D atualmente é alvo de expectativas e estudos por ser um composto químico responsável por inúmeras ações fisiológicas. Resultados de pesquisas permitem observar que seus efeitos benéficos extrapolam os extraesqueléticos (DeLuca, 2004).

Apesar dos extensos estudos sobre a estrutura e suas correlações com propriedades farmacológicas, praticamente nada é conhecido sobre as virtuais vitaminas D contendo o grupo Ch-H, em que os análogos de oxigênio (Ch = enxofre, selênio e telúrio) substituem esse elemento no grupo hidroxilo clássico OH na posição Ch3. Tais informações são de suma importância para o desenho de novos fármacos em combinação das propriedades tradicionais da vitamina D com benefícios químicos da presença de calcogênios em seu conteúdo.

A utilidade potencial do enxofre, do selênio e do telúrio contra várias doenças e condições patológicas conduziu ao desenvolvimento desta pesquisa, empreendida no intuito de preencher a lacuna das características estruturais de seus derivados. Esta pesquisa foi dedicada à modelagem molecular das vitaminas D<sub>2</sub> e D<sub>3</sub> que contenham calcogênios pesados no sítio de oxigênio, com o interesse da proposição de novos compostos bioativos.

## II. RESUMO BIBLIOGRÁFICO

### II. I. VITAMINA D - ASPECTOS GERAIS

O número de publicações sobre a vitamina D é crescente em razão dos resultados relacionados à sua participação nos múltiplos mecanismos e processos do metabolismo humano e animal, bem como a participação no desenvolvimento da biologia molecular. O elevado interesse decorre ainda do conhecimento acumulado sobre as formas de ação desta vitamina coligada ao aumento de potenciais aplicações clínicas. Níveis baixos de vitamina D se tornaram expressivamente comuns no último século, em um sugestivo de que o estilo de vida atual – sobretudo referente aos hábitos alimentares – exerce influência direta especial sobre a concentração da vitamina D no organismo. A deficiência desta vitamina é um problema de saúde mundial: mesmo em países desenvolvidos, os agravos relacionados à esta carência vitamínica específica progredem em ritmo acelerado (Kulie et al., 2009; Schuch et al., 2009).

A vitamina D foi descoberta em 1913, por McCollum e Davis. O calcitriol, seu metabolito ativo, foi isolado por Kodicek e Norman em 1971 (Norman, 2012). Contudo, o colecalciferol, precursor da vitamina D, é uma molécula muito mais antiga, estável e preservada quimicamente. Sua presença foi evidenciada em espécies que existiam há 750 milhões de anos (Holick, 2003). A síntese deste precursor está intimamente ligada a funções bioquímicas do colesterol – composto mais mencionado recentemente - do qual se diferencia apenas pela ausência de dois átomos de hidrogênio (Mazzaferro & Pasquali, 2016). Portanto, a transformação direta em vitamina não foi bioquimicamente desenvolvida.

As células isoladas e os organismos ancestrais utilizavam a vitamina D como protetor contra os efeitos tóxicos da radiação ultravioleta de porção B: seu comprimento de onda de absorção coincidente com a onda de absorção de DNA permite supor que a vitamina D protegia e protege o material genético da destruição pelos raios solares. Sustenta ainda essa alegação o fato de que sua participação no metabolismo do cálcio e nos processos da calcificação ocorra na evolução somente a partir dos crustáceos (Kraiev et al., 1994).

O objeto desta pesquisa foram duas vitaminas: o Colecalciferol ( $C_{27}H_{44}O$ ) - ou vitamina  $D_3$ , de origem animal com síntese cutânea através da irradiação solar realizada sobre o substrato 7 dehidrocolesterol (Dixon & Mason 2009; Wimalawansa, 2012; Alves et al.,

2013), de grande importância tanto a nível do desempenho de funções biológicas quanto da função nutricional - e o Ergocalciferol (C<sub>28</sub>H<sub>44</sub>O), ou vitamina D<sub>2</sub>, de origem vegetal, presente em fungos e invertebrados, além de leveduras e cogumelos expostos aos raios solares (Silva, 2007; Dixon & Mason, 2009; Wimalawansa, 2012; Lichtenstein et al., 2013; Alves et al., 2013).

## II. II. FONTES DE VITAMINA D

O grupo de vitaminas D produzido naturalmente é gerado na pele, ativado pela exposição à porção ultravioleta B da luz solar direta, em comprimentos de onda entre 290 - 315 nanômetros (Webb et al., 1998). Localização geográfica, distanciamento da linha do Equador, estação do ano, idade, vestuário, poluição, fototipo do indivíduo e estilo de vida são alguns dos fatores determinantes que podem influenciar e/ou definir os parâmetros de absorção desta vitamina (Osborne & Hutchinson, 2002).

Os níveis presentes de vitamina D em várias fontes naturais de acesso são mostrados na Tabela 1, conforme dados (Pereira & Almeida, 2008; Lichtenstein et al., 2013). A partir dessa linha de acesso, é possível constatar que alimentos como peixes (o salmão e o atum, ricos em vitamina D<sub>3</sub>) ou alimentos enriquecidos com ergocalciferol (a exemplo de leite, pães e cereais que contêm vitamina D<sub>2</sub>) contribuem em pequenas proporções para sustentar os níveis necessários da vitamina no organismo. Contudo, mesmo as melhores contribuições conjuntas não são suficientes nessas fontes e um índice satisfatório pode ser alcançado por via da suplementação numa intenção de se manter o estoque/reserva adequado.

**Tabela I** - Níveis de vitamina D (D<sub>2</sub> e D<sub>3</sub>) presentes em várias fontes naturais

Produto	Forma	Concentração (UI)
Óleo de fígado de bacalhau	D3	400-1360 UI /1 colher
Cogumelos shitake frescos	D2	100UI/100 g
Cogumelos shitake secos	D2	1600 UI/100 g
Salmão fresco selvagem	D3	600-1000 UI /100 g
Salmão fresco criado em cativeiro	D3, D2	100 -250 UI/ 100 g
Salmão enlatado	D3	300-600 UI/ 100 g
Sardinha, cavala e atum em lata	D3	236-300 UI/90-100 g
Produtos lácteos e cereais fortificados	D2	40-100 UI/250 mL, 30 g
Gema de ovo	D3, D2	20 UI/ unidade

Fonte: Lichtenstein et al., 2013; Pereira e Almeida, 2008.

## II. III. ESTRUTURA DE VITAMINA D

Cinco esteroides pertencem ao grupo da vitamina D, a saber, vitaminas D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub> e D<sub>5</sub>. Os principais papéis orgânicos são desempenhados por dois deles: a vitamina D<sub>2</sub> (Ergocalciferol), apresentada esquematicamente na Figura 1 e a vitamina D<sub>3</sub> (Colecalciferol), representada na Figura 2. Os nomes químicos correspondentes são os seguintes: D<sub>2</sub> - (3p, 5Z, 7E, 22E) -9,10-secoergosta-5,7,10 (19), 22-tetraen-3-ol) e D<sub>3</sub> - (cholecalciferol; 9,10-Secocholeasta-5,7,10(19) – trien-3β-ol).

Uma vez que a quantidade de nomes químicos é expressiva, nesta pesquisa são apresentadas as fichas de sinônimos das vitaminas D<sub>2</sub> e D<sub>3</sub>, conforme o “Manual Vitamin D, Structure, Synonyms and Properties” (Milne & Delander, 2008).

**(1S,3Z)-3-[(2E)-2-[(1R,3aR,7aS)-1-[(E,2S,5R)-5,6-dimethylhept-3-en-2-yl]-7a-methyl-2,3,3a,5,6,7-hexahydro-1H-inden-4-ylidene]ethylidene]-4-methylidene-cyclohexan-1-ol.**  
**LMST03010001; Activated ergosterol; D-Arthin; Bucod; Calciferol; Calciferolum; Calciferon 2; Condocaps; Condol; Crystallina; Cyclohexanol, 4-methylene-3-(2-(tetrahydro-7a-methyl-1-; Daral; Davitamon D; Davitin; De-rat concentrate; Decaps; Dee-Roual; Dee-Ronal; Dee-Osterol; Dee-Ron; Deltalin; Deratol; Detalup; Diactol; Divit urto; Doral; Drisdol; EINECS 200-014-9; Ergocalciferol; Ergocalciferolo; DivK1c\_000805; Ergocalciferolum; Ergorone; Ertron; Fortodyl; Geltabs; Geltabs Vitamin D; Haliver; HI-Deratol; HSDB 819; Hyperkil; Infron; Irradiated ergosta-5,7,22-trien-3β-ol; KBioGR\_001169; KBioSS\_001291; KBio1\_000805; KBio2\_001291; Metadee; Mina D2; Mulsiferol; Mykostin; NCGC00016213-01; Novovitamin-D; NSC 62792; Oleovitamin D2; Ostelin; Radiostol; Radsterin; Rodine C; Rodinec; 9,10-Secoergosta-5,7,10(19),22-tetraen-3-ol; 9,10-Seco(5Z,7E,22E)-5,7,10(19),22-ergostatetraen-3-ol**

Figura 1 - Sinônima das vitaminas D<sub>2</sub>

Fonte: Milne et al., 2008.

(1S,3Z)-3-[(2E)-2-[(1R,3aR,7aS)-7a-methyl-1-[(2R)-6-methylheptan-2-yl]-2,3,3a,5,6,7-hexahydro-1H-inden-4-ylidene]ethylidene]-4-methylidene-cyclohexan-1-ol. 7-Dehydrocholesterol, irradiated; 7-Dehydrocholesterol, activated; 9,10-Secocholesta-5,7,10(19)-trien-3b-ol; 9,10-secocholesta-5Z,7E,10(19)-trien-3S-ol; 9,10-Seco-5Z,7E,10(19)-cholestatrien-3-ol; 9,10-Secocholesta-5Z,7E,10(19)-trien-3b-ol; Activated 7-dehydrocholesterol; Activated ergosterol; Arachitol; Calciol; CC; CCRIS 5813, 6286; CHEBI:28940; Cholecalciferol; Cholecalciferol, D<sub>3</sub>; Cholecalciferolum; Colecalciferol; Colecalciferolo; Colecalciferolum; Colecalcipherol; D<sub>3</sub>-Vigantol; D<sub>3</sub>-Vicotrat; Delsterol; Deparal; Duphafra D<sub>3</sub> 1000;

Figura 2 - Sinônima das vitaminas D<sub>3</sub>

Fonte: Milne et al., 2008.

Como já mencionado, a vitamina D - em particular D<sub>3</sub> - possui o colesterol como sua origem estrutural, que perde dois hidrogênios e isso conduz à formação de uma ligação dupla, conforme Figura 3:

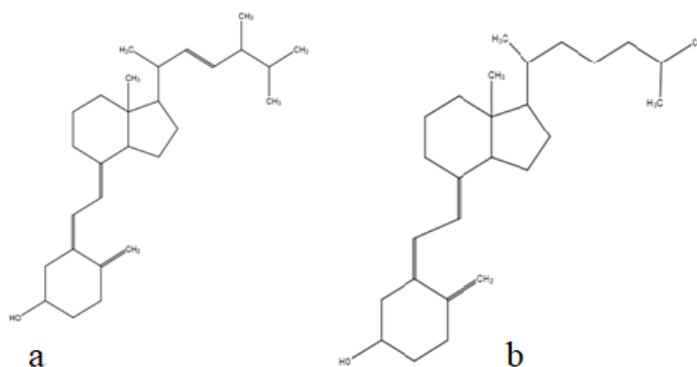


Figura 3 - Representação estrutural das vitaminas D<sub>2</sub> (a) e D<sub>3</sub> (b)

Fonte: Toan et al., 1976; Hull et al., 1976.

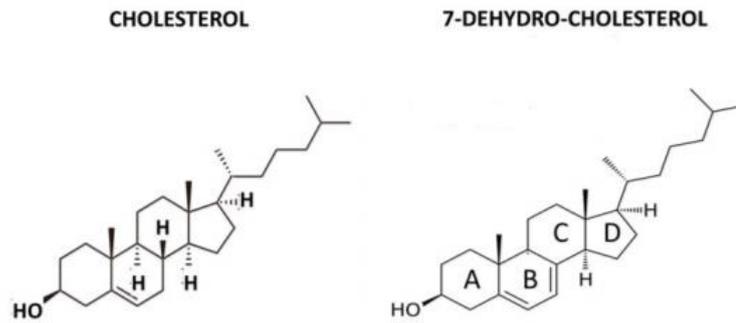


Figura 4 - Transformação do colesterol para 7-dehydro-colesterol

Fonte: Mazzaferro e Pasquali, 2016, modificado 2017.

Na próxima etapa, o anel B do 7-dehydro-colesterol formado fica aberto e dá lugar para a pré-vitamina D<sub>3</sub> e, logo, para a vitamina D<sub>3</sub> propriamente dita (Figura 5):

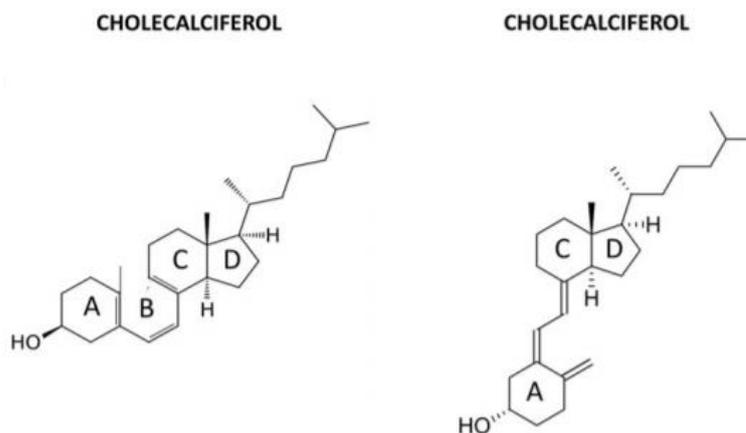


Figura 5 - Abertura do anel B e a formação da vitamina D<sub>3</sub>

Fonte: Mazzaferro e Pasquali, 2016, modificado 2017.

A transformação posterior da vitamina D<sub>3</sub> inclui a introdução de grupos hidroxila na posição 25 e logo na posição 1, conforme esquema representado na Figura 5. Após esta hidroxilação, os metabólitos se tornam mais polares e, portanto, mais hidrófilos. Neste processo, participa o receptor nuclear Vitamina D Receptor (VDR).

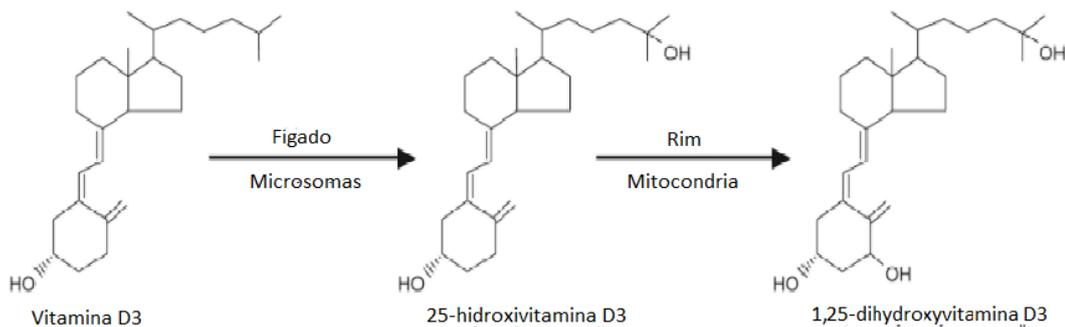


Figura 6 - Formação de metabólitos ativos de vitamina D<sub>3</sub>

Fonte: Feldman et al., 2011.

As fórmulas estruturais das vitaminas D contêm quatro entidades distintas dentro da molécula: anel A (onde está localizado um único grupo OH), anéis C e D e cadeia lateral. Tanto no estado sólido como na solução, as moléculas são flexíveis e podem existir em muitas conformações à temperatura ambiente. Em particular, os isômeros de cadeia pertencentes ao anel A do ciclohexano são cruciais para a atividade biológica e o mecanismo de ação de todas as vitaminas D (Ford et al., 2006). Semelhante a outras vitaminas do grupo D, as vitaminas D<sub>2</sub> e D<sub>3</sub> existem como uma mistura em equilíbrio dinâmico de conformações de cadeiras  $\alpha$  e  $\beta$  - a primeira, com uma disposição equatorial do grupo hidroxilo e a segunda, com orientação axial (Figura 6). A relação entre elas depende do solvente e da temperatura (Ford et al., 2006; Nessvi et al., 2011; Yeounju et al., 2014). O número de possíveis conformações tridimensionais aumenta devido à possibilidade da livre rotação ao redor da ligação C (6) - C(7) (Mazzaferro & Pasquali, 2016).

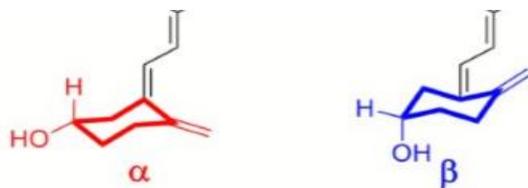


Figura 7 - Duas possíveis conformações do anel A ( $\alpha$  e  $\beta$ )

Fonte: Mazzaferro e Pasquali, 2016.

A vitamina D desempenha funções específicas em toda parte de sua estrutura. Assim, as propriedades químicas - até certo grau - podem ser previstas. A mais importante destas propriedades é a polaridade da ligação OH, que determina a transformação do composto em

forma ativa por meio da reação com o receptor (Mazzaferro & Pasquali, 2016). Isto abre possibilidades da manipulação da molécula, para a substituição do oxigênio por seus análogos do VI grupo da Tabela Periódica.

No que diz respeito à estrutura cristalina, devido sua importância biológica e ampla aplicação nas indústrias de alimentos, drogas e suplementação, a vitamina D<sub>3</sub> é amplamente representada na literatura – inclusive sobre seus aspectos químicos, fotoquímicos e térmicos. Contudo, a estrutura do importante composto próximo, vitamina D<sub>2</sub>, não foi caracterizada de maneira abrangente – apesar de ser conhecida há quase 90 anos e estar intimamente relacionada à primeira.

De acordo com os resultados da difratometria de raios-X a partir de estudos de monocristais, duas formas cristalinas da vitamina D<sub>2</sub> foram relatadas na literatura até a presente data: o polimorfo ortorrômbico com os parâmetros **a** = 21,695Å; **b** = 6,857 Å e **c** = 35,320 Å (Hull et al., 1976) e o polimorfo monoclinico com os parâmetros **a** = 35,600Å; **b** = 7,200 Å; **c** = 20,500 Å e  $\beta = 102,00^\circ$  (Bernal et al., 1940).

A partir dos parâmetros supramencionados, é possível concluir que as células unitárias têm forma de paralelepípedos aplanados e que a última modificação parece ser simplesmente a forma ortorrômbica ligeiramente distorcida - pois o ângulo  $\beta$  é próximo a  $90^\circ$ . Além disso, as duas modificações também mostram uma estreita relação estrutural com a vitamina D<sub>3</sub> (Wang et al., 2016)

Quanto ao arranjo dos cristais, a vitamina D<sub>3</sub> também possui duas formas cristalinas: o polimorfo ortorrômbico com os parâmetros dados como **a** = 19,730Å; **b** = 7,340 Å e **c** = 35,716 Å. Este composto cristalino existe na forma de um pseudo-homodímero e compreende um complexo 1:1 de cadeiras  $\alpha$  e  $\beta$  e, em estudos estruturais recentes, a célula hexagonal foi proposta com os parâmetros dados como **a** = **b** = 28,280Å e **c** = 5,932Å. A análise dos dados da estrutura cristalina permitiu sugerir que este polimorfo contém exclusivamente a conformação de  $\alpha$ -cadeira que é muito mais propensa a participar nos processos bioquímicos.

## II. IV. CARACTERÍSTICAS BIOQUÍMICAS

Há uma vasta literatura sobre as características bioquímicas das vitaminas D, especialmente sobre biologia molecular de mecanismos de síntese, transformações e ação local, resumidos na obra de Feldman (Feldman et al., 2011). Para os interesses objetivados

nesta pesquisa, é suficiente mencionar que a vitamina D possui mais de 900 genes, o que corresponde a 3% do genoma humano (Castro, 2011). Os receptores da vitamina D estão presentes em praticamente todos os tecidos e células (Burtis et al., 2006), em especial aquelas oriundas do epitélio intestinal e mamário, hipófise, pâncreas, túbulos renais, glândulas paratireoides, tecidos do sistema reprodutivo, osteoblastos esqueléticos, queratinócitos e células do sistema imunológico.

A maior concentração de receptores é distribuída entre intestino, rins, ossos e glândulas paratireoides. As enzimas metabolizadoras de vitamina D (CYP24A1, CYP27B1 e CYP24) também exercem a sua produção e degradação (Schwartz et al., 2004; Lucock et al., 2015;).

No intestino, rim, ossos e glândulas paratireoides, a vitamina D tem participação ativa na homeostase do cálcio na formação/remodelação óssea. A manutenção de sua concentração plasmática ocorre pela garantia de mineralização e crescimento ósseo saudável. Receptores desse hormônio (VDR) podem ser encontrados em quase todos os tecidos do organismo e em outras ações não relacionadas ao metabolismo mineral. Bertolini e Tzanno-Martins (Bertolini D. & Tzanno-Martins, 2000) afirmam que a vitamina D apresenta efeitos imunomoduladores que podem ser observados nos linfócitos e nos macrófagos na produção e ação das citocinas (Barral et al., 2007).

## II. V. SUPLEMENTAÇÃO DA VITAMINA D.

Feita exceção às latitudes norte, a maior parcela dos indivíduos obtém a vitamina D mediante a exposição à luz solar em uma parcela significativamente superior à obtida com a alimentação. Os suplementos de vitamina D são úteis para indivíduos privados cronicamente da luz solar. Na Inglaterra, foi estabelecida a Referência de Ingestão Nutritiva (RIN), aplicável àquelas pessoas com maior risco de deficiência – caso, por exemplo, de recém-nascidos, que recebem 8µg /dia, reduzidos posteriormente para 7µg/dia. O leite materno não assegura o fornecimento da quantidade adequada desta vitamina, contudo, o leite em pó contém concentração suficiente às exigências nutricionais dos recém-nascidos – entretanto, nesta situação prevalece o aleitamento materno, dados os benefícios global adicionais amplamente conhecidos. A partir dos 4 a 6 meses de idade, especialmente nos países nórdicos, breves exposições à luz solar são realizadas no decorrer da primavera, do verão e do outono e,

cumulativamente, garantem durante o inverno o atendimento às exigências de vitamina D pelo organismo. Não é necessária a exposição nas horas mais quentes do dia, tampouco a exposição direta ao sol (Barral et al., 2007).

O objetivo da suplementação é a correção de fatores ambientais que impedem a exposição do corpo à radiação ultravioleta (UVB) e não a correção motivada por necessidades nutricionais (Vieth, 1999; Calvo et al., 2004). Nos Estados Unidos e Canadá, a quantidade diária recomendada é de 600 UI/dia para indivíduos entre 1 - 70 anos de idade e bebês têm recomendação diária de 400UI. (Watson, 2013).

As primeiras recomendações sobre a importância da vitamina D foram feitas com prescrições de ingestão de óleos de fígado de bacalhau e de atum, para prevenir o raquitismo. Estes óleos contêm duas vitaminas lipossolúveis, respectivamente D e A (Alves et al., 2013; Jenab et al., 2010). Atualmente, a fortificação de alimentos com vitamina D é orientada e realizada especialmente para o benefício de mulheres, idosos, obesos, crianças e lactentes (Marques et al., 2010; Meana-Paneda; Fernández-Ramos, 2011; Anic et al., 2014; Martinez-Alonso et al., 2014).

A indicação de suplementação da vitamina D tem aumentado expressivamente, em resposta a resultados de estudos comparativos de níveis da vitamina D no plasma. A comunidade médica está atualizando as recomendações para o uso da vitamina D, principalmente em razão do consenso relacionado à idade, aos hábitos e às preferências dos indivíduos, adaptando a uma melhor personalização. Independentemente da condição de classe ou de seu desenvolvimento, hábitos como a não exposição solar, o uso de barreiras físicas ou químicas (filtro solar), a pigmentação da pele (melanina) e a atividade profissional noturna são alguns dos fatores que tendenciam de maneira expressiva baixos níveis da vitamina D e ampliam os riscos de complicações orgânicas (Bouillon, 2017).

## II. VI. ANÁLISE COMPARATIVA DAS DIRETRIZES NUTRICIONAIS PARA A VITAMINA D

A Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD) recomenda a reposição oral de vitamina D com base em níveis individuais da vitamina, para o que é fundamental o acompanhamento médico. A entidade incentiva ainda a exposição direta de áreas que são usualmente cobertas no cotidiano, como pernas, costas, barriga ou ainda palmas e o plantar. O

período de recomendação é entre 5-10 minutos diários, evitando, contudo, áreas cronicamente expostas ao sol (Diretoria da Sociedade Brasileira de Dermatologia, 2017).

A absorção da vitamina D é prejudicada por doenças que ocasionam alterações do fluxo biliar, tais como colestase, litogênese, diminuição da circulação entero-hepática de sais biliares, desconjugação dos sais biliares por aumento da flora anaeróbica (cirrose biliar primária, doença do íleo terminal, alça cega), doenças disabsortivas (doença celíaca, de Crohn e a síndrome do intestino curto) e gastrectomias por alteração da motilidade e absorção (Barral et al., 2007).

## II. VII. PROPRIEDADES DO ENXOFRE, SELÊNIO E TELÚRIO

### II. VII. I. Calcogênios

A atividade *redox* ou as reações de redução-oxidação (oxirredução) de calcogênios pesados (a exemplo do enxofre, selênio e do telúrio), são foco de interesse biológico e médico nas últimas três décadas. Ao grupo dos calcogênios pesados pertencem o enxofre, selênio e telúrio, elementos do 6º grupo da tabela periódica. Em particular, tióis e selenoproteínas desempenham um papel importante na eliminação do excesso de oxidantes e radicais livres, quanto menos radicais livres menores os riscos de câncer, aterosclerose e outras doenças relacionadas ao estresse oxidativo (Kimani et al., 2013). A seguir, serão consideradas propriedades bioativas desses elementos individualmente.

### II.VII. II. Enxofre

O enxofre pertence ao grupo 16 da Tabela Periódica (antigo subgrupo do grupo VI). Seu número atômico é 16, o símbolo S. Enxofre é um elemento essencial para organismo humano, devido as suas propriedades químicas e caráter estrutural de seus compostos. As investigações por raios-X sugerem que o enxofre sob forma cristalina é composto por anéis de oito átomos, cada um deles entrelaçado a outros anéis, conferindo o padrão normal observado através desse tipo de imagem: o enxofre amorfo parece possuir uma estrutura helicoidal, com oito átomos por espiral. A Tabela 2, a seguir, mostra mais algumas propriedades do enxofre, sob as formas  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$ .

**Tabela II** - Propriedades do enxofre sob as formas alfa, beta e gama

Propriedades	Alfa	Beta	Gama
Cor	Amarela	Amarela pálida	Amarela pálida
Forma cristalina	Ortorrômbica	Monoclínica	Amorfa
Densidade (g/cm <sup>3</sup> )	2,07	1,96	2,19
Ponto de fusão (°C)	112,8	118,75-120,4	106,8
Ponto de ebulição (°C)	446,6	446,6	446,6

Fonte: Albuquerque, 2005.

Este elemento faz parte de um grande leque de biomoléculas. Possui seis estados de oxidação, dos quais o mais importante é o estado -2, o íon sulfato  $\text{SO}_4^{2-}$  (Greenwood et al., 1997). Como regra, não é absorvido do trato gastrointestinal e não participa no metabolismo. Ao contrário, os íons sulfeto  $\text{S}^{2-}$  e hidrossulfeto HS têm características parecidas aos íons peróxido  $\text{O}^{2-}$  e hidroxiperóxido HS. Porém, isto se mostra apenas propriedades redutoras. Na forma de sulfeto, o enxofre está presente nos aminoácidos cisteína, cistina e metionina, que são os principais carregadores deste elemento no plasma. As pontes -S-S- estão presentes nos polipeptídios bioativos como glutatona, enzimas, cofatores e outros compostos-chave. Na forma de cisteína, pode ser considerado como um biomarcador de estresse oxidativo e igualmente atua como ligante na estrutura das mais variadas metaloproteínas. Todos estes compostos participam no ciclo geobioquímico do enxofre e, desse modo, influenciam até as condições climáticas da Terra (Steudel, 2003). O enxofre exerce papel fundamental para a vida, atuando na regulação da glicose e no transporte de minerais – o que indiretamente o torna um potencializador da ação das vitaminas. A carência do elemento pode resultar em problemas diversos em unhas, cabelos, ossos e pele.

Alguns alimentos possuem alta disposição de enxofre, a exemplo da couve, do espinafre, da cebola, das castanhas, do feijão e das lentilhas. Também pode ser encontrado de modo livre ou em pedras, forma que principalmente se apresenta nas crateras vulcânicas. Junto a outros elementos, uma vez oxidados por ação natural ou bacteriana, o enxofre é liberado com abundância como sais altamente solúveis (Huxtable, 1986).

O enxofre desenvolve íntima relação com organismos vivos terrestres, possui oito valências e estados de oxidação, que vão de +5 a -3 (Holland, 1974). O elemento integra o grupo dos sete elementos mais abundantes presentes nos tecidos de vertebrados superiores, sendo o sétimo mais importante entre eles. Sobre a abundância de oferta, é o nono elemento mais disponível na Terra. Como referência de sua presença, em um indivíduo do sexo masculino de 70 quilos, a estimativa presença média de enxofre é de 4,4 mmol (140 g) (Forbes, 1996).

O enxofre é utilizado pelo homem desde o período pré-histórico, principalmente na inalação de vapores com finalidades xamânicas ou terapêuticas. Esse uso pode ser encontrado em registros das medicinas tradicionais chinesa e indiana, dentre outras culturas. Atualmente é reconhecida a sua importância para a saúde dos tecidos humanos. Em temperatura ambiente, se apresenta sólido (Forbes, 1996).

A alotropia deste elemento é formada pela expressão das moléculas S<sub>2</sub>, S<sub>4</sub>, S<sub>6</sub> e S<sub>8</sub>, que são variações de números de átomos que geram substâncias distintas. Em contato com a água, o dióxido gera o ácido sulfuroso e a oxidação leva à formação do trióxido de enxofre. Assume-se que o enxofre se envolva em funções ligadas ao crescimento na vida animal pós-natal (Pohlandt, 1974). O enxofre é utilizado na prevenção ou no controle de pragas há vários anos, principalmente em condições de campos agrícolas.

### II.VII.III. Selênio

O selênio pertence ao grupo 16 da Tabela Periódica (antigo subgrupo do grupo VI). Número atômico 34, símbolo Se. As principais características deste calcogênio pesado estão resumidas na Tabela 3.

**Tabela III** - Propriedades do selênio

Propriedades	Alfa	Beta	Forma Vítreo
Cor	Cinza	Vermelha	Preta
Forma cristalina	Hexagonal	Monoclínica	Amorfa
Densidade (g/cm <sup>3</sup> )	4,19	4,39	4,29
Ponto de fusão (°C)	685	685	685
Ponto de ebulição (°C)	444,6	444,6	444,6

Fonte: Greenwood et al., 1997.

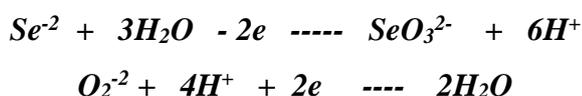
O selênio é um elemento essencial para a saúde humana. Devido suas propriedades *redox* e caráter estrutural, faz parte dos compostos chaves no organismo humano. Na alimentação, a maior parte do selênio é encontrada na castanha-do-pará e menores quantidades podem ser identificadas em alimentos como massas, cereais, arroz, mariscos, fígado, rins e carne em geral. A sua concentração em plantas depende dos teores do elemento no solo (Ihnat, 1989). Possui seis estados de oxidação, dos quais os mais importantes são -2 (selenetos) e +3 (selenitos). Na forma de seleneto, o selênio está presente nos aminoácidos selenocisteína, selenoproteína e selenometionina - principais carregadores deste elemento no

plasma. O íon selenato  $\text{SeO}_4^{2-}$ , representante do estado de oxidação +6, se comporta como o íon sulfato e é facilmente absorvido via gastrointestinal, mas não participa no metabolismo (Greenwood et al., 1997).

Este mineral é o componente ativo de mais de 25 selenoproteínas, divididas em grupos como a glutathione peroxidase, a iodotironina deiodinase e a tioredoxina redutase, além de outras selenoproteínas, sendo os diferentes tipos caracterizados por letras alfabéticas. A função antioxidante do selênio é devida à proteína glutathione peroxidase com massa molecular cerca de 76 000 – 92 000 Da. No centro ativo está presente 1 mol de selenocisteína - que protege as células e seus lipídios, em primeiro lugar, contra o dano de radicais livres, de  $\text{H}_2\text{O}_2$ , da ação de peróxidos orgânicos e dos hidroxiradicais livres. Nesta reação, o seleneto se oxida até se tornar selenito:



E o peróxido (ou radical livre  $\text{O}_2^{-2}$ ) fica destruído:



A maior atividade da enzima pode ser observada no fígado, nos eritrócitos, no músculo cardíaco, nos pulmões e nos rins (Handy et al., 2009). Na literatura, existem dados sobre os efeitos positivos da introdução do selênio diretamente nas moléculas bioativas. O representante mais característico é o composto (2-phenyl-1,2-benzoselenazol-3-one) que inativa peróxidos e peroxinitritos por mecanismo diferente com a participação da glutathione, porém, a solubilidade é baixa em meio aquoso, cuja ação como antioxidante e remédio anti-inflamatório foram comprovadas nos experimentos clínicos (Tiekink, 2012).

Além disso, o selênio incorporado em compostos bioativos naturais pode atuar como um radiosensibilizador efetivo para aumentar a eficácia anticancerígena através da indução de apoptose celular no câncer (Xie et al., 2014). O déficit de selênio leva à duas doenças endêmicas bem conhecidas: a doença de Kershan, especialmente comum na China e a doença de Kashin-Beck, de ocorrência frequente na Sibéria.

O selênio em níveis reduzidos possui concentrações de enzima oxidante glutathione peroxidase, tendo como resultado a suscetibilidade das células e de danos oxidativos ao organismo, induzidos por radicais livres (Scieszka, 1997). Resultados sugerem que a

deficiência de selênio é um indicador no desenvolvimento de tumores. Porém, em dados epidemiológicos, foi relatado que o selênio faz interações com as vitaminas A e E - numa inibição no desenvolvimento de tumores e no tratamento da AIDS.

A deficiência desse elemento já foi responsável pelo retardamento do crescimento e morte em salmões (Poston et al., 1976; Watanabe et al., 1997), necrose do fígado em ratos e outras espécies (Standman, 1977), diátese exudativa em trutas (Bell et al. 1985; Watanabe et al., 1997) e aves (Standman, 1977; Vidal, 1984), fibrose pancreática em aves domésticas (Underwood 1977; Vidal 1984) e distrofia muscular (doença do músculo branco – *white muscle disease*) em salmões (Poston et al. 1976; Watanabe et al., 1997), cordeiros e bezerras (Eisler, 2000).

Existe entre pesquisadores e especialistas em toxicologia a concordância de que todo alimento vindo do meio aquífero/marinho pode conter efeitos tóxicos por bioacumulação (Hodson, 1988). Este processo seria resultante da ação metabólica do selênio nos animais que o ingerem, contudo, haveria diferença existente no metabolismo de forma direta ou indireta do selênio conforme o meio em que se encontra. A carga de efeitos tóxicos do selênio via cadeia alimentar é de sequencial transferência (Hilton, 1983).

Foram significativas as descobertas sobre os efeitos tóxicos do selênio entre os anos de 1930-1940. Na sequência, nas décadas de 1980 e 1990 foi dada atenção especial aos organismos de origem marinha como fonte alimentar do homem (Ohlendorf, 1999). Porém, todos os estudos reforçam a importância do selênio e que sua biodisponibilidade pode favorecer a saúde humana, se bem verificada a cadeia alimentar (Hilton, 1983; Lemly, 1997).

Atualmente, a dose diária recomendada de selênio é de 55 µg/dia para homens e mulheres, ambos adultos e saudáveis. No entanto, existem evidências clínicas de que a ingestão em doses superiores (200-300 µg/dia) pode ter um papel benéfico na prevenção de alguns tipos de câncer e de doenças cardiovasculares, na melhoria da resposta imunológica, como neuroprotetor e na fertilidade. O selênio desempenha um papel importante na fertilidade masculina.

A descoberta do selênio ocorreu em 1817 pelo químico sueco Jacob Berzélius. Em 1957, foi demonstrado que a suplementação de selênio evitava a necrose hepática em ratos submetidos à dieta deficiente em vitaminas. Foi dessa forma, feito o reconhecimento do selênio como mineral fundamental para o metabolismo dos mamíferos (Schwarz, 1957).

Há significativo interesse de pesquisa no selênio, em razão do seu benefício no organismo provavelmente derivado de suas propriedades antioxidantes, antibacterianas,

antivirais e ainda anticancerígenas, verificando-se um grande potencial preventivo e terapêutico. Nos anos 70 foram feitas tentativas de substituição do átomo de oxigênio por um átomo de selênio, quando Back e Barton (Back e Barton et al., 1975) descreveram pela primeira vez a síntese e o isolamento de duas seleno-cetona. Atualmente, a modelagem molecular é uma forma atrativa capaz de desenhar novos compostos biologicamente ativos utilizando o selênio, o enxofre e o telúrio, além do oxigênio (Naithani, 2008).

As fontes ricas em selênio incluem castanha-do-pará, frutos do mar, fígado, rins e outras carnes. O conteúdo de selênio em grão depende, primariamente, do conteúdo de selênio no solo em que crescem os grãos (Wolinsky, 1996). A selenometionina é a forma mais encontrada de selênio nos vegetais (Brody, 1994).

Desta forma, o selênio é um elemento químico de fundamental importância para a manutenção da saúde do ser humano, presente em vários processos fisiológicos, principalmente na reprodução, metabolismo dos hormônios tireoidianos, síntese de DNA, proteção contra danos oxidativos e infecção (Cometti, 2011; Ross, 2012).

O valor nutricional dos alimentos tem recebido atenção especial no que se refere a suplementação e a oferta na dieta alimentar dos animais de abate e corte, com intenção de disponibilizar ao homem um alimento enriquecido em determinado mineral. O selênio tem reconhecida importância na saúde humana e faz parte dos nutrientes ofertados a aves de abate (Viaro, 2001; Scieszka, 1997).

Em geral, os vegetais são os responsáveis pela entrada de selênio na cadeia alimentar - tanto para o ser humano quanto para os animais, o que influencia a concentração de selênio do organismo humano.

#### II.VII. IV. Telúrio

O telúrio pertence ao grupo 16 da Tabela Periódica (antigo subgrupo do grupo VI). Seu número atômico é 52, o símbolo Te. As principais características do elemento estão resumidas na Tabela 4.

**Tabela IV** - Propriedades do telúrio

<b>Propriedades</b>	
Cor	Branco prateado
Forma cristalina	Hexagonal
Densidade (g/cm <sup>3</sup> )	6,25
Ponto de ebulição (°C)	990
Ponto de fusão (°C)	452

Fonte: Greenwood et al., 1997.

Telúrio não é considerado um elemento essencial para organismo humano. Neste elemento, as propriedades metálicas são mais evidenciadas, conforme as regras decorrentes da Lei Periódica. Dos quatro estados de oxidação, o mais característico é 4+, cujo representante é dióxido  $\text{TeO}_2$  (Greenwood et al., 1997).

As propriedades farmacológicas do telúrio estão relacionadas com o efeito bactericida do telurito de potássio  $\text{K}_2\text{TeO}_3$ , que é conhecido há um século. Ainda nos experimentos de Alexander Fleming com penicilina foi mostrado que os compostos de telúrio agiriam contra as bactérias insensíveis a este antibiótico. Apesar dos resultados promissores obtidos no começo, as investigações foram retomadas apenas muitos anos depois. À diferença do selênio, na glutathione peroxidase, o telúrio não é capaz de reagir com  $\text{H}_2\text{O}_2$  e, portanto, não desempenha proteção antioxidativa (Tiekink, 2012).

De grande importância no polo industrial de componentes eletrônicos, o telúrio é utilizado também na fabricação de liga metálica e na produção da borracha, vidros e aço (Fairhill, 1969). A intoxicação laboral por telúrio pode ocorrer, porém não é comum. Cefaleia, náuseas, sonolência, arritmia cardíaca e urina/suor com odor característico de alho são alguns dos sintomas de possível intoxicação (Müller et al., 1989; Taylor, 1996).

É importante levar em conta a possibilidade de efeitos tóxicos, tendo como resultado o surgimento de um processo degenerativo no sistema cardiovascular - em que paralelamente são produzidas múltiplas neuropatias periféricas. No caso do telúrio, tais efeitos são mais pronunciados do que nos outros calcogênios. Assim, a substituição do enxofre no radical hidrossulfeto (-SH) pelo telúrio pode bloquear a síntese de colesterol nas células especializadas (Lange, 1966).

O grupo das glutathionas é formado por selênio e/ou telúrio sendo de igual interesse em estudos e pesquisas por sua forma estrutural semelhantes, na expectativa de resultados favoráveis ao organismo. O selênio, por ser antioxidante natural, expressa a defesa contra radicais livres.

O agrupamento de funções e de efeitos da glutathione e dos aminoácidos de enxofre é um assunto de pauta entre os estudiosos da química e da bioquímica, por sua grande facilidade de mobilização de elétrons na atividade bioquímica nas células. A sua forma reduzida pode ser facilmente transformada em derivado oxidado, o tiol na forma reduzida e o dissulfureto no oxidado (Reed et al., 2008).

O ensaio computacional, ou modelagem molecular, quantifica as propriedades numa estrutura conhecida. Conforme o lançamento de possibilidades químicas no encaixe e simulação, esse tipo de ensaio constrói possibilidades interdisciplinares e habilita estudos e produção de fórmulas de fármacos, tendo por base uma estrutura pré-determinada (Irwin et al., 2002). A ciência computacional trouxe um avanço para todas as ciências: a confiabilidade nos dados, a redução de custos e do tempo de execução nos arranjos moleculares favorecem descobertas em tempo mínimo.

Portanto, é possível afirmar que enxofre, selênio e telúrio - são de grande importância para funções metabólicas e bioquímicas e podem inibir/prevenir doenças crônicas e degenerativas. Logo, parece viável a intenção de agregar/modelar tais átomos em moléculas existentes na natureza que tenham semelhanças químicas. Assim sendo, seriam somadas as peculiaridades individuais de cada elemento aos efeitos farmacológicos, oportunizando a garantia de melhores resultados clínicos.

## II.VIII. CALCOGÊNIOS PESADOS COMO CONSTITUINTES VIRTUAIS NAS MOLÉCULAS BIOATIVAS

Até a presente data, praticamente nada é conhecido sobre a vitamina D no grupo Ch-H em que os análogos de oxigênio (Ch = enxofre, selênio e telúrio) substituam esse elemento no grupo hidroxilo clássico. Porém, nos últimos anos, no Laboratório de Metabolismo Mineral da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS) foram realizadas pesquisas teóricas dedicadas à virtual introdução dos íons isovalentes nas moléculas bioativas.

A modelagem comparativa de cisteína e selenocisteína permitiu mostrar que as distâncias e ângulos de valência do esqueleto molecular dos dois aminoácidos são bem semelhantes, à exceção de ligações-chaves C (3) – Se e SH, as quais aumentam na selenocisteína em comparação com a cisteína contendo enxofre. Assim foi mostrado que as diferenças entre o grupo tiol e selenol repercutem nas propriedades catalíticas dos dois aminoácidos (Nascimento; Melnikov; Zanoni, 2011).

A mesma metodologia foi usada no estudo de telurometionina e dos aminoácidos isotéricos metoxina, metionina e selenometionina. Foi estabelecido que, apesar da semelhança de estruturas dos quatro compostos, as ligações C-O, C-S, C-Se e C-Te mudam de modo diretamente proporcional aos raios iônicos de O, S, Se e Te, permitindo certas previsões no que diz respeito às propriedades químicas (Nascimento; Melnikov; Zanoni, 2011).

A substituição virtual do enxofre por selênio e por telúrio na molécula do ácido djencólico, de origem vegetal, mostrou que ambos os derivados contêm blocos rígidos constituídos por dois átomos de calcogênios ligados através o grupo metileno. Apesar das distâncias interatômicas serem similares, o número e a geometria de conformes são diferentes devido à possibilidade de rotação ao redor dos quatro átomos de carbono (Nascimento; Melnikov; Zanoni, 2011).

Pesquisas usando modelagem estrutural permitiram, em particular, o estudo de glutationas contendo selênio e telúrio. Foi confirmado que nestes tripeptídeos substituídos quanto na forma reduzida quanto na oxidada, as distâncias Ch-Ch entre calcogênios são praticamente independentes da parte orgânica das glutationas, mantendo valores similares a selenetos e teluretos simples. Confirmou-se que as distâncias Ch-Ch são essencialmente independentes dos substituintes na maior parte dos compostos comparando com calcogênios elementares e a glutatona oxidada (Nascimento; Melnikov; Zanoni, 2011).

Contudo, os calcogênios não são os únicos elementos que podem atuar como substituintes: em estudo realizado para modelar as estruturas do adenosintrifosfato foi observado que, em princípio, é possível substituir o fósforo da cadeia lateral com seus análogos do V grupo da Tabela Periódica (arsênio, antimônio e vanádio). Nos primeiros dois casos as estruturas resultaram semelhantes, indicando a possibilidade da existência de tais compostos na natureza. Porém, no caso do arranjo estrutural de adenosinvanadato, o modelo não se mostrou suficientemente estável para resistir aos processos hidrolíticos no meio aquoso (Nascimento; Melnikov; Zanoni, 2011).

### III. MODELAGEM MOLECULAR

Já no início da década passada, as investigações voltadas para a compreensão da estrutura e para o esclarecimento das funções de macromoléculas biológicas ganhavam destaque no campo da modelagem (Karplus & McCammon, 2002). A maior atenção das pesquisas em métodos computacionais se focalizou no estudo das moléculas com atividade biológica ou tecnologicamente relevantes, de difícil obtenção experimental ou que simplesmente nunca houvera sido obtida.

Conforme a definição da União Internacional de Química Pura e Aplicada (IUPAC), a modelagem molecular é a investigação das estruturas e das propriedades moleculares utilizando a química, bioquímica e física computacional aliadas a técnicas de visualização

gráfica, que fornece uma visualização tridimensional sob um dado conjunto de circunstâncias como temperatura, pressão, vácuo ou meio líquido (Sant'Anna, 2009). Em outras palavras, a modelagem molecular pode ser definida como o emprego de métodos teóricos e técnicas computacionais para simulação do comportamento e/ou construção de modelos moleculares. O interesse geral é a correlação de modo estreito das propriedades físico-químicas do composto (estabilidade, reatividade e propriedades eletrônicas) com o arranjo da estrutura molecular. Para tanto, existem algoritmos desenvolvidos com o intuito de realizar os cálculos de uma estrutura molecular bem específica, de um item químico bem definido. Logo, os resultados fornecidos através da modelagem podem ser comparados com os dados cristalográficos disponíveis em bancos de dados - o que permite avaliar sua confiabilidade (Hinchliffe, 2008).

No método de modelagem molecular, os cálculos feitos para obter a energia potencial dos sistemas moleculares são realizados em função das coordenadas de seus núcleos atômicos, negligenciando o tratamento explícito dos elétrons. No vácuo, os cálculos fornecem as conformações subjacentes, sem o acompanhamento da interação com qualquer solvente e também de maneira livre de outras interações externas. Entretanto, devido aos mais variados graus de liberdade de uma molécula, nenhuma rotina de pesquisa conformacional garante que todos os conformémeros foram encontrados (Young, 2001).

Os cálculos são realizados a partir da escolha de um campo de força adequado, que possua os parâmetros para todos os átomos selecionados. Ao escolher o campo de força adequado, inicia-se a otimização da molécula. Na Figura 8 são mostrados os três passos que devem ser realizados para levar a cabo este processo: o primeiro passo é escolher um objeto, ou seja, uma molécula (real ou virtual) e desenhar na tela do computador o que é costumeiramente chamado de fórmula estrutural, mostrando todas as ligações existentes conforme valências e números de coordenação. O segundo passo é selecionar o campo da força (*force field*), que pode ser descrito como um banco de dados que contém o conjunto de parâmetros eletrônicos e físico-químicos para os compostos com a estrutura previamente determinada através de métodos instrumentais (difratometria de raios X, ressonância magnética nuclear, espectroscopia eletrônica e outros).

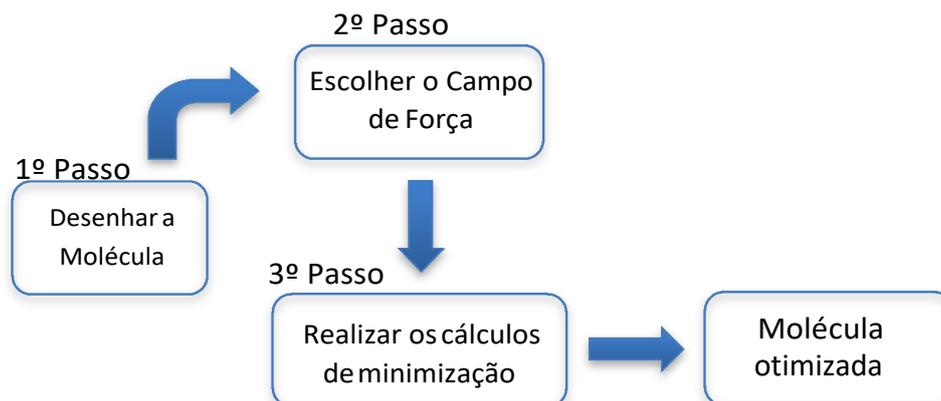


Figura 8 - Os três passos que devem ser realizados para a otimização de uma molécula

Fonte: Vidal et al., 2015.

Neste trabalho, as estruturas e vitaminas D<sub>2</sub> e D<sub>3</sub> contendo enxofre, selênio ou telúrio foram obtidas utilizando o *software Spartan '14* para Windows, que possui os campos de força SYBYL e MMFF (Merk Molecular Force Field) (Coutinho & Morgon, 2007). Os módulos disponíveis no *Software Spartan'14* executam cálculos de mecânica molecular usando os campos de força MMFF; que permitem realizar aplicações importantes em pesquisas conformacionais - em particular, para moléculas com vários graus de liberdade conformacional. Os cálculos de campo de força, como também são chamados os cálculos da mecânica molecular, consideram as moléculas como um conjunto de átomos que pode ser descrito por forças newtonianas, isto é, uma coleção de partículas unidas por forças harmônicas ou elásticas.

O campo de força MMFF é conhecido por atribuir corretamente a conformação de equilíbrio em uma variedade de moléculas simples mais ou menos simples, para as quais uma série de dados experimentais estão disponíveis nos bancos de dados. Também foi mostrado que este campo de força fornece uma descrição razoável das diferenças de energia conformacional em moléculas orgânicas maiores. Portanto, MMFF foi especificamente parametrizado para reproduzir geometrias e conformações de moléculas orgânicas e biomoléculas. A energia potencial fornecida pelos cálculos da mecânica molecular está expressa em unidades de kJ/mol após o processo chamado de minimização. Como resultado, podem ser obtidos valores de ângulos e distâncias interatômicas que representam as características estruturais da molécula escolhida (Hocquet & Langgard, 1998).

Quando se trata de uma série de moléculas do mesmo tipo estrutural, é possível

que - para uma delas - existam dados experimentais que podem ser obtidos também por via computacional. Caso a coincidência de resultados de ambas as fontes seja boa, a aplicabilidade do método fica estabelecida e o estudo de uma molécula desconhecida pode ser promissório. Neste trabalho, as estruturas de vitamina D clássicas - ou seja, contendo oxigênio - foram usadas como padrões internos.

As fontes mais importantes de ligações interatômicas e ângulos são as mais variadas, sendo base de dados estruturais - dentre as quais a mais completa é a *Inorganic Crystal Structure Database* (ICSD) da *International Union of Crystallography*, que contém as características de mais de oitenta mil compostos orgânicos e inorgânicos. O acesso irrestrito às fichas é propiciado pela CAPES. Os dados experimentais são manipulados por meio do *software Mercury 3.0*, que permite importar todo o conjunto de informações pertinentes, isto é, visualização tridimensional de estruturas, listagem de distâncias interatômicas, ângulos, possibilidades de rotação e outros fatores gerais de interesse. Nos casos das publicações recentes de dados, ainda não catalogados pela mencionada base, costuma-se recorrer diretamente ao acervo da *Acta Crystallographica* e seus derivados.

A seguir, está representada uma série de fotos de tela, ou *print screens*, ilustrando as etapas chaves do processo de modelagem para um conforme com a energia potencial mínima.

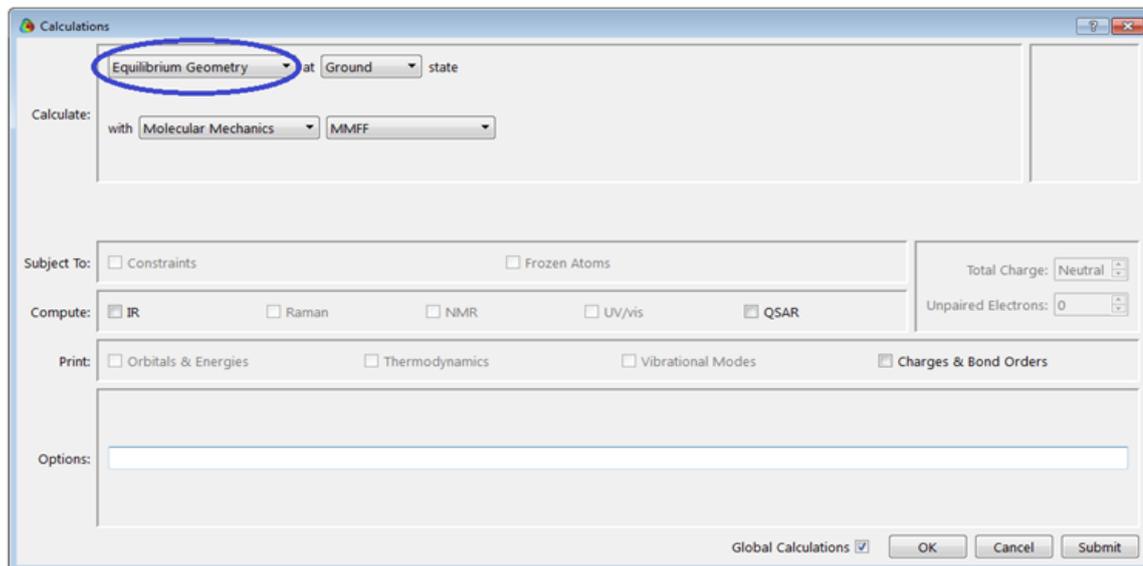


Figura 9 - Escolha da geometria de equilíbrio – início do cálculo de otimização

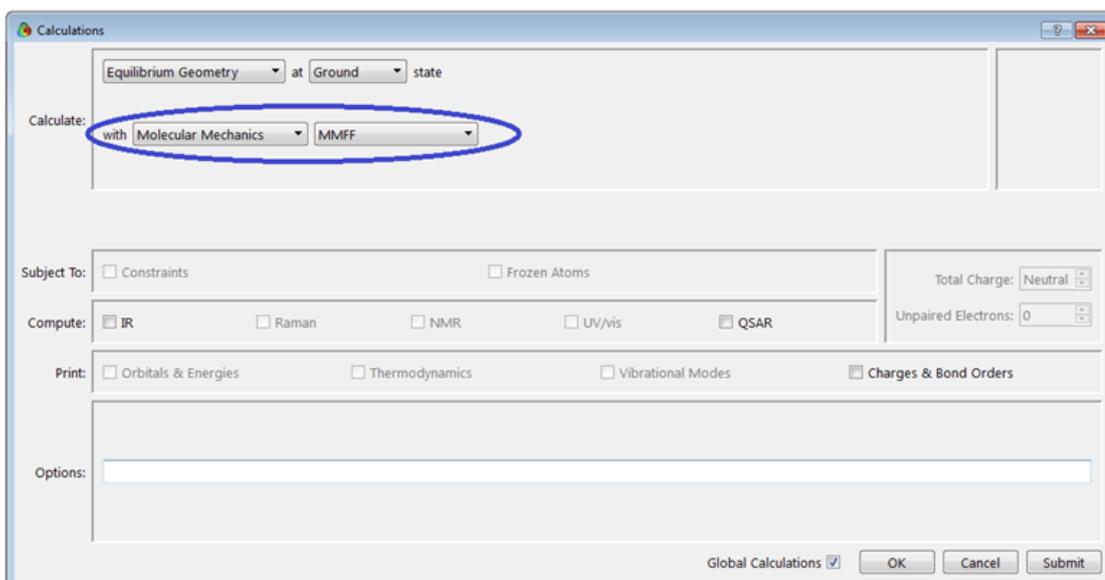
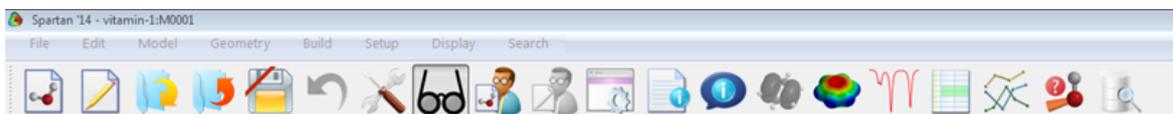


Figura 10 - Escolha de campo de força e do método computacional

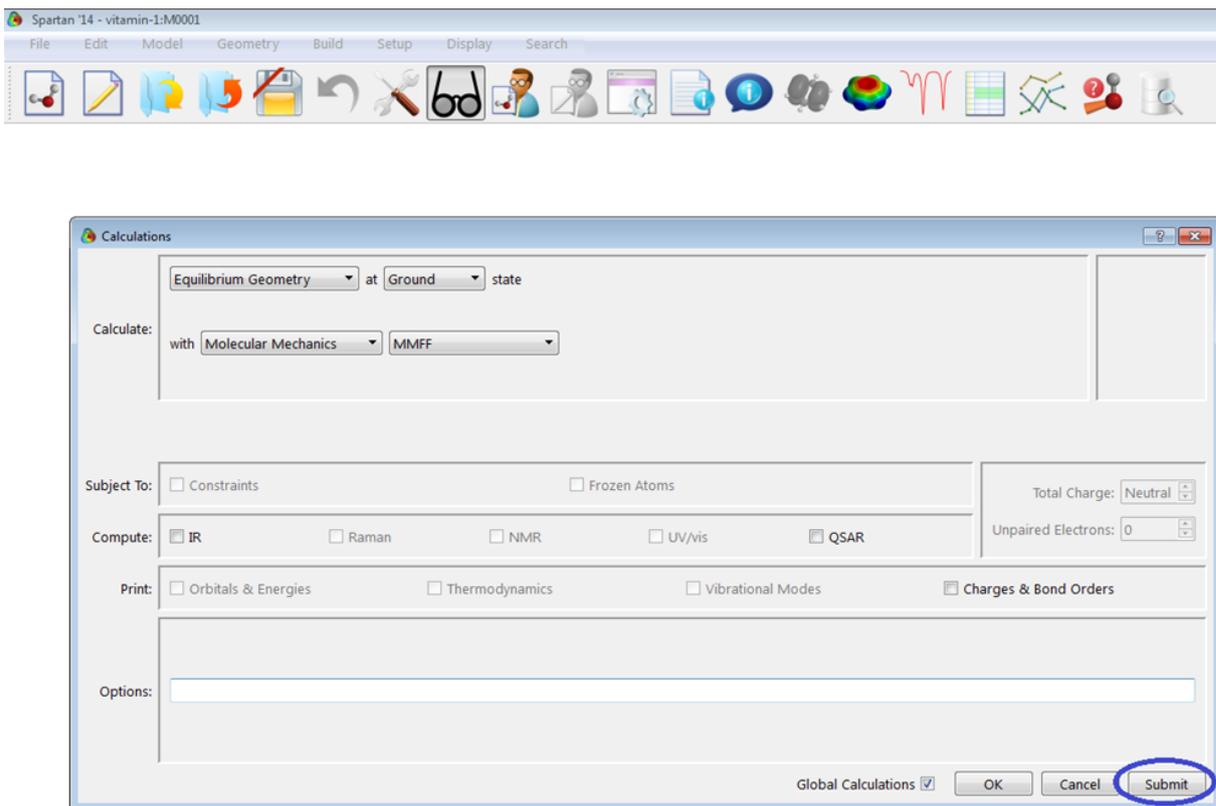
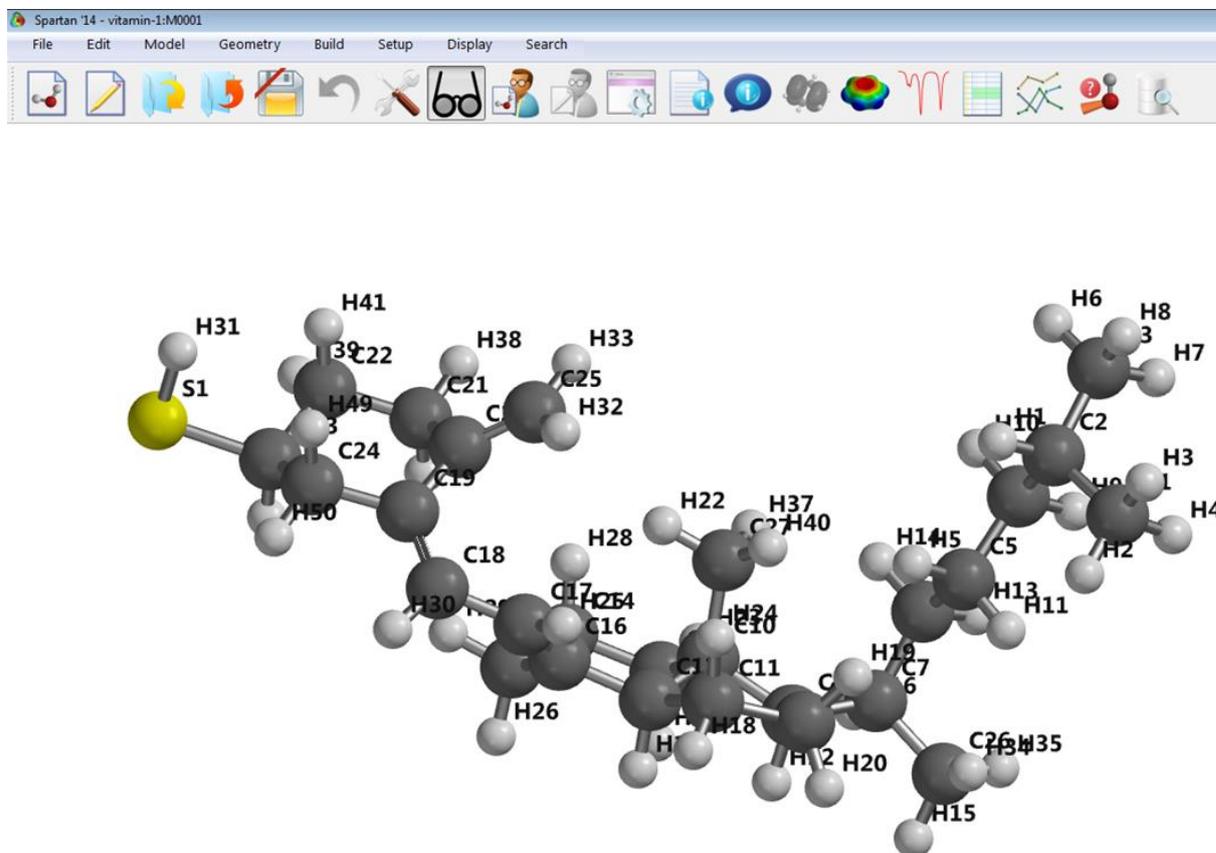


Figura 11 - Submit – Realização dos cálculos



#### IV. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Albuquerque, G. A. S. C., Azambuja, R. S. L., Lins, F. A. F. (2005). Rochas e Minerais industriais. Centro de Tecnologia Mineral - Ministério da Ciência e Tecnologia, Rio de Janeiro. 1.
2. Alves, M., Bastos, M., Leitão, F. et al., (2013). Vitamina D– importância da avaliação laboratorial. SPEDM. 8, 32-9.
3. Anic, G. M. Weinstein SJ, Mondul AM, Männistö S, Albanes D (2014). Serum vitamin D, vitamin D binding protein, and risk of colorectal cancer. DOI 10.1371/journal.pone.0102966
4. Back, T. G., Barton, D. H. R., Britten-Kelly, M. R., Frank Jr, S. G. (1975). Synthesis and properties of monomeric selenoketones. J Chem Soc Chem Comm. 13, 539-539.
5. Barral, D., Barros, A. C., Araújo, R. P. C. (2007) Vitamina D: Uma Abordagem Molecular. Pesq Bras Odontoped Clin Integr. 7, 309-315.
6. Bell, J. G, Cowey, C. B., Adron, J. W., Shanks, A. M. (1985). Some effects of vitamin E and selenium deprivation on tissue enzyme levels and indices of tissue peroxidation in rainbow trout (*Salmo gairdneri*). Br J Nutr. 53, 149-57.
7. Bernal, J.D., Crowfoot, D., Fankuchen, I. (1940). X-ray Crystallography and the Chemistry of the Steroids, Philos. Trans. R. Soc. London Ser A. 239 135-182.
8. Bertolini, D. L., Tzanno-Martins, C. (2000). Revisão: Efeitos imunomoduladores da vitamina D. J Bras Nefrol. 22, 157-61.
9. Bouillon, R. (2017). Comparative analysis of nutritional guidelines for vitamin D. Nat Rev Endocrinol. 13, 466-79.
10. Brody, T. (1994). Nutritional Biochemistry. Academic Press, San Diego,
11. Burtis, C. A., Ashwood, E. R., Bruns, D. E. (2006). Titzt Texbook of Clinical Chemistry and Diagnostics. Elsevier.
12. Calvo, M. S., Whiting, S. J., Barton, C. N. (2004). Vitamin D fortification in the United States and Canada: current status and data. Am J Clin Nutr. 80, 1710-16.
13. Castro, L. C. G. (2011). O sistema endocrinológico de vitamina D. Arq Bras Endocrinol Metab. 55, 566- 575.
14. Cometti, C., Bortoli, M. C., Abdalla, D. S. P., Cozzolino, S. M. F (2011). Considerações sobre estresse oxidativo, selênio e nutrigenética. Nutrire: rev. Soc. Bras. Alim. Nutr. J. Brazilian Soc. Food Nutr. 36, 131-53.

15. Coutinho, K., Morgon, N. H. (2007). Métodos de Química Teórica e Modelagem Molecular. Livraria Da Física, São Paulo. 1.
16. DeLuca, H. F. (2004). Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr.* 80, 1689-1696.
17. Dixon, K. M., Mason, R. S. (2009). Vitamin D. *Int J Biochem Cell Biol.* 41, 982-85.
18. Eisler, R. (2000). Handbook of Chemical Risk Assessment: Health Hazards to Humans, Plants, and Animals. CRC Press, Boca Raton.
19. Fairhill, L. T. (1969). Tellurium, Industrial Toxicology. Hafner Publishing, New York.
20. Feldman, D. J., Pike W., Adams, J. (2011). Vitamin D. Academic Press. Stanford.
21. Forbes, J. M. (1996). Integration of regulatory signals controlling forage intake in ruminants. *J Anim Sci. Champaing.* 74, 3029– 3030.
22. Ford, E. S., Schleicher, R. L., Mokdad, A. H., Ajani, U. A., Liu, S. (2006). Distribution of serum concentrations of alpha-tocopherol and gamma-tocopherol in the US population. *Am J Clin Nutr.* 84, 375-83.
23. Greenwood, N.N., Earnshaw, A. (1997). Chemistry of the Elements. Pergamon Press, Boston, 2
24. Handy, D. E., Lubos, E., Yang, Y., et al. (2009). Glutathione peroxidase-1 regulates mitochondrial function to modulate redox-dependent cellular responses. *J Biol Chem.* 284, 11913–21.
25. Hilton, J. W., Hodson, P. V. (1983). Effect of increased dietary carbohydrate on selenium metabolism and toxicity in rainbow trout (*salmo gairdneri*). *J Nutr.* 113, 1241-8.
26. Hinchliffe, A. (2008). Molecular Modelling for Beginners. Wiley Interscience, Manchester.
27. Hocquet, A., Langgard, M. (1998). An evaluation of the MM+ force field. *J Mol Model.* 4, 94-112.
28. Hodson, P. V. (1988). The effect of metal metabolism on uptake, disposition and toxicity in fish. *Aquat Toxicol.* 11, 3-18.
29. Holick, M. F. (2003). Vitamin D: A millenium perspective. *J Cell Biochem.* 88, 296-307.
30. Holland, B. C., Gilman, N. W. (1974). An improved procedure for the oxidation of alkynols to alkynoic acids. *Synthetic Commu.* 4, 203-10.

31. Hull, S.E., Leban, I., White, P.S., Woolfson, M.M. (1976). The crystal and molecular structure of ergocalciferol (vitamin D<sub>2</sub>), *Acta Cryst.* 32, 2374-81.
32. Huxtable, R. J. (1986). *Biochemistry of Sulfur*. Plenum Press, New York.
33. Ilnat, M. (1989). *Occurrence and Distribution of Selenium*. CRC Press, Boca Raton.
34. Irwin, J. J., Lorber, D. M., McGovern, S. L., Wei, B., Shoichet, B. K. (2002). Molecular Docking and Drug Discovery. *Nanotech.* 2, 50-1.
35. Jenab, M., Bueno-de-Mesquita, H. B., Ferrari, P., et al. (2010). Association between pre-diagnostic circulating vitamin D concentration and risk of colorectal cancer in European populations: a nested case-control study. *BMJ*, 340.
36. Karplus, M., McCammon, J. A. (2002). Molecular dynamics simulations of biomolecules. *Nat Struct Biol.* 9, 646-52.
37. Kimani, M. M., Bayse, C. A., Stadelman, B. S., Brumaghim, J. L. (2013). Oxidation of biologically relevant chalcogenones and their Cu(I) complexes: insight into selenium and sulfur antioxidant activity. *Inorg. Chem.* 52, 11685–7.
38. Kraiev, L., Otremski, I., Edelstein, S. (1994). Calcium cells from snails: response to vitamin D metabolites, *Calcif Tissue Int.* 55, 204-7.
39. Kulie, T., Groff, A., Redmer, J., Hounshell, J., Schrager, S. (2009). Vitamin D: an evidence-based review. *J Am Board Fam Med.* 22, 698- 706.
40. Lange, R. C. (1966). The chemistry of selenium, tellurium, and polonium. *J Am Chem Soc.* 88, 4548.
41. Lemly, A. D. (1997). Environmental implications of excessive selenium: a review. *Biomed Environ Sci.* 10, 415-35.
42. Lichtenstein, A., Ferreira-Júnior, M., Sales, M.M. (2013). Vitamina d: ações extraósseas e uso racional. *Rev Assoc Med Bras.* 59, 495-506.
43. Lucock, M., Jones, P., Martin, C. (2015). Vitamin D: beyond metabolism. *J Evid Based Complementary Altern Med.* 20, 310-22.
44. Marques, C. D. L., Dantas, A. T., Fragoso, T. S., Duarte, A. L. B. P. (2010). A importância dos níveis de vitamina D nas doenças autoimunes. *Rev Bras Reumatol.* 50, 67-80.
45. Martinez-Alonso, M., Dusso, A. , Ariza, G., Nabal, M. (2014). The effect on quality of life of vitamin D administration for advanced cancer treatment (VIDAFAC<sub>T</sub> study): protocol of a randomised controlled trial. *BMJ.* 4.

46. Mazzaferro, S., Pasquali, M. (2016). Vitamin D: a dynamic molecule. How relevant might the dynamism for a vitamin be? *Nephrol Dial Transplant.* 31, 23-30.
47. Meana-Pañeda, R., Fernández-Ramos, A. (2011). Tunneling and conformational flexibility play critical roles in the isomerization mechanism of vitamin d. *J. Am. Chem. Soc.* 134, 346–54.
48. Milne, G. W. A., Delander, M. (2008). *Vitamin D Handbook: Structures, Synonyms, and Properties.* Wiley Interscience., New Jersey.
49. Müller, R., et al. (1989). Tellurium-intoxication. *Klin Wochenschr.* 67,1152-5.
50. Naithani, R. (2008). Organoselenium compounds in cancer chemoprevention. *Mini Rev Med Chem.* 8,657-68.
51. Nascimento, V., Melnikov, P., Zaroni, L. Z. (2011). Comparative structural modeling of cysteine and selenocysteine. *Int J Solids Struct.* 5, 153-61.
52. Nessvi, S., Johansson, L., Jopson, J., et al. (2011). Association of 25-hydroxyvitamin D3)levels in adult New Zealanders with ethnicity, skin color and self-reported skin sensitivity to sun exposure. *Photochem Photobiol.* 87, 1173-8.
53. Norman, A. W. (2012). The history of the discovery of vitamin d and its daughter steroid hormone. *Ann Nutr Metab.* 61, 199-206.
54. Ohlendorf, H. M. (1999). Selenium was a time bomb. *Hum Ecol Risk Assess.* 5, 1181-85.
55. Osborne, J. E., Hutchinson, P. E. (2002). Vitamin D and systemic cancer: is this relevant to malignant melanoma?. *Br J Dermatol.* 147, 197-213.
56. Pereira, F., Almeida, M. D. V. (2008). Vitamina D: uma verdadeira hormona. *Nutricias.* 8, 42-47.
57. Pohlandt, F. (1974). Cystine: a semi-essential amino acid in the newborn infant. *Acta Paediatr Scand.* 63, 801-4.
58. Poston, H. A, Combs, G. F. Jr., Leibovitz, L. (1976). Vitamin E and selenium interrelations in the diet of Atlantic salmon (*Salmo salar*): gross, histological and biochemical deficiency signs. *J Nutr.* 106, 892-904.
59. Reed, M. C., Thomas, R. L., Pavisic, J., James, S. J., Ulrich, C. M., Nijhout, H. F. (2008). A mathematical model of glutathione metabolism. *Theor Biol Med Modeling.* 5, 1-16.

60. Ross, A. C., Caballero, B., Cousins, R. J.; Tucker, K. L., Ziegler, T. R. (2012). *Modern Nutrition in Health and Disease*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
61. Sant'Anna, C. M. R. (2009). Métodos de Modelagem Molecular para estudo e planejamento de compostos bioativos: Uma introdução. *Rev. Virtual Quim.* 1, 49-57.
62. Schuch, N. J., Garcia, V. C., Martini, L. A. (2009). Vitamina D e doenças endocrinometabólicas. *Arq Bras Endocrinol.* 53, 625-33.
63. Schwartz, G. G, Eads, D., Rao, A., et al. (2004). Pancreatic cancer cells express 25-hydroxyvitamin D-1 alpha-hydroxylase and their proliferation is inhibited by the prohormone 25-hydroxyvitamin D3. *Carcinogenesis.* 25,1015–1026.
64. Schwarz, K., Foltz, C. M. (1957). Selenium as an integral part of factor 3 against dietary necrotic liver degeneration. *J Am Chem Soc.* 79, 3292–93.
65. Scieszka, M., Danch, A., Machalski, M., Drózd, M. (1997). Plasma selenium concentration in patients with stomach and colon cancer in the upper silesia. *Neoplasma.* 44, 395-7.
66. Silva, J. (2007). Breve história do raquitismo e da descoberta da vitamina D. *Acta Reum Port.* 32, 205-229.
67. Sociedade Brasileira de Dermatologia. [Online].; acessado em 15 de abril de 2017. disponível em: <http://www.sbd.org.br/noticia/comunicado-da-sociedade-brasileira-de-dermatologia-sobre-cancer-da-pele-protecao-solar-e-vitamina-d/>.
68. Spartan '14 Project for Windows 10, Macintosh OS X 10.12, Red Hat Enterprise Linux 7, etc., version 1.1.8: project planning software. [S.l.]: Wavefunction, Inc, 1991.
69. Standman, T. C. (1977). Biological function of selenium. *Nutr Rev.* 35, 161–66.
70. Steudel, R., Eckert, B. (2003). *Elemental Sulfur and Sulfur-Rich Compounds I*. Top Curr Chem, Berlin. 230.
71. Taylor, A. (1996). Biochemistry of tellurium. *Biol Trace Elem Res.* 55, 231-9.
72. Tiekink, E. R. (2012). Therapeutic potential of selenium and tellurium compounds: Opportunities yet unrealised. *Dalton T.* 41, 6390-95.
73. Toan, T., Deluca, H. F., Dahl, L. F. (1976). Solid-state conformations of vitamin D3. *J Org Chem,* 41, 3476–8.
74. Underwood, E. J. (1977). *Trace Elements in Human and Animal Nutrition*. Academic Press, New York.

75. Viaro R. S., Viaro M.S., Fleck, J. (2001). A importância bioquímica do selênio para o organismo humano. *Ver Disc Sci.* 2, 17-21.
76. Vidal, A. D. L., Nascimento, V. A., Melnikov, P. (2015). Modelagem computacional da glutatona na forma reduzida e oxidada. Dissertação de mestrado, Universidade Federal do Mato Grosso do Sul.
77. Vidal, M. F. C. (1984). Determinação de Selênio em Material Biológico por Espectrofotometria de Absorção Atômica no Forno de Grafite e por Geração de Vapor. Dissertação de mestrado apresentada ao Departamento de Química da PUC-RJ.
78. Vieth, R. (1999) Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr.* 69, 842-56.
79. Wang, J. R., Zhu, B., Q. Yu., Mei, X. F. (2016). Selective crystallization of vitamin D3 to prepare novel conformational polymorphs with distinctive chemical stability. *Cryst. Eng. Commun.* 7, 1101–04.
80. Watanabe, T., Kiron, V., Satoh, S. (1997). Trace minerals in fish nutrition. *Aquaculture.* 151, 185-207.
81. Watson, R. R. (2013). Handbook of vitamin D in human health: Prevention, treatment and toxicity , Human Health Handbooks. Wageningen Academic Publishers.
82. Webb, A. R., Kline, L., Holick, M. F. (1988). Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D3: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D3 synthesis in human skin. *J Clin Endocrinol Metab.* 67, 373-8.
83. Wimalawansa, S. J. (2012). Vitamin D in the New Millennium. *Curr Osteoporos Rep.* 10, 4–15.
84. Wolinsky, I., Hickson, J. F. (1996). Nutricao no Exercício e no esporte. *Rev Bras Nutr Esp.* 2, 2-14.
85. Xie, Q., He, L., Lai, H., Zheng, W., Chen, T. (2014). Selenium substitution endows cysteine with radiosensitization activity against cervical cancer cells. *RSC Advances,* 4, 34210-6.
86. Yeonju, K., Franke A. A., Shvetsov, Y. B., et al. (2014). Plasma 25-hydroxyvitamin D3 is associated with decreased risk of postmenopausal breast cancer in whites: a nested case–control study in the multiethnic cohort study. *BMC Cancer.* 14, 14-29.
87. Young, D.C. (2001). Computational Chemistry: A Practical Guide for Applying Techniques to Real World Problems. Wiley – Interscience, New York.

## **V. OBJETIVOS**

#### IV. I. OBJETIVO GERAL

Modelagem Estrutural Comparativa das Vitaminas D<sub>2</sub> E D<sub>3</sub> Contendo Enxofre, Selênio e Telúrio

#### IV. II. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Escolher o *software* com o campo de força adequado que possua os parâmetros para todos os átomos selecionados.
2. montar fórmulas estruturais com os calcogênios pesados no sítio de oxigênio;
3. otimizar as estruturas dos derivados substituídos D<sub>2</sub>SH, D<sub>2</sub>SeH, D<sub>2</sub>TeH, D<sub>3</sub>SH, D<sub>3</sub>SeH e D<sub>3</sub>TeH;
4. obter os valores de distâncias interatômicas e de ângulos de valência para os conformes de menor energia potencial.
5. avaliar as similaridades e as diferenças entre as vitaminas naturais e os compostos substituídos virtuais;
6. com base dos dados obtidos, fazer inferências quanto ao comportamento bioquímico das estruturas em questão.

## VI. ARTIGOS

Os resultados, discussões e conclusão estão apresentados nos textos dos artigos publicados, a seguir.

### VII. COMPARATIVE STRUCTURAL MODELING OF VITAMINA D<sub>3</sub> CONTAINING SULFUR, SELENIUM AND TELLURIUM

International Journal of Chemistry; Vol. 9, No. 3; 2017  
ISSN 1916-9698 E-ISSN 1916-9701  
Published by Canadian Center of Science and Education

#### Comparative Structural Modeling of Vitamin D<sub>3</sub> Containing Sulfur, Selenium and Tellurium

Petr Melnikov<sup>1</sup>, Ana Nogueira Gaúna<sup>1</sup>, Lourdes Z. Zanoni<sup>1</sup>, Lincoln C.S. de Oliveira<sup>2</sup>, Valter A. Nascimento<sup>1</sup>

<sup>1</sup>School of Medicine of the Federal University of Mato Grosso do Sul/UFMS, Brazil

<sup>2</sup>Institute of Chemistry of the Federal University of Mato Grosso do Sul/UFMS, Brazil

Correspondence: Valter A. Nascimento, School of Medicine, Federal University of Mato Grosso do Sul/UFMS, Caixa Postal 549, Campo Grande/MS, Brazil. E-mail: aragao60@hotmail.com

Received: May 24, 2017 Accepted: June 11, 2017 Online Published: June 22, 2017

doi:10.5539/ijc.v9n3p53

URL: <https://doi.org/10.5539/ijc.v9n3p53>

#### Abstract

The comparative structural modeling of vitamins D<sub>3</sub> containing sulfur, selenium and tellurium in oxygen site has provided detailed information about the bond lengths and bond angles, filling the gap in the structural characteristics of virtual VD<sub>3</sub> variants. The investigation using the molecular mechanics technique with good approximation confirmed the information available on X-ray refinements for the natural VD<sub>3</sub>. It was shown that C-H and C-C bond lengths grow in parallel with the increasing chalcogen ionic radii and practically insensitive to the presence of the organic moiety. These findings demonstrate a higher polarity of VD<sub>3</sub>S-H, VD<sub>3</sub>Se-H and VD<sub>3</sub>Te-H as compared to VD<sub>3</sub>. It may be suggested that enhanced polarity can have a positive impact on hydroxylation processes.

**Keywords:** vitamin D<sub>3</sub>, sulfur, selenium, tellurium, modeling

## 1 Introduction

The number of publications on vitamin D is constantly increasing and numbered over 4000 in 2014. The explanation for this increasing interest stems from the accumulative knowledge of this vitamin's mechanisms of action and from the parallel increase of potential clinical applications. Moreover, in recent years, we have begun to regard vitamin D as not just a simple vitamin but a hormone and component of a sophisticated 'vitamin D endocrine system' [1]. Discovered as an anti-rachitic compound, vitamin D still represents the emblematic vitamin that fixes calcium to bone. However, epidemiologic and experimental data allow us to hypothesize numerous extra-skeletal effects [2]. Indeed, observational studies

link vitamin D deficiency with chronic illnesses like diabetes, cancer, infections, cardiovascular and autoimmune diseases. Its use may well prevent several degenerative diseases, and it may also play a role as an anticancer agent. The complex network of roles, functions and effects makes vitamins D family a fascinating subject for protein chemists, biochemists, nutritionists and pathologists [3]. Another important fact is that vitamin D is required throughout life. An overview of general physiologic features and functions of vitamins D family is given in [4].

Five sterols belong to the vitamin D group (vitamins D1, D2, D3, D4 and D5). The major role is played by two of them: vitamin D<sub>2</sub> (VD<sub>2</sub>, ergocalciferol) and vitamin D<sub>3</sub> (VD<sub>3</sub>, cholecalciferol). The schematic representation of VD<sub>2</sub> molecular formula (3 $\beta$ ,5Z,7E,22E)-9,10-secoergosta-5,7,10(19),22-tetraen-3-ol) is given in Fig. 1

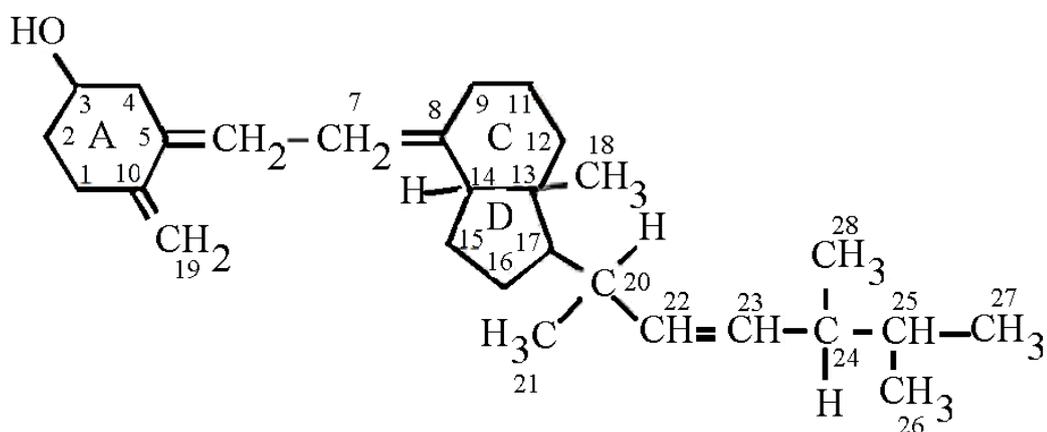


Fig. 1 Structural formula of vitamin VD<sub>2</sub>

As can be seen, the structural formula of VD<sub>2</sub> contains four distinct moieties within the molecule: ring A (where a single O-H group is located), rings C and D and side chain. In both the solid state and the solution the molecules are flexible and can exist in many conformations at room temperature. In particular, the cyclohexane-like ring A chair isomers are crucial for biological activity and mechanism of action of all D vitamins [5]. Similar to other vitamins of this group D, VD<sub>2</sub> exists as a dynamically equilibrating mixture of  $\alpha$  and  $\beta$  chair conformations, the former with an equatorial disposition of the hydroxyl group and the latter with an axial orientation (Fig.2). The ratio between them was reported to be solvent and temperature dependent [4 - 6].

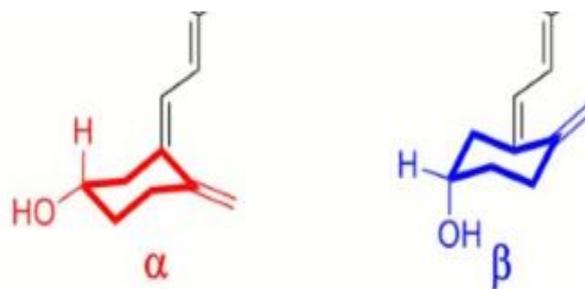


Figure 2 Two possible chair conformations of ring A

Due to its biological importance and its wide application in food, drug and nutrition industries, the related compound VD<sub>3</sub> has been widely covered in the literature, including its chemical, photochemical and thermal aspects. Meanwhile, although VD<sub>2</sub> has been known for almost ninety years, the structure of this important compound is not comprehensively characterized. There are two crystalline forms reported up to date: the orthorhombic polymorph with the parameters given  $a = 21.695\text{\AA}$ ;  $b = 6.857\text{\AA}$  and  $c = 35.320\text{\AA}$  [8] and the monoclinic variety with the parameters  $a = 35.600\text{\AA}$ ;  $b = 7.200\text{\AA}$ ;  $c = 20.500\text{\AA}$  and  $\beta = 102.00^\circ$  [9]. If one pays attention to the aforesaid parameters, this last modification seems to be simply a slightly distorted orthorhombic form. In addition, the two modifications also show a close structural relationship with vitamin VD<sub>3</sub> [10].

At the same time, practically nothing is known about VD<sub>2</sub> derivatives containing the Ch-H group in which the oxygen analogs (Ch = sulfur, selenium and tellurium) replace this element in the classic hydroxyl group. Actually it was suggested elsewhere that such substitution may lead to uncommon biochemical and physico-chemical properties [11, 12]. In particular, selenium incorporated into natural bioactive compounds can act as an effective radiosensitizer to enhance the anticancer efficacy through induction of cancer cell apoptosis [13]. Motivated by the potential utility of sulfur, selenium and tellurium against a number of diseases and pathological conditions we performed this study to fill the gap in the structural characteristics of vitamin VD<sub>2</sub> derivatives. Recent research using this approach has enabled us, in particular, to perform modeling of glutathiones containing selenium and tellurium [14].

The purpose of this publication is to perform structural simulations of the aforementioned VD<sub>2</sub> derivatives using the modern molecular modeling software to elucidate possible similarities and differences between the substituted products and naturally occurring compound. All methods use empirical data to determine individual force constants, in particular, bond lengths and bond angles. Herein VD<sub>2</sub> is considered as an independent unit, and not as a part of its final metabolites.

## 2. Methods

A number of techniques exist for computerized modeling and calculating the potential energy of molecular systems as a function of coordinates of their atomic nuclei, neglecting explicit treatment of electrons. In this work, the structure of  $\text{VD}_3$  was simulated using the standard SPARTAN '14 for Windows, Macintosh and Cinox software package which employ MMFF94 (Merck Pharmaceuticals) force field [15]. MMFF has been implemented for all elements in the table periodic. In vacuo calculations would bring out most of the underlying conformations without being side-tracked by the solvent used in the study or the limitations imposed by the densest packing. Strictly speaking, no conformational search routine guarantees that all conformers have been found, so the strategy chosen in this work was to study a reasonably representative set of the optimized geometries, in particular related to the ring A.

The geometry optimization was carried out in Cartesian coordinates using the Berny optimization algorithm, and adjusting the parameters until a stationary point on the potential surface was found. That means that for a small displacement the energy does not change within a certain amount, and the placements are successfully converged. It should be pointed out that we did not perform any systematic energy sampling for searching conformational energy space. Angles and interatomic distances were evaluated by using special features of the program. The experimental parameters used for the comparisons were taken from databases and publications on X-ray structural refinements of  $\text{VD}_2$  molecule.

## 3. Results and Discussion

Vitamin D molecule is characterized by unique dynamic properties and can sample numerous tridimensional shapes. To the best of our knowledge,  $\text{VD}_2$  containing sulfur ( $\text{VD}_2\text{S-H}$ ), selenium ( $\text{VD}_2\text{Se-H}$ ) or tellurium ( $\text{VD}_2\text{Te-H}$ ) have never been described. As a result, the reference compounds with the structural data available for comparisons are limited to the monoclinic [8] and orthorhombic [9] polymorphs of  $\text{VD}_2$  and, to some extent, to the simplest chalcogen hydrides  $\text{H}_2\text{S}$ ,  $\text{H}_2\text{Se}$  and  $\text{H}_2\text{Te}$  [16]. Three structurally similar conformers, one for each chalcogen, were constructed and oriented in a comparable manner, i.e., a longitudinal view and a view allowing visualization at  $45^\circ$ . The corresponding models are represented in Figures 3 – 6.

The geometries can be analyzed using the set of interatomic distances listed in Table 1. Although the carbon atoms are connected in three “fused” rings, the interatomic distances for both single and double bonds are close to those calculated for the orthorhombic and hexagonal DV<sub>2</sub> from X-ray measurements [8, 9], which are our aforementioned reference data. At the same time, and according to the Atlas of steroid structures [17], they are also very similar to the distances found for a number of steroid arrangements with the group O-H attached to the ring A, for example 11β-methoxyestradiol.

Figures 3-6 show that the main difference between the conformers containing O, S, Se and T is the angle C(3) - Ch - H, thus reflecting the variety of distortions of the chairs A. Another characteristic is the small variability of the distance C7 – C19, which reflects differences in torsion angles due to the rotation above the bond C6 – C7. The side chain, which is the most dynamic region, can rotate 360 degrees around the single bond that links it to the C-D ring, and each carbon of the chain also has some flexibility. The number of tridimensional conformations that a metabolite can sample is thus very high [2]. At the same time, valence angles in the main chain (Table 2) do not appear to be sensitive to the chalcogen nature, although the coincidences are not very precise. This feature can be easily explained by the existence of a number of conformational isomers with slightly different values of potential energy. In the solution and in the solid state, the degree of freedom may be to some extent limited due to the demands imposed by the formation of pseudo-homodimers. For example, for the orthorhombic form it was shown that the two conformers are alternately connected by a set of intermolecular O – H    O – H interactions to form a one-dimensional chain arrangement [7].

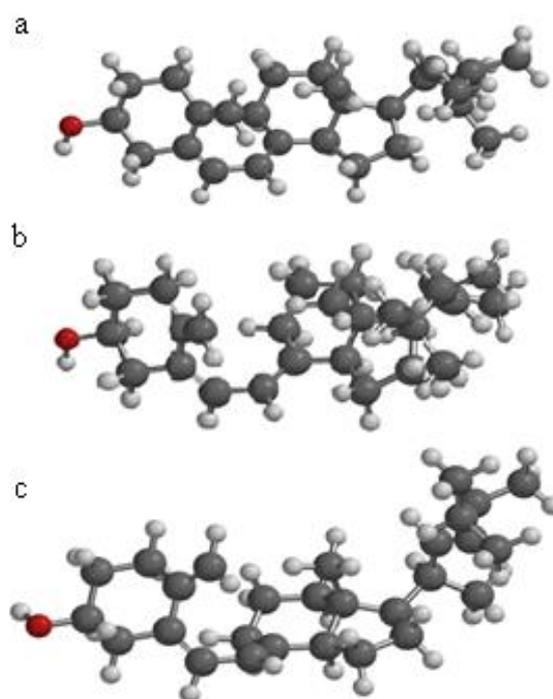


Fig.3. Structural models proposed for  $VD_3O-H$ , a – conformer 1, longitudinal view; b – conformer 2, longitudinal view; c – conformer 1, view permitting visualization at  $45^\circ$

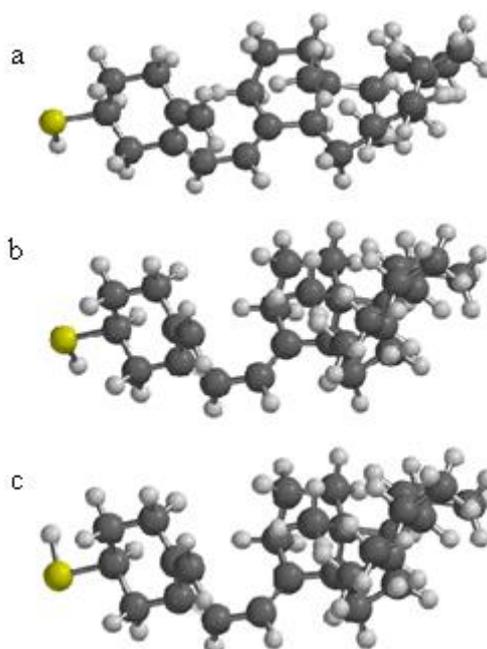


Fig.4. Structural models proposed for  $VD_3S-H$ , a – conformer 1, longitudinal view; b – conformer 2, longitudinal view; c – conformer 1, view permitting visualization at  $45^\circ$

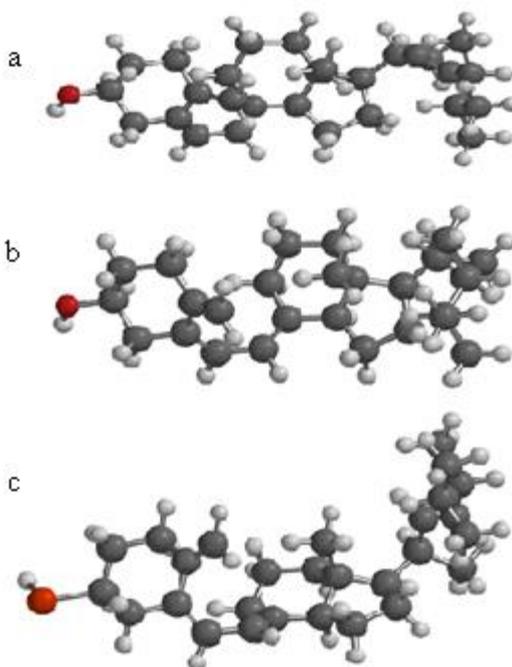


Fig.5. Structural models proposed for  $\text{VD}_3\text{Se-H}$ , a – conformer 1, longitudinal view; b – conformer 2, longitudinal view; c – conformer 1, view permitting visualization at  $45^\circ$

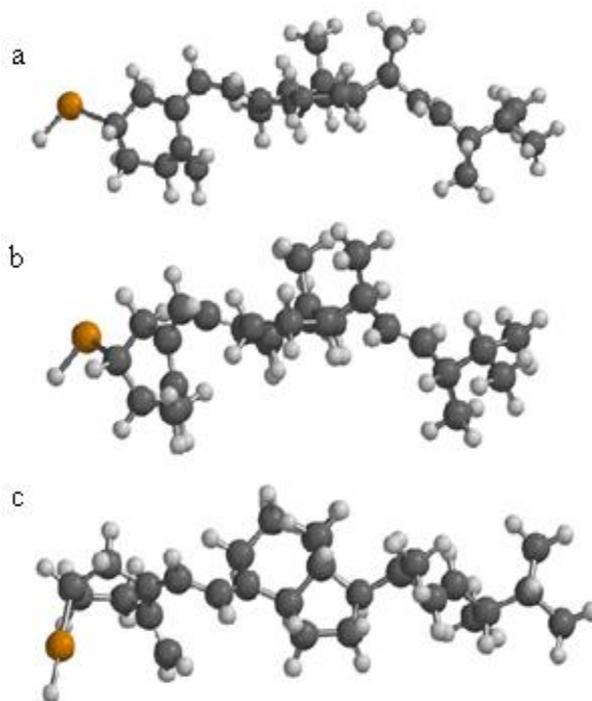


Fig.6. Structural models proposed for  $\text{VD}_3\text{STeH}$ , a – conformer 1, longitudinal view; b – conformer 2, longitudinal view; c – conformer 1, view permitting visualization at  $45^\circ$

**Tabela 1. Interatomic distances (Å) and potential energies (a.u.) calculadas for V<sub>3</sub> Ch - H (Ch = O, S, Se and Te)**

Distance	Ch				
	O	S	Se	Te	O ;[6]
H-O	0.972	1.341	1.507	1.692	-
O-C3	1.427	1.827	1.936	2.103	1.446
C3-C2	1.531	1.534	1.527	1.530	1.448
C2-C1	1.528	1.532	1.529	1.532	1.534
C1-C10	1.510	1.510	1.510	1.509	1.433
C10-C19	1.342	1.342	1.342	1.342	1.349
C10-C5	1.461	1.461	1.461	1.466	1.448
C3-C4	1.534	1.537	1.530	1.528	1.504
C4-C5	1.514	1.517	1.514	1.520	1.498
C5-C6	1.347	1.347	1.347	1.349	1.348
C6-C7	1.447	1.447	1.447	1.447	1.488
C7-C8	1.346	1.346	1.346	1.346	1.322
C8-C9	1.520	1.521	1.521	1.521	1.500
C9-C11	1.537	1.537	1.537	1.538	1.478
C11-C12	1.538	1.538	1.538	1.537	1.590
C12-C13	1.542	1.542	1.542	1.543	1.515
C13-C17	1.536	1.556	1.556	1.556	1.563
C13-C18	1.546	1.546	1.546	1.545	1.523
C13-C14	1.554	1.554	1.554	1.551	1.529
C14-C8	1.512	1.512	1.512	1.512	1.530
C14-C15	1.531	1.531	1.531	1.531	1.522
C15-C16	1.541	1.540	1.541	1.541	1.547
C16-C17	1.550	1.549	1.550	1.548	1.525
C17-C20	1.552	1.551	1.552	1.550	1.541
C20-C21	1.540	1.540	1.540	1.532	1.516
C20-C22	1.515	1.515	1.516	1.518	1.529
C22-C23	1.344	1.344	1.345	1.343	1.350
C23-C24	1.515	1.516	1.521	1.514	1.541
C24-C28	1.532	1.534	1.537	1.532	1.467
C24-C25	1.554	1.555	1.558	1.554	1.606
C25-C26	1.533	1.534	1.534	1.533	1.488
C25-C27	1.533	1.535	1.536	1.533	1.407
C7-C19	3.308	3.308	3.309	3.226	3.155
<b>Energy</b>	<b>380.35</b>	<b>371.51</b>	<b>360.55</b>	<b>376.53</b>	<b>-</b>

**Table 2. Angles (°) calculated for V<sub>3</sub>Ch - H (Ch = O, S, Se and Te)**

Angle	Ch				
	O	S	Se	Te	<i>O[6]</i> <sup>x)</sup>
H-CH-C3	107.47	96.61	95.15	109.35	-
CH-C3-C2	109.52	109.73	109.13	109.32	109.30
C3-C2-C1	111.28	110.73	111.28	113.36	108.66
C2-C1-C10	111.50	111.54	111.50	111.44	112.91
C1-C10-19	122.33	122.34	122.35	121.52	123.51
C1-C10-C5	114.95	114.94	114.91	113.85	114.04
C5-C4-C3	111.52	110.90	111.41	112.71	113.10
C5-C10-19	122.61	122.62	122.64	124.46	122.22
C4-C5-C6	120.94	121.06	120.95	118.98	119.02
C10-C5-C6	125.95	125.87	125.93	126.98	126.41
C5-C6-C7	127.65	127.57	127.65	128.55	124.81
C6-C7-C8	126.36	126.33	126.35	126.66	125.04
C7-C8-C9	125.04	125.07	125.02	124.94	127.83
C8-C9-C11	112.94	112.97	112.95	113.00	112.59
C9-C11-C12	113.08	113.09	113.08	113.49	113.66
C11-C12-C13	111.68	111.67	111.67	111.81	109.29
C12-C13-C18	109.47	109.45	109.46	109.60	112.00
C12-C13-C14	108.33	108.33	108.32	108.18	109.49
C13-C14-C8	112.33	112.32	112.33	111.94	110.61
C14-C8-C7	123.53	123.50	123.54	123.59	121.63
C13-C14-C15	103.09	103.02	103.09	103.32	105.84
C14-C15-C16	104.43	104.33	104.43	104.62	101.51
C15-C16-C17	106.26	106.32	106.27	106.28	107.97
C16-C17-C13	103.59	103.77	103.58	103.72	105.50
C18-C13-C17	113.17	113.26	113.21	112.65	107.64
C13-C18-C14	112.34	112.26	112.32	112.76	111.23
C13-C17-C20	119.86	120.07	119.92	118.14	119.84
C16-C17-C20	116.03	115.95	115.98	116.85	112.76
C17-C20-C21	109.71	109.77	109.66	116.60	116.20
C17-C20-C22	115.94	116.52	115.94	109.15	109.12
C20-C21-C22	112.16	112.03	112.32	107.25	110.63
C20-C22-C23	127.11	127.36	127.18	123.82	124.48
C22-C23-C24	123.64	123.74	126.81	123.80	127.41
C23-C24-C25	111.13	111.67	111.12	111.34	110.22
C24-C25-C26	111.49	112.23	112.14	114.29	111.19
C28-C24-C25	114.18	112.58	112.36	114.10	116.45
C25-C26-C27	109.42	108.56	108.44	109.37	110.07
C28-C24-C23	109.19	107.84	112.71	109.10	113.79

<sup>x)</sup> Hydrogens not localized

As concerns the key bonds Ch- H and Ch – C(3), they grow linearly with the Ch H distances in the simplest sulfides, selenides and tellurides that is 1.35, 1.46 and 1.69 Å, respectively [18]; they are practically insensitive to the presence of the organic moiety. On the other hand, if the distances Ch – C(3) are arranged in a row O → S → Se → Te, there is a net linear dependence on this parameter. These findings unequivocally demonstrate a higher polarity of VD<sub>2</sub>S-H, VD<sub>2</sub>Se-H and VD<sub>2</sub>Te-H as compared with the initial VD<sub>2</sub>.

Ring A is the primary site for the interaction with nuclear receptor (VDR) that regulates the transcription of several target cells. So we can expect that changes in the shape of the ring will modify a specific step in the VD<sub>2</sub> metabolism or receptor interaction. Therefore the improvement of polarity might have a positive impact on the processes of further hydroxylation, which culminates in the water soluble form suitable for the uptake by peripheral tissues [19, 20]. In this way, sulfur, selenium and tellurium located at oxygen sites could significantly enhance the metabolic functions of natural VD<sub>2</sub>. The next stage should be the attempts to synthesize such products and check their biological activity.

The above considerations are made on the basis of at least 10 conformers. Those whose data are given in the Figures and Tables are only representative examples having close potential energies. It is clear that these energies, calculated by the means of molecular mechanics do not necessarily have any physical meanings in themselves. However, when analyzing a family of closely related structures, they are useful for the sake of comparisons.

#### 4. Conclusions

The investigations using the molecular mechanics technique with good approximation confirmed structural X-ray data for vitamin D<sub>2</sub>. The calculation of bond lengths and bond angles provided new structural information for vitamin D<sub>2</sub> derivatives containing chalcogens (sulfur, selenium or tellurium) in oxygen site. The comparison showed that the bond lengths of the substituted compounds are similar, with the exception of the key bonds Ch-H and Ch – C(3), which grow linearly with the ionic radii of chalcogens. The main difference between the derivatives containing O, S, Se and T is the angle C (3) - Ch - H, thus reflecting a variety of distortions of α and β chairs. It is suggested that increased polarity could significantly improve the metabolic functions of natural VD<sub>2</sub>.

## References

1. C.A. Burtis, E.R. Ashwood, D.E. Bruns, **Titzi Textbook of Clinical Chemistry and Diagnostics**, Elsevier Inc. 2006.
2. S. Mazzaferro, M. Pasquali, **Vitamin D: a dynamic molecule. How relevant might the dynamism for a vitamin be?** *Nephrol Dial Transplant* 31 (2016) 23–30.
3. H.F. DeLuca, **Overview of general physiologic features and functions of vitamins D1, 2, 3, 4.** *Am J. Clin Nutr.* 80 (2004) 16895-26965.
4. **Vitamin D, Physiology, Molecular Biology and Clinical Applications.** Ed. By Michael F. Holick, Humana Press, New York, 2010.
5. I. Novak, A.W. Potts, **Electronic structure of vitamins D<sub>2</sub> and D<sub>3</sub>,** *Biochim. Biophys. Acta* 1319 (1997) 86–90.
6. A.W. Norman, J.E. Bishop, E.D. Collins, E.G. Seo, M.C. Dormanen, S.B. Zanello, M.C. Farach-Carson, R. Bouillon, W.H. Okamura, **Differing shapes of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> function as ligands for the D-binding protein, nuclear receptor and membrane receptor: A status report,** *J. Steroid Biochem. Molec. Biol.* 56 (1996) 13-22 (and references therein).
7. Wang Jian-Rong, Zhou Chun, Yu Xueping, Mei Xuefeng, **Stabilizing vitamin D<sub>3</sub> by conformationally selective co-crystallization,** *Chem. Commun.* 50 (2014) 855 -858.
8. S.E. Hull, I. Leban, P.S. White, M.M. Woolfson, **The crystal and molecular structure of ergocalciferol (vitamin D<sub>2</sub>),** *Acta Cryst.* B32 (1976) 2374-2381.
9. J.D. Bernal, D. Crowfoot, I. Fankuchen, **X-ray Crystallography and the Chemistry of the Steroids,** *Philos. Trans. R. Soc. London Ser A.* 239 (1940) 135-182.
10. J.R. Wang, B. Zho, X.Mei, **Selective crystallization of vitamin D<sub>3</sub> for the preparation of novel conformational polymorphs with distinctive chemical stability,** *Cryst. Eng. Comm* 18 (7) **2016** 1101-1104.
11. M. Soriano-Garcia, **Organoselenium compounds as potential therapeutic and chemopreventive agents: a review.** *Current Medical Chemistry*, 11 (2004) 1657-1669.
12. E.R. Tiekink, **Therapeutic potential of selenium and tellurium compounds: opportunities yet unrealized.** *Dalton Transactions*, 41 (2012) 6390-6395.

13. Q. Xie, L. He, H. Lai, W. Zheng, T. Chen, **Selenium substitution endows cysteine with radiosensitization activity against cervical cancer cells**. RSC Advances, 4 (2014) 34210-34216.
14. V.A. Nascimento, P. Melnikov, A.V.D. Lanao, A.F. Silva, L.Z.Z. Consolo, **Structural Modeling of Glutathiones Containing Selenium and Tellurium**, International Journal of Chemistry, 8(1) 2016 102-108.
15. Spartan14v112( 2013) Wavefunction, Inc., Irvine.
16. National Institute of Standards and Technology [NIST], 2014.
17. J.F. Griffin, W. L. Duax, C.M. Weeks, (Eds). **Atlas of Steroid Structure**, Vol. 2. Plenum Publishing Corp. New York. 1984.
18. Macyn tyre, J. E. (Ed). (1999). **Dictionary of Inorganic Compounds**, CRC Press, London, Glasgow, New York.
19. Quinn, P. J., Kagan, V. T. **Subcellular Biochemistry, Fat-Soluble Vitamins**, Plenum Press, N.Y. vol.30 Eds (1998).

S Jovičić, S. Ignjatović, N. Majkić-Singh, **Biochemistry and metabolism of vitamin D**, Journal of Medical Biochemistry, 31(4) (2012) 309-315. Retrieved 24 May. 2017, from doi:10.2478/v10011-012-0028-8

## VI.II. COMPUTERIZED MODELING OF VITAMIN D<sub>2</sub> CONTAINING SULFUR, SELENIUM OR TELLURIUM IN OXYGEN SITE



ISSN: 2230-9926

Available online at <http://www.journalijdr.com>

# IJDR

International Journal of  
DEVELOPMENT RESEARCH

International Journal of Development Research  
Vol. 07, Issue, 05, pp.xxx-xxx, May, 2017

### RESEARCH ARTICLE

## COMPUTERIZED MODELING OF VITAMIN D<sub>2</sub> CONTAINING SULFUR, SELENIUM OR TELLURIUM IN OXYGEN SITE

\* Petr Melnikov<sup>1</sup>, Ana Nogueira Gaúna<sup>1</sup>, Lourdes Z. Zanoni<sup>1</sup>, Lincoln C.S. de Oliveira<sup>2</sup>, Valter Aragão do Nascimento<sup>1\*</sup>.

<sup>1</sup>School of Medicine, Federal University of Mato Grosso do Sul/UFMS, Caixa Postal 549, Campo Grande/MS, Brazil. Tel: +55-67-3345-7805.

<sup>2</sup>Institute of Chemistry of the Federal University of Mato Grosso do Sul/UFMS, Brazil

#### ARTICLE INFO

##### Article History:

Received xxxxxxxx, 2017  
Received in revised form  
xxxxxxxxxxxxxxxxxxxx, 2017  
Accepted xxxxxxxx, 2017  
Published online xxxxxxxx, 2017

**Key Words:** Vitamin D<sub>2</sub>, Ergocalciferol, Sulfur, Selenium, Tellurium, Structural modeling

#### ABSTRACT

The investigations using the molecular mechanics technique with good approximation confirmed structural X-ray data for vitamin D<sub>2</sub>. The calculation of bond lengths and bond angles provided new structural information for vitamin D<sub>2</sub> derivatives containing chalcogens (sulfur, selenium or tellurium) in oxygen site. The comparison showed that most of the bond lengths of the substituted compounds are similar, with the exception of the key bonds Ch-H and Ch - C(3), which grow linearly with the ionic radii of chalcogens. The main difference between the derivatives containing O, S, Se and T is the angle C (3) - Ch - H, thus reflecting a variety of distortions of  $\alpha$  and  $\beta$  chairs. It is suggested that increased polarity could significantly improve the metabolic functions of natural vitamin D<sub>2</sub>.

Copyright©2017, Nayara Vieira de Lima et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

## 1. Introduction

Vitamin D<sub>3</sub> or VD<sub>3</sub> [cholecalciferol; 9,10-Secocholesta-5,7,10(19) – trien-3 $\beta$ -ol] is a truly remarkable compound as it is both an essential nutrient and steroid prohormone that has a wide variety of biologic effects on the human body as its receptors are present practically in every tissue and cell (Burtis, Ashwood, & Bruns, 2006). This is the parent member of the naturally occurring family of vitamins D, which are lipophilic molecules with low aqueous solubility that must be transported in the circulation bound to plasma proteins. VD<sub>3</sub> is produced in the skin on exposure of its precursors to the ultraviolet B portion of sunlight.

The complex network of roles, functions and effects makes this family a fascinating subject for protein chemists, biochemists, nutritionists and pathologists (Holick, 2010). Schematic representation of VD<sub>3</sub> molecular formula is given in Fig. 1

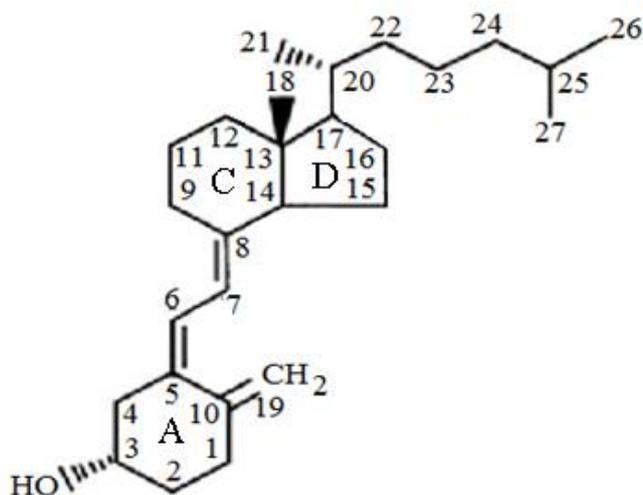


Figure 1. Schematic representation of VD<sub>3</sub> molecular formula (from (Holick, 2010) with modifications)

The structural formula of VD<sub>3</sub> contains four distinct moieties within the molecule: ring A (where a single O-H group is located), rings C and D, side chain and triene. In both the solid state and the solution the molecules are flexible and can exist in many conformations at room temperature. In particular, ring A chair conformations are crucial for biological activity and mechanism of action of all D vitamins (Novak & Potts, 1997).

It is known that VD<sub>3</sub> exists as a dynamically equilibrating mixture of  $\alpha$  and  $\beta$  chair conformers, the former with an equatorial disposition of the hydroxyl group and the latter with an axial orientation (Fig.2). The ratio between them was reported to be solvent and temperature dependent (Novak & Potts, 1997; Walsh et al., 2003).

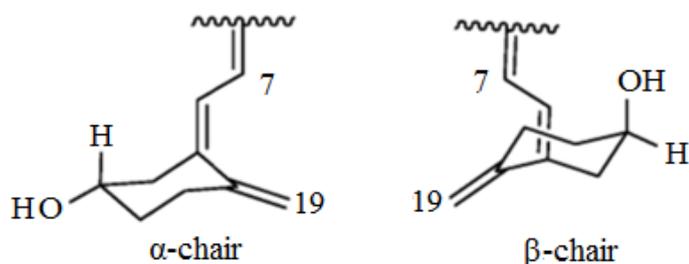


Figure 2. Two chairs conformations (from (Wang, Chun, Yu, & Mei, 2014) with modifications)

Although VD<sub>2</sub> has been known for almost ninety years (Blaner W. S.J Lipid Res. 2013; 54(7): 1716–1718, references therein), the structure of this important compound is not comprehensively characterized. As for the crystal arrangement, it was concluded (Toan, Deluca, & Dahl., 1976) that VD<sub>3</sub> crystallizes in the orthorhombic system with the parameters given as  $a = 19.730\text{\AA}$ ;  $b = 7.340\text{\AA}$  and  $c = 35.716\text{\AA}$ . This crystalline compound exists in the form of a pseudo-homodimer and comprises a 1:1 complex of  $\alpha$ - and  $\beta$  chairs. This modification has a close structural relationship with vitamin VD<sub>2</sub> (Hull, Leban, White, & Woolfson, 1976). In a recent structural studies (Wang, Zho, Qihui, & Mei, 2016), the hexagonal cell was proposed with the parameters given as  $a = b = 28.280\text{\AA}$  and  $c = 5.932\text{\AA}$ . The analysis of crystal structure data allowed suggesting that this polymorph contains exclusively  $\alpha$ -chair conformation which is much prone to photo- or thermo-induced cyclization reactions than  $\beta$  conformer, and consequently it is more promising from the biochemical point of view (Wang, Chun, Yu, & Mei., 2014;). It should be born in mind that the value of the R factor that characterizes these investigations is of moderate accuracy, that is, 6.42 and 8.70%, respectively, and quite high even for large molecules.

At the same time, virtually nothing is known about VD<sub>3</sub> analogs containing the Ch-H group in which the oxygen analogs (Ch = sulfur, selenium and tellurium) replace this element in the classic hydroxyl group. Actually it was suggested elsewhere that such substitution may lead to uncommon biochemical and physico-chemical properties (Soriano-Garcia, 2004; Tiekink, 2012). In particular, selenium incorporated into natural bioactive compounds can act as an effective radiosensitizer to enhance the anticancer efficacy through induction of cancer cell apoptosis (Xie, He, Lai, & Zheng, 2014). Motivated by the potential utility of sulfur, selenium and tellurium against a number of diseases and pathological conditions, we have undertaken this study in order to fill the gap in structural characteristics of the two vitamins D. Such an approach enabled us in particular to perform modeling of glutathiones containing selenium and tellurium.

The purpose of this publication is to perform the structural simulations using the modern molecular modeling software to elucidate the similarities and differences between the substituted derivatives and natural compounds. All methods use empirical data to determine individual force constants, in particular, bond lengths and bond angles. Herein we consider VD<sub>3</sub> as an independent unit, and not as a part of numerous final metabolites like 25(OH) D<sub>3</sub> or 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> which act as circulating hormones.

## 2. Methods

A number of techniques exist for computerized modeling and calculating the potential energy of molecular systems as a function of coordinates of their atomic nuclei, neglecting explicit treatment of electrons. In this work, the structure of  $\text{VD}_3$  was simulated using the standard SPARTAN '14 for Windows, Macintosh and Cinox software package which employ MMFF force field (Halgren, 1996). In vacuo calculations would bring out most of the underlying conformations without being side-tracked by the solvent used in the study or the limitations imposed by the densest packing. Strictly speaking, no conformational search routine guarantees that all conformers have been found, so the strategy chosen in this work was to study a reasonably representative set of the optimized geometries, in particular related to the ring A.

The geometry optimization was carried out in Cartesian coordinates using the Berny optimization algorithm, and adjusting the parameters until a stationary point on the potential surface was found. That means that for a small displacement the energy does not change within a certain amount, and the placements are successfully converged. It should be pointed out that we did not perform any systematic energy sampling for searching conformational energy space. Angles and interatomic distances were evaluated by using special features of the program. The experimental parameters used for the comparisons were taken from databases and publications on X-ray structural refinements of  $\text{VD}_3$  molecule.

## 3. Results and Discussion

To the best of our knowledge,  $\text{VD}_3$  containing sulfur ( $\text{VD}_3\text{S-H}$ ), selenium ( $\text{VD}_3\text{Se-H}$ ) or tellurium ( $\text{VD}_3\text{Te-H}$ ) have never been described. As a result, the reference compounds with the structural data available for comparisons are limited to the orthorhombic and hexagonal polymorphs of  $\text{VD}_3$  (Wang, Zho, Qihui, & Mei, 2016), orthorhombic  $\text{VD}_2$  (Hull, Leban, White, & Woolfson, 1976) and, to some extent, to the simplest chalcogen hydrides  $\text{H}_2\text{S}$ ,  $\text{H}_2\text{Se}$  and  $\text{H}_2\text{Te}$  (NIST, 2014). Three structurally similar conformers, one for each chalcogen, were constructed and oriented in a comparable manner, ie, a longitudinal view and a view allowing visualization at  $45^\circ$ . The corresponding models are represented in Figures 3 – 6.

The geometries can be analyzed using the set of interatomic distances and angles listed in Table 1. Although the carbon atoms are connected in three “fused” rings, the interatomic distances for both single and double bonds are close to those calculated for the orthorhombic and hexagonal  $VD_3$  from X-ray measurements (Wang, Zho, Qihui, & Mei, 2016; Toan, Deluca, & Dahl, 1976), which are our reference data. At the same time, and according to the Atlas of steroid structures (Griffin, Duax, & Weeks, 1984), they are also very similar to the distances found for a number of steroid arrangements with the group O-H attached to the ring A.

Figures 3-6 show that the main difference between the conformers containing O, S, Se and T is the torsion angle C (3) - Ch - H, thus reflecting the variety of distortions of the chairs A. At the same time, the angles in the main chain do not appear to be sensitive to the chalcogen nature, although the coincidences are not very precise. This feature can be easily explained by the existence of a number of conformational isomers with slightly different values of potential energy. In the solution and in the solid state, the degree of freedom may be to some extent limited due to the demands imposed by the formation of pseudo-homodimers. For example, for the orthorhombic form it was shown that the two conformers are alternately connected by a set of intermolecular O – H O – H interactions to form a one-dimensional chain arrangement [Wang, Chun, Yu, & Mei, 2014].

As concerns the key bonds Ch- H and Ch – C(3), they grow linearly with the Ch H distances in the simplest sulfides, selenides and tellurides (1.35, 1.46 and 1.69 Å, respectively) (Macyntyre, 1999), that is, are practically insensitive to the presence of the organic moiety. On the other hand, if the distances Ch – C(3) are arranged in a row S – Se – Te, there is a net linear dependence on this parameter (Fig. 7). These findings unequivocally demonstrate a higher polarity of  $VD_3S-H$ ,  $VD_3Se-H$  and  $VD_3Te-H$  as compared to  $VD_3$ . So we can suggest that the improvement of polarity may have a positive impact on the processes of further hydroxylation, which culminate in the water soluble form suitable for the uptake by peripheral tissues (Quinn & Kagan, 1998; Jovičić, Ignjatović, & Majkić-Singh, 2012). Hence, selenium and tellurium analogs might enhance metabolic functions of natural  $VD_3$ .

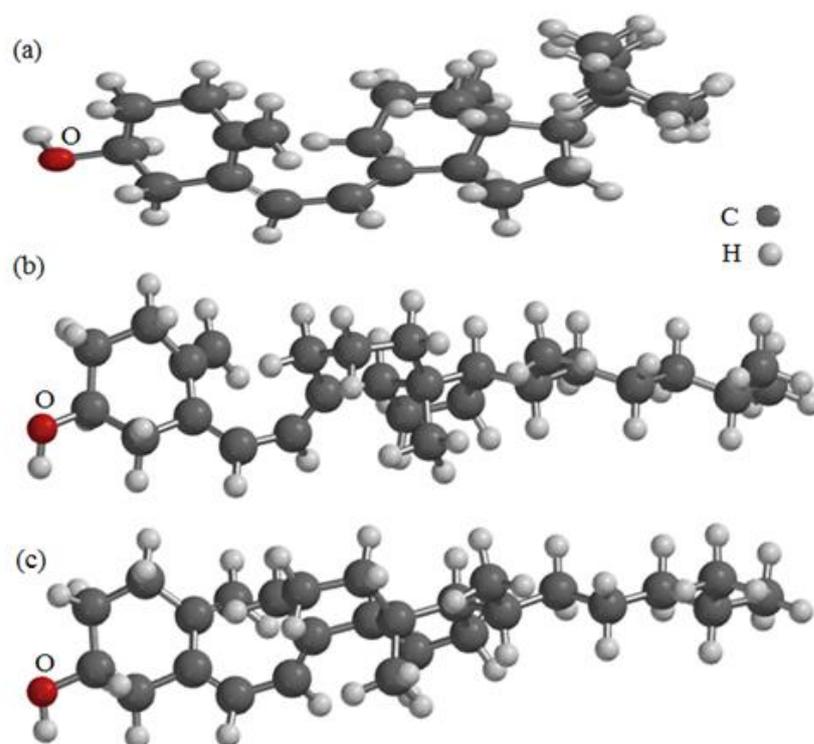


Figure 3. Structural models proposed for VD<sub>3</sub>O-H, a – conformer 1, longitudinal view; b – conformer 2; longitudinal view; c – conformer 1, view permitting visualization at 45°

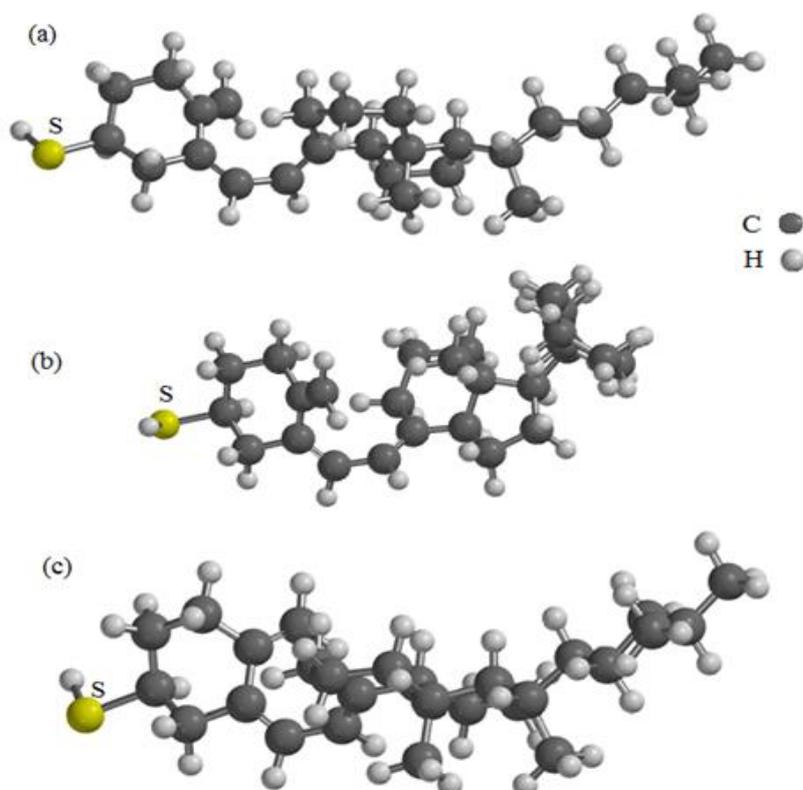


Figure 4. Structural models proposed for VD<sub>3</sub>S-H, a – conformer 1, longitudinal view; b – conformer 2; longitudinal view; c – conformer 1, view permitting visualization at 45°

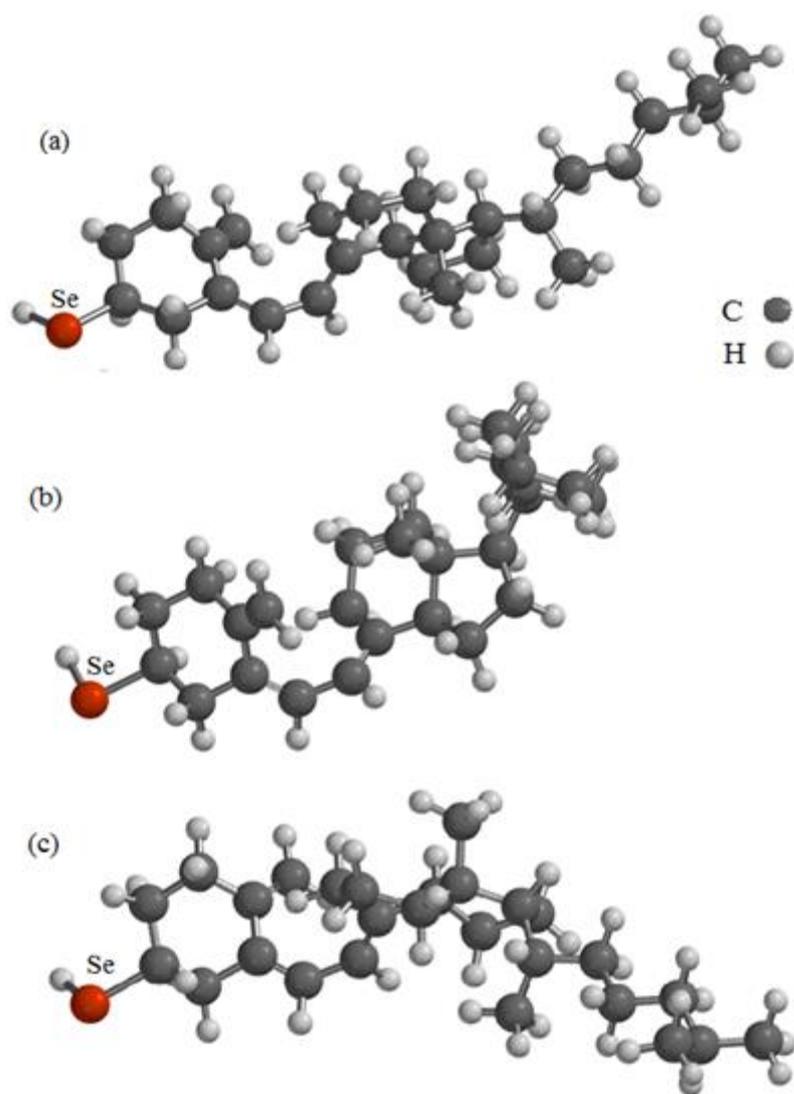


Figure 5. Structural models proposed for  $VD_3Se-H$ , a – conformer 1, longitudinal view; b – conformer 2; longitudinal view; c – conformer 1, view permitting visualization at  $45^\circ$

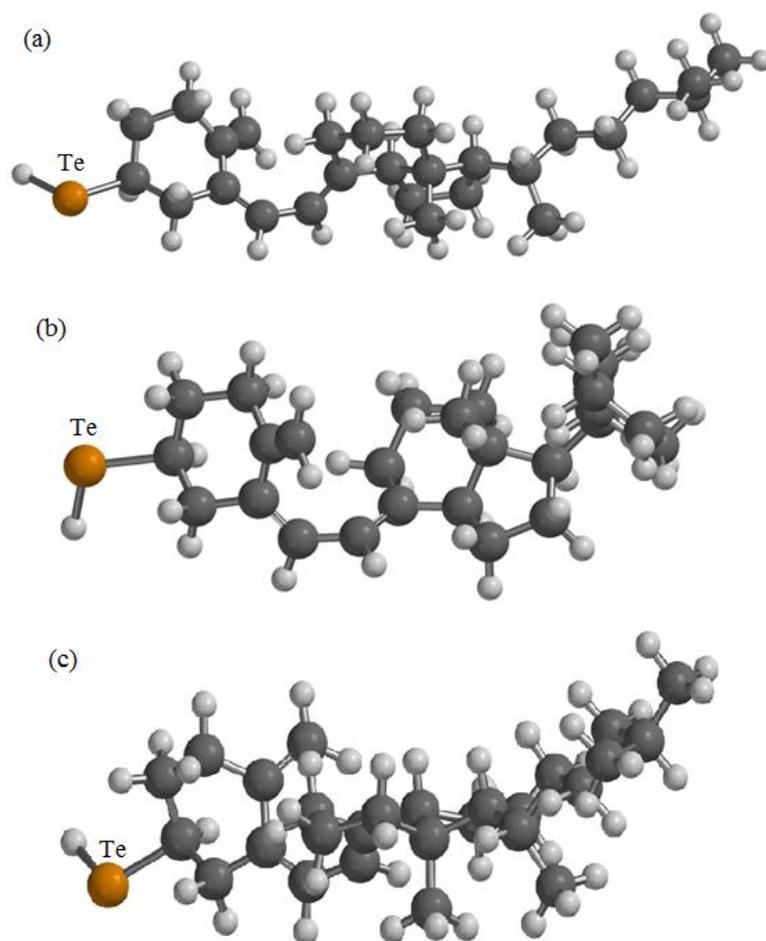


Figure 6. Structural models proposed for  $VD_3Te-H$ , a – conformer 1, longitudinal view; b – conformer 2; longitudinal view; c – conformer 1, view permitting visualization at  $45^\circ$

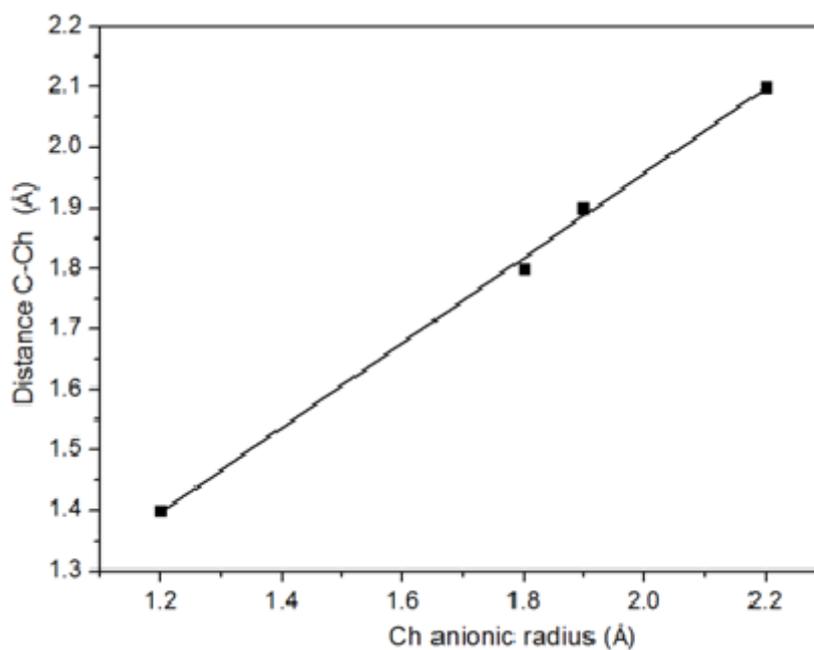


Figure 7. Dependence of the distances Ch-H on the chalcogen ionic radii

Table 1. Interatomic distances (Å) and potential energies (ua) calculated for substituted VD<sub>3</sub>Ch-H

Distance	Ch					
	O	S	Se	Te	O [6]	O [7]
Ch - H	0.973	1.341	1.507	1.692	0.840	0.961
Ch-C3	1.427	1.828	1.937	2.103	1.433	416
C3-C2	1.533	1.537	1.530	1.530	1.503	1.564
C2-C1	1.532	1.535	1.532	1.532	1.540	1.527
C1-C10	1.509	1.508	1.509	1.509	1.496	1.479
C10-C19	1.342	1.342	1.342	1.342	1.339	1.329
C10-C5	1.466	1.465	1.466	1.466	1.483	1.448
C3-C4	1.533	1.536	1.529	1.528	1.519	1.508
C4-C5	1.521	1.524	1.520	1.320	1.515	1.506
C5-C6	1.349	1.349	1.349	1.349	1.341	1.338
C6-C7	1.447	1.447	1.447	1.447	1.454	1.436
C7-C8	1.347	1.347	1.347	1.348	1.325	1.336
C8-C9	1.519	1.519	1.519	1.513	1.515	1.572
C9-C11	1.534	1.534	1.534	1.532	1.526	1.518
C11-C12	1.537	1.538	1.538	1.532	1.522	1.559
C12-C13	1.546	1.546	1.546	1.543	1.530	1.532
C13-C17	1.563	1.563	1.563	1.577	1.554	1.523
C13-C18	1.548	1.548	1.548	1.555	1.520	1.537
C13-C14	1.556	1.556	1.556	1.570	1.557	1.518
C14-C8	1.513	1.513	1.513	1.525	1.550	1.548
C14-C15	1.525	1.525	1.525	1.533	1.525	1.502
C15-C16	1.532	1.532	1.532	1.518	1.538	1.533
C16-C17	1.558	1.558	1.558	1.536	1.550	1.572
C17-C20	1.559	1.559	1.559	1.564	1.546	1.512
C20-C21	1.532	1.532	1.532	1.533	1.530	1.547
C20-C22	1.554	1.554	1.554	1.554	1.520	1.522
C22-C23	1.535	1.535	1.535	1.534	1.610	1.514
C23-C24	1.534	1.534	1.534	1.533	1.415	1.533
C24-C25	1.540	1.540	1.540	1.540	1.514	1.258
C25-C26	1.531	1.531	1.531	1.531	1.516	1.569
C25-C27	1.529	1.529	1.529	1.529	1.518	1.489
C7-C19	3.232	3.230	3.226	3.322	3.232	3212
<b>Energy</b>	<b>353.51</b>	<b>347.28</b>	<b>329.30</b>	<b>358.53</b>		

Modeling is increasingly used in all aspects of drug candidates' with desired properties. Naturally, its results make available a large population of intermediate conformers. However, it is not the aim of this article to give an overview of their geometry and stabilities. Its objective is to draw attention to the possibility of changing the properties of vitamin D by means of the substitution of S, Se and Te for oxygen. Thus our data appear to be appropriate to fill the gap in structural characteristics of virtual VD<sub>3</sub> variants for further research.

#### 4. Conclusions

For the first time, the comparative structural modeling of vitamin D<sub>3</sub> containing sulfur, selenium and tellurium in oxygen site has been carried out. It provided detailed information

about the bond lengths and bond angles, filling the gap in the structural characteristics of virtual VD<sub>3</sub> variants. The investigation using the molecular mechanics technique with good approximation confirmed the information previously available on X-ray refinements for the natural VD<sub>3</sub>. It was shown that Ch-H and Ch-C bond lengths grow in parallel with the increasing chalcogen ionic radii and practically insensitive to the presence of the organic moiety. These findings demonstrated a higher polarity of VD<sub>3</sub>S-H, VD<sub>3</sub>Se-H and VD<sub>3</sub>Te-H as compared to VD<sub>3</sub>. The main difference between the derivatives containing O, S, Se and T is the angle C (3) - Ch - H, thus reflecting a variety of distortions of  $\alpha$  and  $\beta$  chairs. It may be suggested that increased polarity could significantly improve the metabolic functions of natural VD<sub>3</sub>.

### Acknowledgments

The authors are indebted to PROPP (Federal University of Mato Grosso do Sul, Brazil) for financial support and to Prof. Elizabeth Warner for useful discussions.

### References

- Blaner W. S. (2013). The fat-soluble vitamins 100 years later: where are we now? *Journal of Lipid Research*, 54, 1716–1718. (and references therein).  
<https://doi.org/10.1194/jlr.E039891>
- Burtis, C. A., Ashwood, E. R., & Bruns, D. E. (2006). *Titzt Textbook of Clinical Chemistry and Diagnostics*. Elsevier.
- Griffin, J. F., Duax W. L., & Weeks, C. M. (Eds). (1984). *Atlas of Steroid Structure*, Vol. 2. Plenum Publishing Corp., New York.
- Halgren, T. A. (1996). Merck molecular force field. I. Basis, form, scope, parameterization, and performance of MMFF94. *J. Comput. Chem.*, 17, 490–519.  
[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-987X\(199604\)17:5/6<490::AID-JCC1>3.0.CO;2-P](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-987X(199604)17:5/6<490::AID-JCC1>3.0.CO;2-P)
- Holick, M. F. (2010). *Vitamin D, Physiology, Molecular Biology and Clinical Applications*. New York: Humana Press.

- Hull, S. E., Leban, I., White, P. S., & Woolfson, M. M. (1976). The crystal and molecular structure of ergocalciferol (vitamin D<sub>2</sub>), *Acta Crystallographica Section B*, *32*, 2374–2381. <https://doi.org/10.1107/S0567740876007796>
- Jovičić, S., Ignjatović, S., & Majkić-Singh, N. (2012). Biochemistry and metabolism of vitamin D / Biohemija i metabolizam vitamina D. *Journal of Medical Biochemistry*, *31*(4), 309-315. <https://doi.org/10.2478/v10011-012-0028-8>
- Macyntyre, J. E. (Ed). (1999). *Dictionary of Inorganic Compounds*, CRC Press, London, Glasgow, New York.
- National Institute of Standards and Technology [NIST], 2014.
- Novak, I., & Potts, A. W. (1997). Electronic structure of vitamins D<sub>2</sub> and D<sub>3</sub>. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Bioenergetics*, *1319*, 86–90. [https://doi.org/10.1016/S0005-2728\(96\)00118-1](https://doi.org/10.1016/S0005-2728(96)00118-1)
- Quinn, P. J., & Kagan, V. T. (Eds.). (1998). *Subcellular Biochemistry*, *30*, Fat-Soluble Vitamins,, Plenum Press, N.Y.
- Soriano-Garcia, M. (2004). Organoselenium compounds as potential therapeutic and chemopreventive agents: a review. *Current Medical Chemistry*, *11*, 1657–1669. <https://doi.org/10.2174/0929867043365053>
- Tiekink, E. R. (2012). Therapeutic potential of selenium and tellurium compounds: opportunities yet unrealized. *Dalton Transactions*, *41*, 6390–6395. <https://doi.org/10.1039/c2dt12225a>
- Toan, T., Deluca, H. F., & Dahl, L. F. (1976). Solid-state conformations of vitamin D<sub>3</sub>. *The Journal of Organic Chemistry*, *41*, 3476–3478. <https://doi.org/10.1021/jo00883a035>
- Walsh, R. D. B., Bradner, M. W., Fleischman, S., Morales, L. A., Moulton, B., Rodríguez-Hornedo, N., & Zaworotko, M. J. (2003). Crystal Engineering of the compositions of pharmaceutical phases, *Chemical Communications*, 186–187. <https://doi.org/10.1039/b208574g>
- Wang, J. R., Chun, Z., Yu, X. P., & Mei, X. F. (2014). Stabilizing vitamin D<sub>3</sub> by conformationally selective co-crystallization. *Chemical Communications*, *50*, 855–858. <https://doi.org/10.1039/C3CC47747A>

- Wang, J. R., Zho, B. Q., Yu, Q. H., & Mei, X. F. (2016). Selective crystallization of vitamin D3 to prepare novel conformational polymorphs with distinctive chemical stability. *Cryst. Eng. Commun.*, *18*, 1101–1104.
- Xie, Q., He, L., Lai, H., Zheng, W., & Chen, T. (2014). Selenium substitution endows cysteine with radiosensitization activity against cervical cancer cells. *RSC Advances*, *4*, 34210-34216. <https://doi.org/10.1039/C4RA07031C>.

## VII. CONCLUSÃO

1. Foi mostrado que o software Spartan 14 é adequado para descrever as estruturas contendo componentes das vitaminas D<sub>2</sub> e D<sub>3</sub> utilizando o campo de força MMFF.
2. Ao montar as formulas estruturais das vitaminas D<sub>2</sub> e D<sub>3</sub> foi possível realizar a otimização dos arranjos estruturais nos compostos virtuais substituídos.
3. Para três conformers de cada tipo de constituição virtual foram obtidos valores interatômicos e ângulo de valência, isto sempre quando atende a condição da energia potencial mínima.
4. Foram elucidados tanto as similaridades quanto as diferenças entre os compostos naturais existentes e os compostos virtuais obtidos como resultado das substituições.
5. Com base nos dados obtidos foi mostrado que as polaridades do grupo Ch-H crescem com o raio iônico dos calcogêneos, o que indica a possibilidade de melhorar a performance farmacológica das estruturas em questão.