

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL
REGIÃO CENTRO-OESTE**

ANA NOGUEIRA GAÚNA

**MODELAGEM MOLECULAR DOS GLICOCORTICOIDES SUBSTITUÍDOS POR
CALCOGÊNIOS E HALOGÊNIOS NOS PONTOS REATIVOS DA ESTRUTURA**

**CAMPO GRANDE – MS
2020**

ANA NOGUEIRA GAÚNA

**MODELAGEM MOLECULAR DOS GLICOCORTICOIDES SUBSTITUÍDOS POR
CALCOGÊNIOS E HALOGÊNIOS NOS PONTOS REATIVOS DA ESTRUTURA**

Tese 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 Doutor.

Orientador: Prof. Dr. Petr Melnikov

Co-orientador: Prof. Dr. Valter Nascimento

**CAMPO GRANDE – MS
2020**

ANA NOGUEIRA GAÚNA

**MODELAGEM MOLECULAR DOS GLICOCORTICOIDES SUBSTITUÍDOS POR
CALCOGÊNIOS E HALOGÊNIOS NOS PONTOS REATIVOS DA ESTRUTURA**

Tese 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 Doutor.

A banca examinadora, após a avaliação do trabalho, atribuiu ao candidato o conceito _____.

Campo Grande, MS, __ de __ de 2020.

COMISSÃO EXAMINADORA

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

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

Prof. Dr. Augustin Malzac
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul – UFMS

Profa. Dra. Carmen Figueiredo
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul - UFMS

Profa. Dra. Fernanda Zanoni Consolo
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul – UFMS

Profa. Dra. Sandra Helena Correia Diettrich Baptista
Universidade Federal de Mato Grosso do Sul - UFMS

À família e amigos, que entenderam minha ausência neste período

AGRADECIMENTOS

À Deus, sempre e por todos os motivos, pela liberdade e livre arbítrio, por me reconhecer como sua filha, me permitir sabedoria na escolha dos caminhos, coragem para acreditar e força para não desistir.

Agradeço a todos que estiveram junto a mim neste percurso e que, com certeza, somaram esforços na construção desta conquista. Foram dias intensos sempre numa sequência de alegrias, frustrações, ansiedade, curiosidades e angústias e que me permitiram acreditar na magia da vida e na benção de Deus. Dizer o quanto sou grata às pessoas que me incentivaram, não é difícil, porém, não tenho como mensurar. Deus os abençoe. Foram dias de dedicação, respeito e de muito trabalho. Obrigada.

Ao Prof. Dr. Petr Melnikov, primeiramente por ser meu orientador. Mas também por seus ensinamentos, por sua presença firme no incentivo e paciência. Foram horas imersas na pesquisa, com respeito, integridade e um sorriso que, quando necessário, me libertava da tensão exigida. Obrigada.

Ao Prof. Dr. Valter Aragão, que sempre me incentivou a prosseguir mesmo diante de dúvidas e angústias. Obrigada.

À Dra. Rosângela Rigo, por sua sabedoria clínica, constante disposição para ensinamentos, ideias e sugestões. Obrigada.

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

Ao Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste que, através dos Professores e todo seu elenco administrativo, possibilitaram a realização deste sonho.

Vocês não me escolheram, mas eu os escolhi para irem e darem fruto, fruto que permaneça, a fim de que o Pai conceda a vocês o que pedirem em meu nome (João 15.16)

RESUMO

Os hormônios esteroides (corticosteroides) são moléculas que provocam muitas discussões no meio científico, por serem de grande interesse o entendimento sobre o mecanismo e função na fisiologia humana e suas resultantes em aplicações clínicas. A funcionalidade de corticoides é determinada pelos pontos estruturais chaves que são grupos OH, C=O e H (hidroxilas, cetonas e prótons), responsáveis por interação com correspondentes receptores. A pesquisa teve como cerne a modelagem molecular do hormônio cortisol, substituído nestes sítios ativos por calcogênios (enxofre, selênio e telúrio) ou halogênios (cloro, bromo e iodo). Para cálculos de modelagem molecular foi utilizado Software *Spartan*®, um dos mais adequados para a escolha de modelos de três conformeros de menor energia potencial de cada tipo de substituição e para cada substituinte. Foram realizados os cálculos de valores de distâncias interatômicas e ângulos de valência para cada modelo. Para testar o Software, os resultados obtidos para os compostos virtuais, quando possível, foram comparados com os dados da difratometria de raios-X existentes. Os comprimentos de ligação calculados e os ângulos de ligação do cortisol e seus derivados com calcogênios pesados foram semelhantes, exceto pelo alongamento das distâncias-chave das ligações Ch-H, Ch-C e Ch = O, em função dos correspondentes raios iônicos. O efeito cumulativo de tais substituições pode resultar em alterações estruturais significativas em toda a molécula, resultando em uma maior propensão a interagir com o receptor hormonal. Quanto aos derivados da dexametasona (9 α – fluorocortisol), foi demonstrado que comprimentos de ligações C-C, C = C e C = O também coincidem com os do cortisol, clorocortisol e bromocortisol. A diferença básica consiste nos comprimentos das ligações C- Hal, que estão em relação linear com os raios iônicos dos halogênios. A baixa eletronegatividade do par carbono-iodo e o grande raio iônico do iodo implicam na facilidade com que ocorre a separação do iodo elementar. Deste modo, a molécula inicial de esteroide adquire um elétron desemparelhado, capaz de acelerar a cinética da interação com o receptor. A modelagem estrutural computadorizada de corticoides virtuais pode fornecer informações sobre a viabilidade de futuros testes laboratoriais para aumentar o leque de compostos bioativos.

Palavras-chave: Glicocorticoides, Cortisol, Dexametasona, Calcogênios, Halogênios, Modelagem molecular.

ABSTRACT

Steroid hormones (corticosteroids) are molecules that have promoted numerous discussions in the scientific community, as they are of great interest in understanding the mechanism and function in human physiology and their resulting clinical applications. Corticoid functionality is determined by the key structural points that are OH, C = O and H groups (hydroxyls, ketones and protons), responsible for interacting with corresponding receptors. The research was focused on the molecular modeling of the hormone cortisol, replaced at these active sites by chalcogens (sulfur, selenium and tellurium) and halogens (chlorine, bromine and iodine). For molecular modeling calculations, Software (*Spartan* ®,) was used, one of the most suitable for choosing models of conformers with the lowest potential energy for each type of substitution and for each substituent. Calculations of interatomic distance values and valence angles were performed for the three models. To test the software, the results obtained for the virtual compounds, when possible, were compared with the existing X-ray diffractometry data. The calculated binding lengths and the binding angles of cortisol and its derivatives with heavy chalcogens were similar, except for the lengthening of the key distances of the Ch-H, Ch-C and Ch = O bonds, as a function of the corresponding ionic radii. The cumulative effect of such substitutions can result in significant structural changes throughout the molecule, resulting in a greater propensity to interact with the hormone receptor. As for dexamethasone (9 α -fluorocortisol) derivatives it has been shown that C-C, C = C and C = O bonds lengths also coincide with those of cortisol, chlorocortisol and bromocortisol. The basic difference consists in the lengths of the C-Hal bonds, which are in linear relationship with the ionic radii of the halogens. The low electronegativity of the carbon-iodine pair and the large ionic radius of iodine imply the ease with which the separation of the elemental iodine occurs. In this way, the initial steroid molecule acquires an unpaired electron, capable of accelerating the kinetics of the interaction with the receptor. Computerized structural modeling of virtual corticosteroids can provide information on the feasibility of future laboratory tests to increase the assortment of bioactive compounds.

Keywords: Glucocorticoids, Cortisol, Dexametason, Chalcogens, Halogens, Molecular modeling

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Esquema de comportamento do glicocorticoide livre.....	17
Figura 2 - Matriz original de esteroides.....	17
Figura 3 - Numeração de carbonos na matriz conforme IUPAC	18
Figura 4 - Estrutura de colesterol	18
Figura 5 - Performance da 11 β -hidroxisteroid dehidrogenase na função do cortisol.....	19
Figura 6 - 9 α -fluorocortisol ou dexametasona.....	19
Figura 7 - Estrutura do C21-iodocortisol.....	20
Figura 8 - Estrutura do iodocortisol mostrando o esquema de numeração	20
Figura 9 - Representação estrutural do cortisol	21
Figura 10 - Funcionalidade do corticoide nos pontos estruturais chaves	23
Figura 11 - Representação estrutural da dexametasona.....	24
Figura 12 - Forma dimerica da dexametasona.....	25
Figura 13 - Os três passos que devem ser realizados para otimização de uma molécula.....	39
Figura 14 - Escolha de campo de geometria de equilíbrio no estado fundamental	40
Figura 15 - Escolha de campo de força e do método computacional	41
Figura 16 - Realização dos cálculos	41

LISTA DE TABELAS

Tabela I - Características estruturais das formas polimórficas do cortisol.....	23
Tabela II - Características estruturais das formas substituídas da dexametasona.	25
Tabela III - Os glicocorticoides mais usados na clínica e sua atividade	26
Tabela IV - Eletronegatividade de carbono e halogênios de acordo com diferentes autores...	27
Tabela V - Necessidades nutricionais de iodo e ingestão máxima tolerável.....	30
Tabela VI - Propriedades do Enxofre	31
Tabela VII -Propriedades do enxofre sob as formas alfa, beta e gama.....	32
Tabela VIII- Propriedades do selênio.....	33
Tabela IX - Propriedades do telúrio	35

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

IUPAC:	União Internacional de Química Pura e Aplicada
MMFF:	Merck Molecular Force Field
ACTH:	Hormônio adrenocorticotrófico
GC:	Glicocorticoide
MC:	Mineralocorticoide

LISTA DE SÍMBOLOS

CH:	Calcogênio
C21:	Iodocortisol
CRH:	Corticotropina
a, b, c, α, β e γ:	Parâmetros da célula unitária
kcal/mol:	Quilocaloria por mol
SO_4^{2-} :	Sulfato
SeO_4^{2-} :	Selenato
K_2TeO_3 :	Telurito de potássio

SUMÁRIO

I INTRODUÇÃO	15
II REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	16
II.I Glicocorticoides	16
II.I.I Cortisol	21
II.I.II Dexametasona	24
II.II Halogênios	27
II.II.I Flúor	27
II.II.II Cloro.....	28
II.II.III Bromo	28
II.II.IV Iodo.....	29
II.II.V Calcogênios.....	30
II.II.VI Enxofre	30
II.II.VII Selênio.....	32
II.II.VIII Telúrio.....	34
II.III MODELAGEM MOLECULAR.....	35
III OBJETIVOS.....	37
III.I Objetivo geral.....	37
III.II Objetivos específicos	37
IV METODOLOGIA	38
REFERÊNCIAS	42
V ARTIGOS.....	47
V.I MODELAGEM ESTRUTURAL COMPUTADORIZADA DO IODOCORTISOL	47
V.I.I Introdução.....	47
V.I.II Materiais e métodos	49
V.I.III Resultados e discussão	50
V.I.IV Conclusões.....	53
REFERÊNCIAS	53
V.II MODELAGEM ESTRUTURAL DOS CORTISOIS COM ENXOFRE, SELÊNIO E	
TELÚRIO	55
V.II.I Introdução	55

V.II.II Materiais e métodos	57
V.II.III Resultados e discussão.....	57
V.II.IV Conclusões	63
REFERÊNCIAS.....	63
VI CONCLUSÕES GERAIS	66
ANEXOS.....	67

I INTRODUÇÃO

Os hormônios esteroides são moléculas que provocam muitas discussões no meio científico, por serem de grande interesse no entendimento sobre o mecanismo e a função na fisiologia humana e suas resultantes nas aplicações clínicas. A função esteroidal pode ser alterada por hormônios sintéticos ou anti-hormônios que interferem seletivamente na proteína receptora. As semelhanças entre os esteroides naturais e sintéticos apresentam uma competição pelos sítios ativos dessa proteína receptora (CUNHA et al.,2004)

O glicocorticoide natural é o cortisol e o sintético a hidrocortisona. Além do hormônio produzido no organismo, existe grande quantidade de compostos sintéticos mimetizando a estrutura do cortisol, mas poucos deles chegam a serem usados na clínica. A estrutura primordial do cortisol contém carbono, hidrogênio e oxigênio sendo derivada do colesterol, porém, pode conter outros átomos substituindo àqueles mencionados, por exemplo, os calcogênios como enxofre, selênio e telúrio e halogênios, como flúor e seus análogos. Isso permite aumentar o leque dos hormônios promissores para estudos farmacológicos, minimizando os processos de sínteses e investimentos financeiros.

Os métodos computacionais permitem modelar novos compostos tendo como base a estrutura fundamental, não exige altos custos em comparação àqueles preparados num laboratório convencional. Os métodos de modelagem molecular ou computacional fornecem informações significativas para a subsequente obtenção experimental de novos compostos. Portanto, o uso de *softwares* adequados para investigar corticoides substituídos nos pontos chaves da estrutura molecular foi o objetivo desta pesquisa.

II REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

II.I Glicocorticoides

Os glicocorticoides são hormônios esteroides produzidos pelo córtex suprarrenal sob rígido controle do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, conhecidos por serem reguladores vitais de uma ampla variedade de processos fisiológicos fundamentais (GARDNER, SHOBACK, 2018). Tecnicamente, o termo corticosteroide refere-se a glicocorticoides e mineralocorticoides, mas é geralmente usado como sinônimo dos primeiros. A tecnologia das drogas glicocorticoides foi impulsionada pela necessidade da redução dos efeitos colaterais indesejados, mantendo os benefícios da ação anti-inflamatória (YUANZHENG et al., 2014).

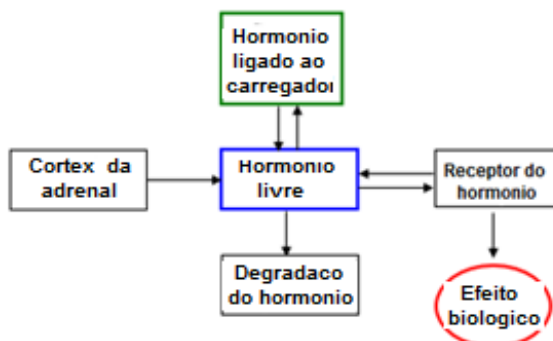
Os estudos dos hormônios da glândula suprarrenal ganharam destaque a partir das pesquisas de Thomas Addison, ao relatar em 1855, a insuficiência adrenocortical, conhecida como doença de Addison, e também, de Harvey William Cushing, em 1912, ao relatar a futura síndrome de Cushing (GRANNER, 2015). Philip Hench indicou em 1949 os corticosteroides para a terapêutica de artrite reumatoide (FAIÇAL & UEHARA, 1998).

A glândula suprarrenal é de grande importância para o organismo, por desempenhar um papel de equilíbrio eletrolítico e na regulação do metabolismo. Os adrenocorticoides atuam no núcleo das células através do receptor de glicocorticoide, e sua migração para o interior do núcleo estimula a transcrição de genes que codificam enzimas específicas. Ao grupo dos glicocorticoides pertencem os hormônios que são produzidos na zona fasciculada do córtex da suprarrenal (hormônios endócrinos). O cortisol (endócrino) e dexametasona (sintético) são representantes clássicos desse grupo de compostos, que atuam nas células alvo e que se ligam ao receptor de glicocorticoide presente intracelularmente onde promovem sua translocação até o núcleo (MOUDGIL, 1994; YUANZHENG, 2014).

São diversas as formulações sintéticas de hormônios similares ao original cortisol. Nos corticosteroides, a potência e eficácia devem ser observadas conforme a literatura como medida de proteção do sistema hipotalâmico-hipofisário-adrenal (FINAMOR et al., 2002). A redução ou ampliação do tempo de uso terapêutico está intrínseco a capacidade de absorção, a cinética do metabolismo e biodisponibilidade, evidentemente além da afinidade e seletividade, itens farmacocinéticos a serem avaliados (KATZUNG, 2003).

A composição do complexo hormônio-receptor leva a efeitos biológicos específicos para cada hormônio individual conforme a Figura 1.

Figura 1 – Esquema de comportamento do glicocorticoide livre

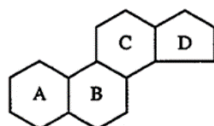


Fonte: Pharmwiki, 2019.

Os corticosteroides estão diretamente relacionados às funções cardiovasculares, metabólicas, imunológicas e homeostáticas, sendo, muitas vezes, usados na clínica como imunossupressores e anti-inflamatórios, bem úteis no tratamento de doenças autoimunes. Alguns efeitos diretos desses hormônios, os quais dão a característica imunossupressora a eles, são: diminuição da mobilidade e atividade dos neutrófilos e macrófagos, diminuição da secreção de citocinas, inibição da ação dos linfócitos, apoptose de linfócitos aumentada, replicação clonal de linfócitos reduzida, diminuição da produção de anticorpos e diminuição da secreção de mediadores inflamatórios com histamina (BROOKES et al., 2011).

Do ponto de vista estrutural, os glicocorticoides, bem como outros hormônios da suprarrenal, procedem de um sistema ou matriz contendo ciclos, (Figura 2), cujos anéis são denominados A, B, C (procedente de ciclohexano) e D (procedente de ciclopentano):

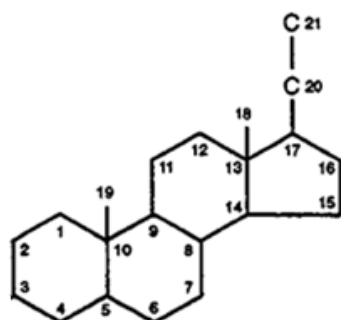
Figura 2 – Matriz original de esteroides



Fonte: Mazzafero e Pasquale, 2016.

A União Internacional de Química Pura e Aplicada (IUPAC, 1919), definiu a seguinte numeração de carbonos na molécula de colesterol, composto mais próximo aos corticoides (Figura 3).

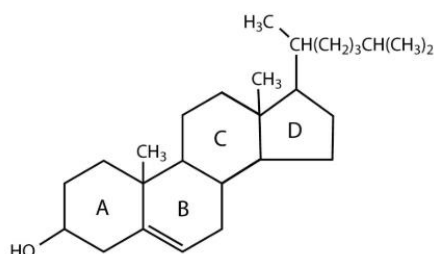
Figura 3 – Numeração de carbonos na matriz conforme IUPAC.



Fonte: Mazzafero e Pasquale, 2016.

A identificação dos átomos que compõe uma estrutura é necessária para que se possa comparar as estruturas com os resultados da difratometria de raios-X. O composto mais representativo desta matriz é o colesterol que, pode ser considerado o precursor de hormônios esteroides, (Figura 4).

Figura 4 – Estrutura de colesterol

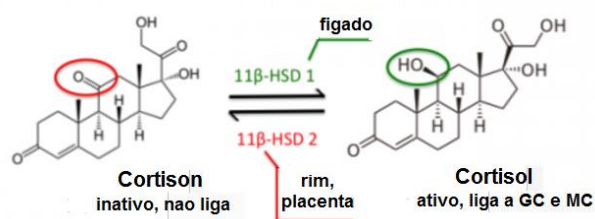


Fonte: Mazzafero e Pasquale, 2016.

Todos os corticosteroides são derivados do colesterol, portanto, igualmente ao cortisol, têm um grupo cetona ligado ao carbono C3 e uma dupla ligação entre C4 e C5. No organismo, as primeiras etapas da síntese dos esteroides incluem a adição paulatina de átomos de oxigênio e hidrogênio, seguida de reações de conjugação, desse modo se formam compostos intermediários hidrófilos. Os derivados inativos se formam pela adição de hidrogênio na dupla ligação C4=C5, processo que ocorre tanto no fígado, como em outros locais. A atividade da hidroxila acontece exclusivamente no fígado (PHARMWIKI, 2019).

No que diz respeito ao cortisol, existem pontos chaves que determinam a sua função. As mudanças nestes pontos são regidas por ação enzimática, como mostra o exemplo da performance da 11 β - hidroxisteroide dehidrogenase na transformação entre ceto- e hidroxigrupos da estrutura, assim chamada a tautometria ceto-enolica (Figura 5).

Figura 5 - Performance da 11 β -hidroxisteroide dehidrogenase na função do cortisol

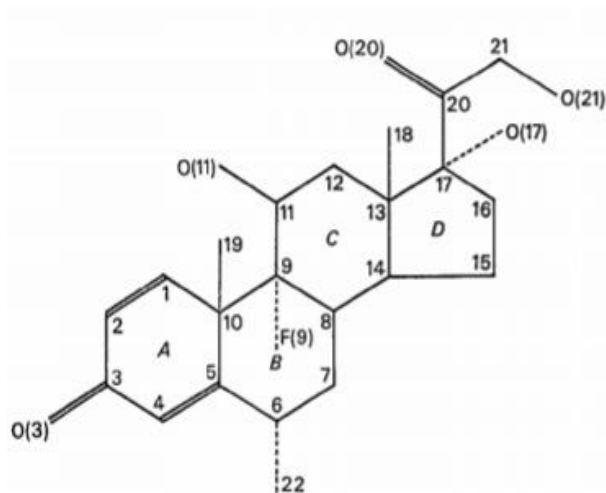


Fonte: Pharmwiki, 2019.

Dados cristalográficos de mais de 1000 esteroides fornecem informações sobre suas conformações preferidas, considerando estabilidades relativas e influência substitutiva em seu potencial interativo (BOHL, DUAX, 2018).

Como foi mencionado, cortisol é um potente hormônio natural no grupo dos glicocorticoides, enquanto que a hidrocortisona é uma molécula sintética. A modificação deste hormônio original, se dá pela introdução de certos aditivos na estrutura molecular básica. O 9 α -Hal são conhecidos há muito tempo e o que se pretende é melhorar as propriedades fisiológicas do cortisol e prednisolona (BLEULER, 1962). Um representante clássico neste composto é 9 α -fluorocortisol ou dexametasona onde o hidrogênio na posição C9 fica substituído por flúor (Figura 6).

Figura 6 - 9 α -fluorocortisol ou dexametasona

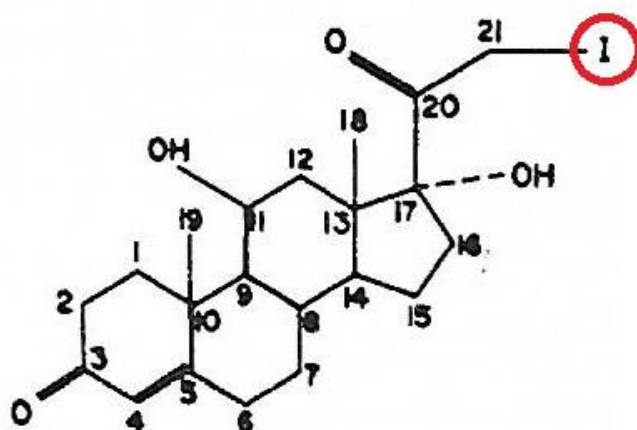


Fonte: Bleuer, 1962.

Esta posição, assim como no C16, faz diminuir substancialmente a superfície de interação com receptores em comparação ao cortisol (YUANZHENG et al., 2014). De acordo com a difração de raios X (Figura 6), o 9 α -fluorocortisol cristaliza na forma ortorrômbica e seus

parâmetros coincidem com estudos anteriores, onde o derivado do cloro parece ser uma deformação monoclinica, enquanto que o bromocortisol tem forma cristalina hexagonal. Em relação ao iodocortisol, até o presente, a única estrutura descrita é do C21-iodocortisol (Figura 7), um composto facilmente hidrolisável, no qual todos os átomos de oxigênio estão envolvidos em ligações com o hidrogênio (CASTELLANO et al.,1980).

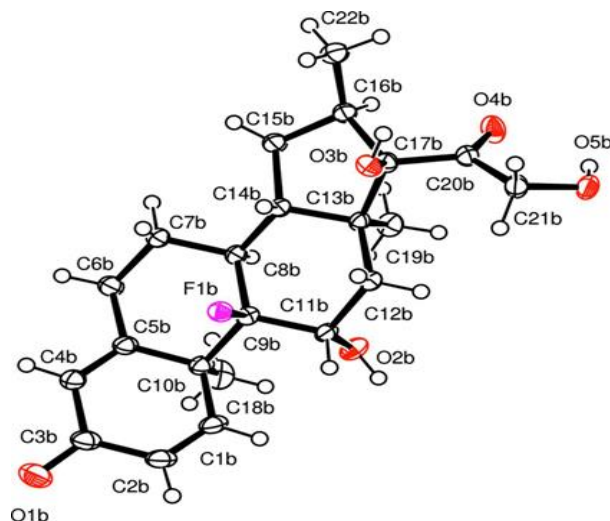
Figura 7 – Estrutura do C21-iodocortisol



Fonte: Castellano et al., 1980.

Em relação ao isômero 9 α , até onde sabemos, apenas uma breve menção foi feita nas publicações de Josef Fried, pioneiro na síntese de fluoro esteroides (FRIED, 1992). Assim, tendo a dexametasona (Figura 8) apresentado um maior potencial para uso clínico, o composto deixou de ser investigado (FRIED, 1992).

Figura 8 - Estrutura do iodocortisol mostrando o esquema de numeração



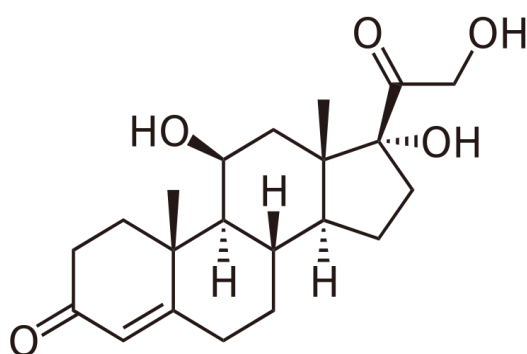
Fonte: Dideberg, 1974.

II.I.I Cortisol

O cortisol é um hormônio endócrino, secretado na região cortical das glândulas suprarrenais, sua produção ou síntese é regulada pelo hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), secretado pela hipófise, em resposta a estímulos ou estresse.

Formula química $C_{21}H_{30}O_5$

Figura 9 - Representação estrutural do cortisol



Fonte: Pharmwiki, 2019.

A produção do cortisol se dá a partir de um estímulo estressante o qual transmite impulsos nervosos ao hipotálamo, que, por sua vez, reage e libera o fator liberador de corticotropina (CRH) na hipófise, cujas células secretam hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). Este, chegando até o córtex da suprarrenal promove uma sucessão de etapas de fundamental importância para o organismo, pois orienta o feedback aos prévios estímulos. Na verdade, é um sinalizador que acompanha a existência da vida, sendo mais um dispositivo de proteção e segurança para o organismo. Por conseguinte, o fator estresse pode ser externo ou interno, positivo ou negativo (BUENO & GOUVÊA, 2011).

O cortisol tem vida média de 80 a 100 minutos e, para se manter uma boa concentração sérica é necessário que sua produção seja diária, em média 10-20 mg/dia. O pico acontece às 8 horas com o mínimo de liberação entre 18 e 24 horas, entretanto para pessoas de hábitos ou trabalho noturno e que dormem durante o dia, o pico acontece entre 18 e 24 horas (ANTI, 2008).

Sendo derivado do colesterol, seu transporte é feito por uma proteína plasmática carregadora, a transcortina, uma globulina que apresenta maior afinidade de ligação com o

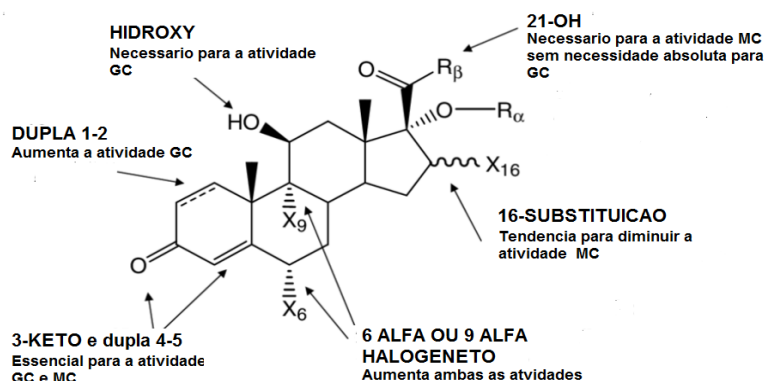
cortisol (endócrino) do que, com seus análogos sintéticos. Em geral, todo o glicocorticoide atravessa as membranas celulares e atua num receptor presente no citoplasma e núcleo. Tem boa absorção no trato gastrointestinal, seu metabolismo é feito pelo fígado e a eliminação ocorre por via renal. O receptor pertence à superfamília dos receptores de esteroides, retinoides e hormônios tireoidianos. O cortisol faz ligação com o receptor de forma não covalente, alterando a sua estrutura, o novo complexo liga-se ao elemento regulador dos glicocorticoides induzindo ou reprimindo a transcrição gênica (JURUENA, 2004; LU, 2006).

Bohl em 2018, em seu livro analisa minuciosamente os efeitos do cortisol em órgãos e sistemas, podendo ser resumidos em:

- Causa aumento do catabolismo proteico, levando a um aumento no nitrogênio urinário.
- No metabolismo dos lipídeos o cortisol estimula a lipólise, facilitando a ação dos hormônios ativadores da lipase, como o glucagon, a adrenalina e o receptor.
- Tem efeito anti-inflamatório e antialérgico, causando a redução da hiperemia da resposta celular e também reduz migração de neutrófilos e macrófagos no local da inflamação, na exsudação, na formação de fibroblastos e na liberação de histamina.
- Estabiliza a membrana dos lisossomos impedindo a saída das enzimas hidrolíticas no processo inflamatório.
- O cortisol tem efeito sobre o trato gastrointestinal levando ao aumento de secreção de ácido clorídrico, pepsina e tripsina pancreática, diminui a secreção de muco, favorecendo o desenvolvimento de úlceras gastroduodenais.
- Apresenta efeito sobre os ossos. Se administrados de forma crônica, reduz a matriz óssea pois a diminuição de absorção do cálcio (Ca) no lúmen intestinal e o aumento da excreção renal de cálcio (Ca) e fósforo (P) podem predispor ao desenvolvimento de osteoporose e fraturas espontâneas.

Para visualizar as possibilidades de substituição nessa molécula, na Figura 10 está apresentado na forma de um corticoide típico; as setas demonstram os grupos funcionais e ligação dupla (“pontos chaves”) responsáveis por sua bioatividade, seja na qualidade de glicocorticoide (GC) ou mineralocorticoide (MC). Como regra, ambas as atividades são observadas simultaneamente no menor ou maior grau, e, portanto, difíceis de serem individualizadas. Os pontos mais importantes são: a dupla ligação C (1) = C (2), C (9) e C (6). Os dois últimos pontos, após serem substituído o hidrogênio pelos halogênios ou pelo grupo metila fornecem uma grande superfície de interação com o receptor (YUANZHENG, 2014).

Figura 10 - Funcionalidade do corticoide nos pontos estruturais chaves



Fonte: Schmit & Rousseau, 1978.

Usando a técnica da difração de raios-X pode-se averiguar que o composto livre do solvente possui trimorfismo, quer dizer, é capaz de existir na forma de três unidades da mesma composição, mas com arranjo estrutural diferente. As formas I e III têm estrutura ortorrômbica, grupo espacial *P21 2121*, no entanto a forma II é monoclinica, pertencente ao grupo espacial *P21*. As formas I e II contêm duas moléculas independentes na cela assimétrica unidas pelas ligações de hidrogênio. A forma III consiste apenas de uma molécula. Os parâmetros da rede são resumidos na Tabela I.

Tabela I - Características estruturais das formas polimórficas do cortisol.

Cortisol	Rede cristalina*	a	b	c	α	β	γ
Forma I	o	10.0715	12.4240	30.4408	90	90	90
Forma II	m	12.4695	12.4629	12.5701	90	103.04	90
Forma III	o	6.2232	15.7750	18.8776	90	90	90

* o - ortorrômbica; m - monoclinica

Fonte: Switchmejian, 2008.

A comparação destes parâmetros com os dados para o composto solvatado, em particular, por metanol mostra que o grupo solvatado não produz sérias distorções na molécula original: os valores de **a**, **b** e **c** resultam ser muito próximas, isto é 14.372, 18.400 e 7.707Å, respectivamente. (ROBERTS et al., 1973).

Na literatura consultada até o momento, não existem comunicações sobre a

possibilidade de substituir oxigênio por outros calcogênios, nem o flúor na posição 9α por halogêneos pesados.

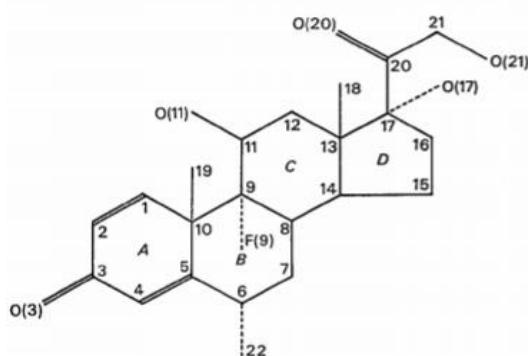
II.I.II Dexametasona

A dexametasona é um potente anti-inflamatório e imunossupressor amplamente utilizado em ação anti-inflamatória aguda (choque séptico e edema cerebral) (ALVES; ROBAZZI; MENDONÇA 2008).

O nome comercial do composto é dexametasona ou fluorocortisol. Conforme a nomenclatura oficial da IUPAC, se chama 9α -fluoro- 11β , 17,21-triidroxi- 16α - metrilpregna-1,4-dieno-3,20-diona. Também existem sinônimos, dependendo do fragmento da base escolhida. O índice α significa que o substituinte se encontra na frente do plano da estrutura. A numeração de outros átomos continua sendo a mesma do cortisol.

A formula química do composto é $C_{22}H_{29}FO_5$ (Figura 11).

Figura 11 - Representação estrutural da dexametasona



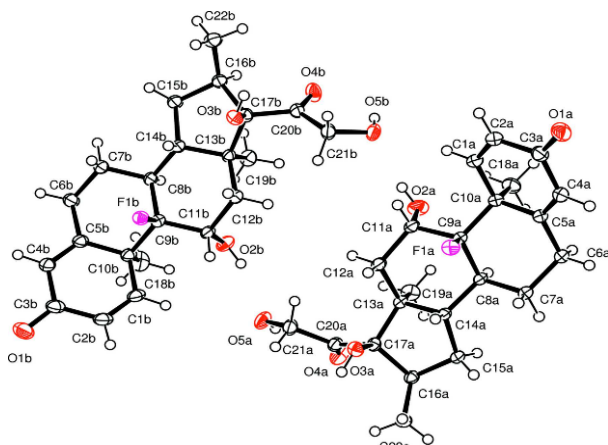
Fonte: Schmit & Rousseau, 1978.

O arranjo estrutural da dexametasona, como aquele do cortisol, é derivado do colesterol, com a diferença de que este é um exemplo da molécula do cortisol substituída na posição 9α do anel B. Considerando, novamente a Figura 10, compreende-se que justamente a posição 9α fica responsável pela maior atividade como glicocorticosteroide e menor ação como mineralocorticoide.

A variedade cristalina existe na forma de dímero, cujas unidades numéricas estão ligadas

pelas ligações de hidrogênio (Figura 12).

Figura 12- Forma dimérica da dexametasona



Fonte: Dideberg,1974.

Usando a técnica da difração de raios-X pôde-se averiguar que o composto é ortorrômbico, pertence ao grupo espacial $P212121$, com os seguintes parâmetros da rede $\mathbf{a} = 25.255$, $\mathbf{b} = 25.047$ e $\mathbf{c} = 6.267\text{\AA}$ (duas moléculas independentes unidas pelas ligações de hidrogênio e forças de van der Waals) (DIDEBERG, 1974). Esses parâmetros são diferentes daqueles do cortisol não solvatado.

As características estruturais das formas substituídas da dexametasona estão relacionadas na Tabela II.

Tabela II - Características estruturais das formas substituídas da dexametasona

Hormônios	Rede * cristalina	a	b	c	α	β	γ
Dexametasona	o	10.360	16.1570	23.206	90	90	90
9 α -Fluorocortisol	o	10.088	23.723	7.663	90	90	90
Fluoro-9 α -Metil-6 α Prednisolona	o	25.255	25.047	6.267	90	90	90
9 α -Clorocortisol	m	12.580	7.658	10.687	90	115	90
9 α -Bromocortisol	h	7.377	7.377	61.23	120	120	120

* o- ortorrômbica; m- monoclínica; h- hexagonal

Fonte: Suitchmezian, 2008.

Nota-se que, todos os parâmetros parecem ser diferentes. Na realidade, são quase

idênticos levando em conta que a ordem de **a**, **b** e **c** da cela ortorrômbica é arbitrária e alguns deles correspondem à metade daquela da cela completa, por exemplo, **b** ~ **2c** e **a** ~ **2c**. No caso do composto com cloro, a rede cristalina é deformada, o ângulo $\beta = 115^\circ$, mas os demais parâmetros são próximos. No entanto, a rede cristalina do composto com bromo já é hexagonal.

Como foi mencionado anteriormente, a literatura não traz informação a respeito do composto com iodo na posição C9. Existe apenas um estudo onde o átomo do iodo fica na posição C21. O halogênio foi inserido apenas com o intuito de resolver a estrutura desordenada do cortisol usando a técnica do átomo pesado. O carbono11 não é o ponto reativo e, portanto, o composto não se relaciona diretamente com a série que está sendo abordada (CASTELLANO, 1980).

No que diz respeito aos corticosteroides mais populares na prática clínica, na Tabela III estão resumidos os dados quantitativos das atividades glicocorticoides (GC) e mineralocorticoides (MC).

Tabela III - Os glicocorticoides mais usados na clínica e sua atividade

Hormônio	Atividade GC	Atividade MC	Tempo de ação
Dexametasona	18	<0.01	longo
Cortisol	1	1	curto
Prednisolona	4-5	0.25	curto
Metilprednisolona	5-6	0.25	curto
Fludrocortisona	10	125	curto

Fonte: Adaptado de Anti et al., 2008.

Observa-se na tab. III, que a dexametasona tem absoluta vantagem em comparação com outros produtos, porém, do ponto de vista farmacológico apresenta maiores riscos de efeitos colaterais. Daí as recomendações de utilizá-la em dose mais baixa possível para manter controle dos efeitos danosos ao tratamento. A redução posológica deverá ser gradual. (BRESSAN et al., 2010).

II.II Halogênios

Os halogênios flúor, cloro, bromo, iodo, astato são os elementos do grupo 17 na Tabela Periódica. São não metais, formadores de sais e fortes oxidantes. Todo halogênio tem grande afinidade para o elétron, o estado de oxidação é -1, sendo possível os estados de oxidação +1, +3, +5 e +7 (a exceção do flúor). Na forma elementar os halogênios formam moléculas diatômicas.

Pontos de ebulição e de fusão aumentam à medida que o número de níveis de energia também aumenta, ou seja, a ordem é crescente, a eletronegatividade e reatividade aumentam de acordo com os raios iônicos.

Tabela IV - Eletronegatividades de carbono e halogênios de acordo com diferentes autores

Átomo	Eletronegatividade conforme:				Sanderson
	Pauling	Mulliken-Jaffe	Allred-Rochow	Gordy	
C	2.55	2.48(sp ³)	2.50	2.52	2.47
F	3.98	3.90(p)	4.10	3.94	3.92
Cl	3.16	2.95(p)	2.83	3.00	3.28
Br	2.96	2.62(p)	2.74	2.68	2.96
I	2.66	2.5(p)	2.21	2.36	2.50

Fonte: Sen, Jorgensen, 1987.

II.II.I Flúor

O elemento flúor (F), número atômico 9, é encontrado no estado gasoso, é considerado o mais eletronegativo e reativo, é o décimo terceiro elemento mais abundante na crosta terrestre, de odor acre, de cor amarelo-pálido. Não é considerado essencial para o organismo (BELLINGHAM, 2005). O flúor é tóxico, foi descoberto por Carl Wilhelm em 1771, porém, somente em 1886 isolado na forma pura por Henri Moissan.

O potencial de redução da molécula do diflúor (F_2) é muito alto, por isso se encontra combinado a outros elementos. A utilização do flúor é muito comum e diário, seja no tratamento da água potável ou cremes e antissépticos bucais. (OLIVARES & YUAU, 2004).

II.II.II Cloro

O elemento cloro (Cl), número atômico 17, é encontrado no estado gasoso, é o vigésimo primeiro elemento químico mais abundante na crosta terrestre, é o quarto mais eletronegativo, de cor amarelo-esverdeada. É considerado essencial para o organismo, por participar na regulação da pressão osmótica e no equilíbrio eletrolítico. Na forma elementar é altamente tóxico, foi isolado por Carl Wilhelm Scheele em 1774. O composto mais comum é o cloreto de sódio, conhecido e utilizado desde a antiguidade, existem evidências que o uso do sal data 6000 a.C (IHDE, 1984).

II.II.III Bromo

O elemento bromo (Br), número atômico 35, é um não metal, líquido, volátil, altamente reativo; é o quadragésimo sétimo elemento mais abundante da crosta terrestre de coloração marrom-avermelhada. Não é essencial para o organismo. O bromo elementar é altamente tóxico, sendo necessário o uso de equipamentos de proteção e exige medidas de segurança, como o uso em capela sob exaustão. Foi isolado por Antoine Balard em 1826 (OLIVEIRA & AFONSO, 2013). O íon brometo (Br^-) é encontrado em águas marinhas. Os EUA são o maior produtor com cerca de 45%, seguido por Israel 35%, China Japão e Jordânia.

II.II.IV Iodo

Já que o iodo é de importância primordial desta pesquisa, colocamos nesta parte informações mais detalhadas do que nos casos anteriores para outros halogêneos.

O elemento iodo (I), número atômico 53, apresenta menor reatividade e eletronegatividade do grupo, é um não metal sólido, cristalino de cor violeta-escuro e brilhante. Foi isolado por Bernard Curtis, em 1811.

O iodo é um mineral abundante em meio aquático marinho, portanto, os peixes, mariscos são fontes alimentar do mineral essencial. No solo, o iodo é encontrado na forma de íon iodeto (I^-) que sofre oxidação através da luz solar, tornando-se iodo elementar (I_2) que é volátil a temperatura ambiente, evaporando e retornando ao solo através das chuvas. Os vegetais e animais dependem deste ciclo. É um micronutriente essencial no metabolismo dos hormônios tireoidianos, sua deficiência ou excesso conduz a transtornos da saúde.

Proust, em 1816, utilizou o iodo no tratamento de bócio, em 1900 o iodo foi apontado como essencial para síntese de hormônios das tireoides e em 1914, Kendall, a partir da glândula tireoide isolou a tiroxina. Coindet, em 1950, relatou a necessidade de uma ingestão adequada do iodo (LAURBERG, 2010).

O iodo é distribuído por todo o corpo, entre 15 a 20 mg, porém na glândula tireóide se encontra a maior parte, de 70 a 80%. O processo de absorção se inicia no estômago, na parte superior do intestino delgado, seguindo por processos metabólicos químicos (sínteses) que envolvem aminoácidos, proteínas, além de outros microelementos e minerais como selênio, zinco e ferro (CATARINO & DUARTE, 2011).

A iodização do sal de cozinha, foi uma forma simples, “definitiva, sustentável e universal” de se otimizar e manter os níveis do iodo (GRANT, 1995).

Para a manutenção de bons níveis séricos é necessária uma ingestão satisfatória do iodo, conforme a Tabela V.

Tabela V - Necessidades nutricionais de iodo e ingestão máxima tolerável

Grupos	Idade	Necessidades μg (μg /dia)	Ingestão máxima (μg /dia)
Lactentes	0-59 meses	90	-
Crianças	1-3	120	200
-	4-8	120	300
Adolescente	9-13	120	600
-	14-18	150	900
Adultos	>19	150	1100
Mulheres	14-18	200	900
Grávidas/aleitamento	19-50	200	1100

Fonte: Deficiência de iodo e suas implicações: Catarino & Duarte, 2011.

II.II.V Calcogênios

Os calcogênios oxigênio, enxofre, selênio e telúrio, são elementos do grupo 16 da Tabela Periódica, são não metais. Todo calcogênio, tem facilidade em ganhar elétrons e, isso acontece quando os estados de oxidação é -2 e formam compostos com hidrogênio, porém, quando os estados de oxidação são +2, +4 e +6 formam compostos com outros elementos do mesmo grupo ou com os halogênios (WIBERG & WIBERG, 2001).

II.II.VI Enxofre

O enxofre (S) pertence ao grupo 16 da Tabela Periódica, número atômico 16. É o décimo sexto em abundância na crosta terrestre. É um não metal, encontrado no estado sólido, sem cheiro, de cor amarelo-limão, o enxofre é utilizado desde a antiguidade (FORBES, 1996). É um elemento essencial a vida. Foi isolado por Antoine Lavoisier em 1770.

As principais propriedades do elemento estão resumidas na Tabela VII.

Tabela VI - Propriedades do enxofre.

Nome, símbolo, número atômico	Enxofre/S/16
Massa atômica	32, 059, 32.076 u.a.
Raio atômico	127 nm
Raio covalente	102 nm
Estados de oxidação	+6, +4, +2, 0, -1, -2,
Densidade	2, 07 g/cm ³

Fonte: Greenwood et al., 1997.

Enxofre, devido as suas propriedades químicas e caráter estrutural de seus compostos, faz parte de múltiplas biomoléculas. Possui seis estados de oxidação, sendo que o mais importante é o estado -2 (GREENWOOD et al., 1997). O enxofre elementar não é absorvido no trato gastrointestinal e nem participa do metabolismo. Ao contrário, os íons sulfeto S^{2-} e hidrossulfeto HS^- têm características parecidas aos íons peróxido O^{2-} e hidroxiperóxido HS^- e mostram apenas propriedades redutoras.

Na forma de sulfeto, o enxofre está presente nos aminoácidos cisteína, cistina e metionina, que são seus carregadores no plasma. As pontes -S-S- estão presentes nos polipeptídios bioativos como glutatona, enzimas, cofatores e outros compostos-chave. Pode ser considerado como um biomarcador de estresse oxidativo como parte de cisteína e também atua como ligante na estrutura das mais variadas metaloproteínas (YAUCH & STEUDEL, 2003).

O enxofre é um elemento essencial nos processos biofisiológicos, atua na regulação da glicose e no transporte de minerais, o que o torna um potencializador da ação das vitaminas. A carência do elemento pode resultar em problemas diversos em unhas, cabelos, ossos e pele. Dentre os alimentos com boa disposição de enxofre estão, a couve, espinafre, cebola, castanhas, os feijões e lentilhas (YAUCH & STEUDEL, 2003).

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

Propriedades	Alfa	Beta	Gama
Cor	Amarelo	Amarelo-pálido	Amarelo-pálido
Cristalização	Ortorrômica	Monoclínica	Amorfa
Densidade relativa (20°)	2,07	1,96	1,92
Ponto de ebulição (°C)	446,6	444,6	444,6
Ponto de fusão (°C)	112,8	118,75-119,3	120

Fonte: Albuquerque, 2005.

O elemento integra o grupo dos sete elementos mais abundantes presentes nos tecidos de vertebrados superiores, sendo o sétimo mais importante entre eles e, em um indivíduo do sexo masculino de 70 quilos, a estimativa presença média de enxofre é de 4,4 mmol (0,14 g) (FORBES, 1996).

II.II.VII Selênio

O selênio (Se), pertence ao grupo 16 da Tabela Periódica. Número atômico 34, é um não metal, distribuído na crosta terrestre, encontra-se no estado sólido, de cor cinza na forma cristalina. Foi descoberto por Jacob Berzélius em 1817.

O selênio possui seis estados de oxidação, dentre eles, os mais importantes são -2 (selenetos) e +3 (selenitos). Na forma de seleneto, o selênio está presente nos aminoácidos selenocisteína, selenoproteína e selenometionina. O íon selenato SeO_4^{2-} , representante do estado de oxidação +6, se comporta como o íon sulfato e é facilmente absorvido no trato gastrointestinal, mas não participa do metabolismo (GREENWOOD et al., 1997).

As principais propriedades deste calcogênio pesado estão resumidas na Tabela VIII.

Tabela VIII - Propriedades do selênio.

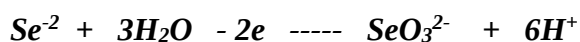
Nome, símbolo, número atômico	Selênio/Se/34
Massa atômica	127,60 u.a.
Raio atômico	160 nm
Raio covalente	133 nm
Estados de oxidação	+6, +4, +2, 0, -2,
Densidade	6,24 g/cm ³

Fonte: Greenwood et al., 1997.

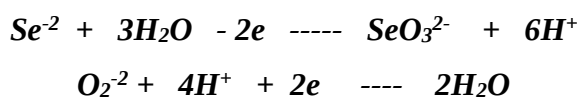
Na alimentação, o selênio é encontrado em maior quantidade na castanha-do-pará e, em menor proporção em alimentos como massas, cereais, arroz, mariscos, fígado, rins e carne em geral. (IHNAT, 1989). A selenometionina é a forma mais encontrada de selênio nos vegetais (BRODY, 1994).

O selênio é essencial nos processos biofisiológicos, participa em mais de 25 selenoproteínas, divididas em grupos como a glutathiona peroxidase, a iodotironina deiodinase e a tioredoxina redutase.

A função antioxidante do selênio é devida ao peptídeo glutathiona 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 H₂O₂, 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 O₂⁻²) 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). Além disso, pode atuar como um radiosensibilizador efetivo para aumentar a eficácia anticancerígena (XIE et al., 2014).

Em 1957, foi demonstrado que a suplementação de selênio permite evitar a necrose hepática em ratos submetidos à dieta restrita em selênio (SCHWARZ & FOLTZ, 1957).

Nas patologias da tireoide, a deficiência do selênio influencia no tamanho e volume da glândula e exacerba os efeitos da deficiência do iodo, reproduzindo a doença de Graves ou de Hashimoto. O selênio é essencial para funções endócrinas e imunológicas, é um modulador de respostas, porém em níveis reduzidos, a enzima oxidante glutathione peroxidase, deixa a célula suscetível aos danos oxidativos, induzidos por radicais livres (SCIESZKA, 1997).

Nas décadas de 1980 e 1990 foi dada atenção especial aos organismos de origem marinha que também são utilizados como fonte alimentar do homem (OHLENDORF, 1999). Todos os estudos reforçam a importância do selênio e sua biodisponibilidade (HODSON & HILTON, 1983; LEMLY, 1997).

Foram significativas as descobertas sobre os efeitos tóxicos do selênio entre os anos de 1930-1940. A dose diária recomendada de selênio é de 55 µg/dia para homens e mulheres, para a manutenção da saúde. (BARTON et. al., 1975),

II.II.VIII Telúrio

O telúrio (Te) pertence ao grupo 16 da Tabela Periódica. Seu número atômico é 52, é um semi-metal, encontrado no estado sólido. Pertence ao grupo de elementos raros. Tem cor cinza-prateado lustroso. Foi descoberto por Franz Joseph Muller Von Reichenstein em 1782. Foi isolado por Martin Heinrich Klaproth em 1798. Elemento não essencial à vida. Os Estados Unidos, Canadá, Japão e Peru são os maiores produtores do telúrio elementar (FAIRHILL, 1969).

As principais propriedades do elemento estão resumidas na Tabela X.

Tabela IX - Propriedades do telúrio

Nome, símbolo, número atômico	Telúrio/Te/52
Massa atômica	78,96 u.a.
Raio atômico	140 nm
Raio covalente	116 nm
Estados de oxidação	+6, +4, 0, -2,
Densidade	4,79 g/cm ³

Fonte: Greenwood et al., 1997.

No telúrio, as propriedades metálicas são mais evidentes, conforme as regras decorrentes da Lei Periódica. Dos quatro estados de oxidação, o mais característico é 4+, cujo representante é dióxido TeO₂ (GREENWOOD et al., 1997).

As propriedades do telúrio estão relacionadas com o efeito bactericida do telurito de potássio (K₂TeO₃). Tem efeito contra as bactérias insensíveis à penicilina, o que foi evidenciado ainda em experimentos de Fleming. A intoxicação por telúrio pode ocorrer, porém não é comum. Cefaléia, náuseas, sonolência, arritmia cardíaca, urina ou suor com odor característico de alho são alguns dos sintomas de possível intoxicação (MÜLLER et al., 1989; TAYLOR, 1995).

II.III MODELAGEM MOLECULAR

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 os conhecimentos da química, bioquímica e física computacional aliadas a técnicas de visualização gráfica, que fornece uma visualização tridimensional (GOODFELLOW, 1995; HINCHLIFFE, 2008).

A modelagem molecular pode ser definida como o emprego de métodos teóricos somados às técnicas computacionais para simulação do comportamento da estrutura desejada,

podendo gerar novas moléculas qualificadas e com propriedades múltiplas. Os resultados da nova estrutura, já otimizada e analisada, devem ser comparados com os dados cristalográficos disponíveis em bancos de dados, o que permite avaliar a confiabilidade da modelagem. (MELNIKOV, 2014).

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, porém, nenhuma rotina de pesquisa conformacional garante as conformações devido aos mais variados graus de liberdade da molécula (NASCIMENTO, 2012).

No laboratório do Metabolismo Mineral da FAMED/UFMS há uma vasta experiência na aplicação dos métodos da modelagem molecular cujos resultados foram publicados na forma de dissertações, teses e artigos científicos (MELNIKOV, 2013; MELNIKOV, 2014; MELNIKOV, 2017).

Os múltiplos arranjos moleculares, diante de suas funções biológicas são questionamentos em busca de respostas. Utilizar métodos computacionais, para identificar, otimizar e conhecer novas estruturas moleculares, são grandezas que a tecnologia oferece no campo da modelagem (KARPLUS & MCCAMMON, 2002).

O ensaio computacional, ou modelagem molecular, quantifica as propriedades, pontua afinidades numa estrutura já conhecida e conforme a inserção de um novo elemento químico faz-se a simulação, constrói possibilidades interdisciplinares e habilita estudos e produção de fórmulas de fármacos (IRWIN et al., 2002).

Recentes pesquisas envolvendo modelagem molecular nas vitaminas D₂ e D₃ com substituição do oxigênio pelos calcogênios mostrou que a semelhança na estrutura molecular das vitaminas D oferecem margem para questionamentos. A construção da nova estrutura tinha como objetivos o de encontrar meios para novas possibilidades farmacológicas (NASCIMENTO, 2016).

As análises dos resultados para vitaminas D₂ e D₃, mostraram que os comprimentos de ligação Ch-H e Ch-C aumentam conforme o raio iônico do calcogênio inserido e são praticamente insensíveis à presença da fração orgânica. Esclareceu também que há uma maior polaridade nas vitaminas D₃S-H, D₃Se-H e D₃Te-H em comparação com vitamina D₃ original, e assim, a principal diferença entre os derivados que contêm O, S, Se e Te é o ângulo C (3) - Ch-H, reforçando assim uma variedade de distorções de cadeias α e β e, assim sendo, o aumento da polaridade melhoraria significativamente as funções metabólicas da vitamina D₃ natural

(NASCIMENTO, 2016; GAUNA, 2017).

As investigações utilizando a técnica de mecânica molecular com boa aproximação confirmaram dados de raios-X estruturais para vitamina D₂. A análise dos resultados das mensurações dos comprimentos e também dos ângulos de ligação propiciou novas informações estruturais para os derivados de vitamina D₂ que contêm calcogênios (enxofre, selênio ou telúrio) no sítio do oxigênio. O resultado da comparação mostrou a semelhança nos comprimentos de ligação dos compostos substituídos, com exceção das ligações-chave Ch-H e Ch-C (3), e também que o aumento é contínuo conforme os raios iônicos de calcogênios. O ângulo C (3) - Ch-H, reflete uma variedade de distorções de cadeias α e β , o que faz substancial diferença entre os derivados que contêm O, S, Se e Te (NASCIMENTO, 2016; GAUNA, 2017).

III OBJETIVOS

III.I Objetivo Geral

Modelagem molecular dos glicocorticoides substituídos por calcogênios e halogênios nos pontos reativos da estrutura.

III.II Objetivos Específicos

1. Obter, por via computacional, modelos da molécula do cortisol substituída com calcogênios pesados enxofre, selênio e telúrio selecionando aqueles de menor energia potencial. Fazer comparações com os dados de difratometria de raios-X para o cortisol com oxigênio.
2. Obter, por via computacional, modelos da molécula de dexametasona substituída por iodo na posição e C9 α da estrutura. Selecionar aqueles de menor

energia potencial e fazer comparações com os dados de difratometria de raios-X para o composto com o flúor.

3. Obter, tabular e preparar para inserir nos bancos de dados os valores de distâncias interatômicas e ângulos de valência dos modelos considerados.
4. Com base de resultados obtidos fazer inferências quanto ao comportamento bioquímico de cortisóis substituídos e para o iodicortisol.

IV METODOLOGIA

A tecnologia reúne teorias, modelos e programas com isso, o planejamento é baseado em conhecimento prévio, que permite avançar nos ensaios experimentais, desenhando, construindo ou elaborando modelos para obter informações em 3D da estrutura molecular desejada. A interface do programa oferece as ferramentas, e os resultados para se fazer a leitura dos cálculos e, assim relacionar as informações aos parâmetros físico e químico da estrutura. Métodos computacionais são fortemente utilizados em projetos e pesquisas (YOUNG, 2001).

O programa Sybyl abrange os dados para, praticamente a maioria dos elementos da Tabela Periódica. É um programa geral de modelagem molecular, enquanto que o método de campo de força MMFF (Merck Molecular Force Field) foi especificamente parametrizado para reproduzir geometrias e arranjos estruturais de moléculas orgânicas, incluindo biomoléculas chaves. (YOUNG, 2001).

Os módulos disponíveis no software *Spartan* executam cálculos de mecânica molecular usando o campo de força MMFF de grande importância em pesquisas conformacionais, em particular, para moléculas com múltiplos graus de liberdade, também fornece uma descrição das diferenças de energia potencial a partir de cálculos quânticos, geralmente a energia da mecânica molecular é fornecida em unidades de kJ /mol após processo de minimização.

No método de modelagem molecular, os cálculos realizados para obter a energia potencial dos sistemas moleculares foram realizados em função das coordenadas dos núcleos atômicos. No vácuo, os cálculos fornecem as conformações subjacentes sem serem acompanhadas pela interação de qualquer solvente e livre de outras interações externas. Entretanto, devido ao grau de liberdade de uma molécula, nenhuma rotina de pesquisa

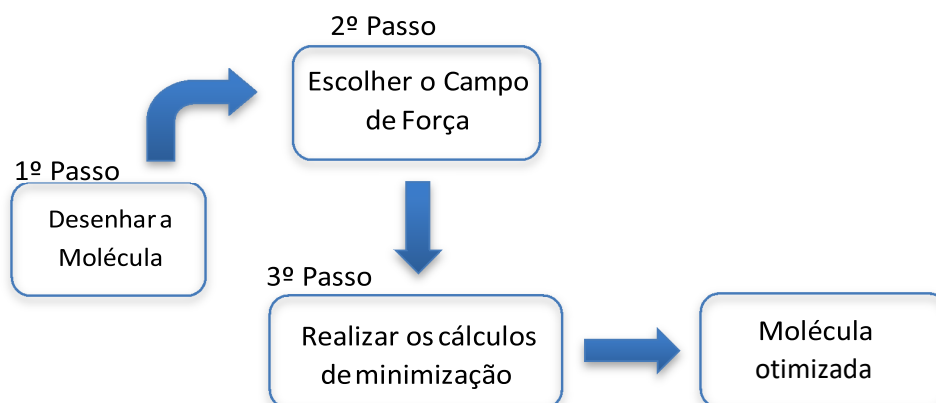
conformacional garante que todos os conformêros tenham sido encontrados. Portanto, quando a pesquisa está relacionada aos sítios chaves, a estratégia escolhida é um conjunto razoavelmente representativo das geometrias otimizadas. (MUNDIM & DELAVY, 2008)

A otimização da geometria foi realizada em coordenadas cartesianas utilizando o algoritmo de otimização Berny e ajustando os parâmetros até encontrar um ponto estacionário na superfície potencial, isso significa que, para um pequeno deslocamento de energia, não ocorre mudança. Deve-se ressaltar que não se realiza nenhuma amostragem de energia sistemática para pesquisar espaço de energia conformacional. Os ângulos e distâncias interatômicas foram mensurados através de características do programa. Os parâmetros experimentais utilizados para as comparações foram providenciados a partir de bases de dados que contêm publicações pelos refinamentos estruturais de raios-X das moléculas.

Foi utilizada a modelagem molecular clássica para desenhar a estrutura dos glicocorticoides. Este desenho foi realizado via linha de comando ou utilizando interface gráfica. Logo, no software *Spartan* foram estruturadas moléculas virtuais contendo os calcogênios (enxofre, selênio e telúrio) e halogêneos (cloro, bromo e iodo) nos pontos responsáveis pela atividade bioquímica. Os modelos foram submetidos aos cálculos do programa a fim de obter as informações relacionadas aos parâmetros físicos e químicos, tais como: as distâncias interatômicas, ângulos de valência e energias potenciais mínimos dos conformers. Os cálculos foram realizados por um campo de força adequado, o MMFF.

Seguiu-se os seguintes passos para a otimização da estrutura molecular.

Figura 13 - Os três passos que devem ser realizados para otimização de uma molécula



Fonte Vidal *et al.*, 2015.

Figura 14 - Escolha de campo de geometria de equilíbrio no estado fundamental.

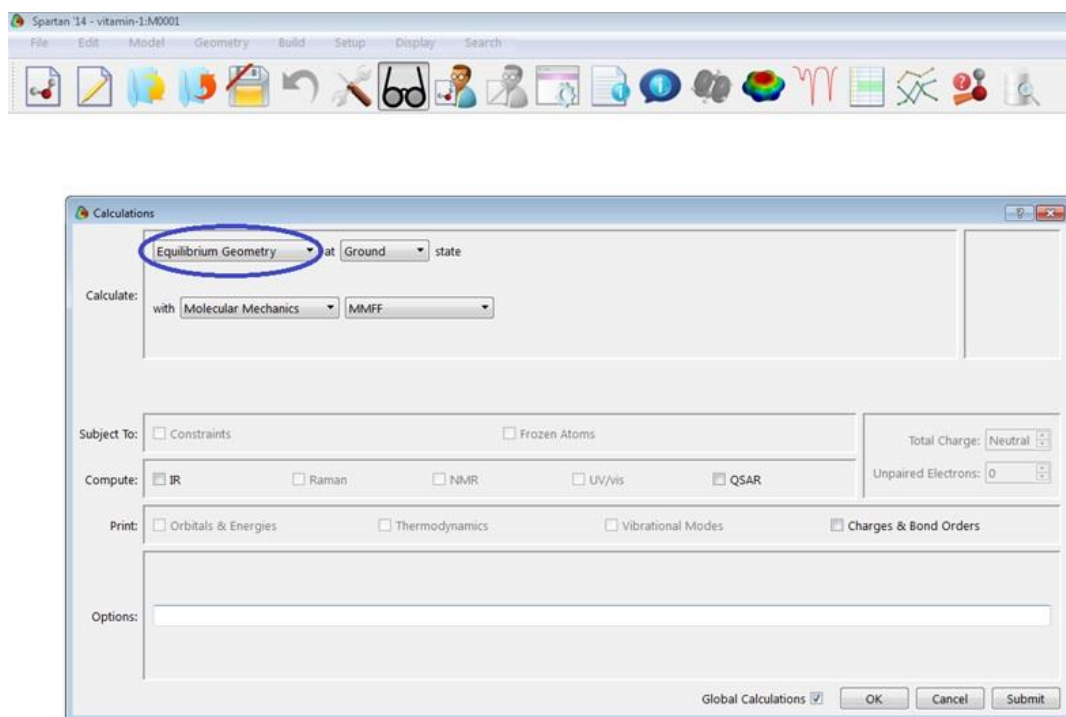


Figura 15 - Escolha de campo de força e do método computacional.

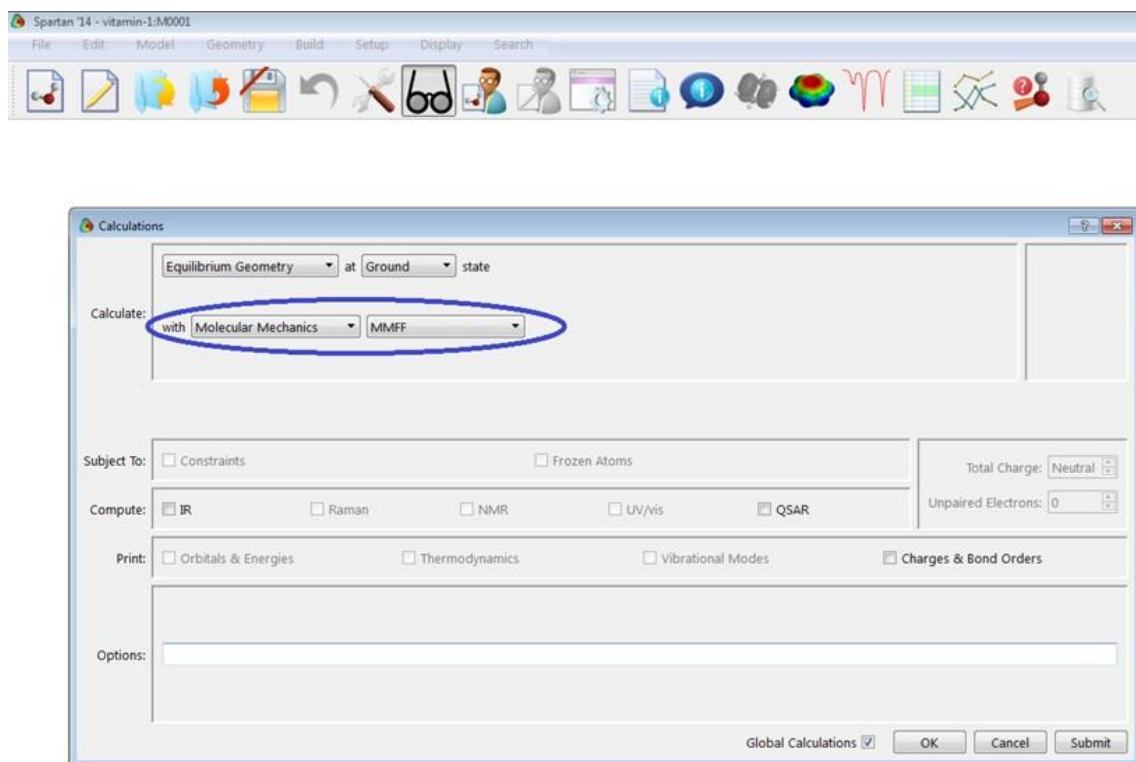
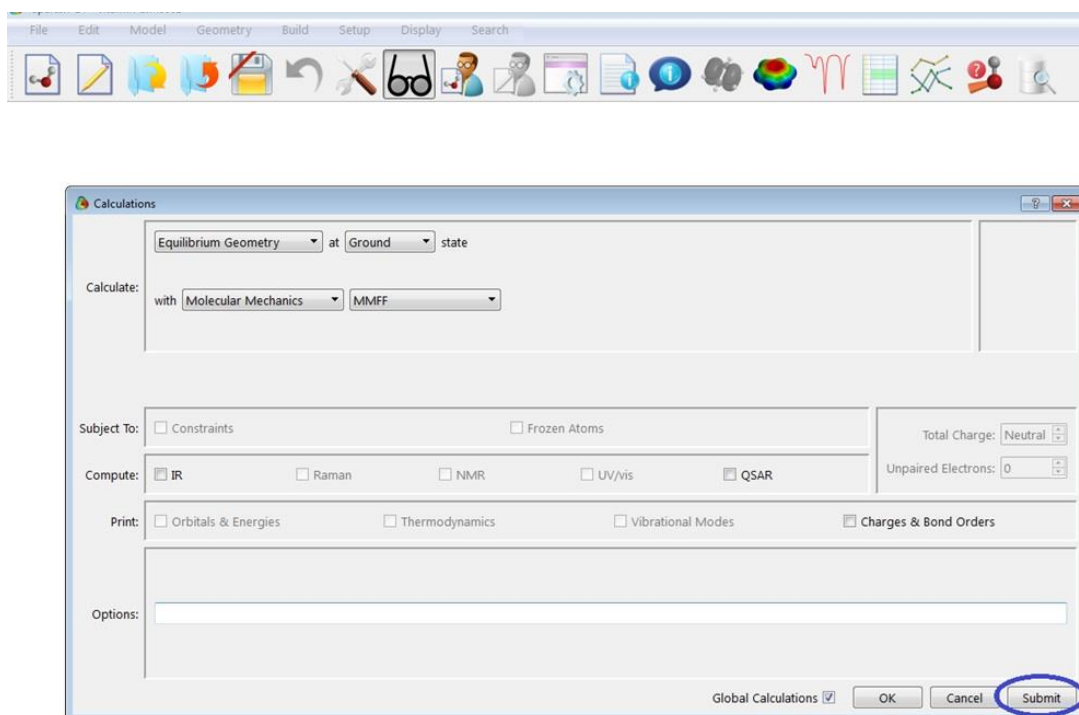


Figura 16 - Realização dos cálculos.



REFERÊNCIAS

- ALBUQUERQUE, G. A. S. C.; Azambuja, R. S. L.; Lins, F. A. F. Rochas e Minerais industriais. **Centro de Tecnologia Mineral - Ministério da Ciência e Tecnologia**. p.127-139, 2005.
- ALVES, C.; ROBAZZI, T. C. V.; MENDONÇA, M. Retirada da corticoterapia: recomendações para a prática clínica. **J. Pediatr**, v. 84, n. 3, p. 192-202, 2008.
- ANTI, S. M. A.; GIORGI, R. D. N.; CHAHADE, W. H. Steroidal antiinflammatory drugs: glucocorticoids. **Einstein**, v. 6, n. 1, p.159-165, 2008.
- BARTON, N.; LIEN, R.; LUNDE, J. Estimation of support requirements for underground excavations. **XVI Symposium on Rock Mechanics**. University of Minnesota, Minneapolis, USA, p. 163-177. Sept.1975.
- BELLINGHAM, M. R. Health: not in my water supply. Science Article, **Time Magazine**, 2005.
- BLEULER, E.; BLEULER, M. **Das autistisch-undisziplinierte denken in der medizin und seine überwindung**. Springer-verlag: Berlin Heidelberg. 1962. Doi: 10.1007/978-3-662-26516-1
- BOHL, M.; DUAX, W. L. **Molecular structure and biological activity of steroids**. Boca Raton. CRC Press. Nov. 2018.
- BRESSAN, A. L.; DA SILVA, R. S.; FONTENELLE, E.; GRIPP, A. C. Imunossupressores na Dermatologia. **An. Bras. Dermatol**. v.85, n.1. Rio de Janeiro. Jan. 2010.
- BRODY, T. **Nutritional biochemistry**. [s.l.] Academic Press, 660p. 1994.
- BROOKES, J. C.; GALIGNIANA, M. D.; HARKER, A. H.; STONEHAM, A. M.; VINSON, G. P. System among the corticosteroids: specificity and molecular dynamics. **J R Soc. Interface**, v. 9, p. 43–53. May 2011.
- BUENO, J. R.; GOUVÊA, C. M. C. P. Cortisol e exercício: Efeitos, secreção e metabolismo. **Revista Brasileira de Prescrição e Fisiologia do Exercício**, v. 5, n. 29, p. 435-445. Mar. 2011.
- CASTELLANO, E. E.; MAIN, P.; WESTBROOK, E. The disordered structure of cortisol (11 β , 17 α , 21-trihydroxy-4-pregnene-3,20-dione) and iodocortisol (11 β , 17 α -dihydroxy-21-iodo-4-pregnene-3,20-dione). **Acta Cryst**, v. 36, n. 12, p. 3063-3067, 1980.
- CUNHA, T.S.; CUNHA, N.S.; MOURA, M.J.C.; MARCONDES, F.K. Esteroides anabólicos androgênicos e sua relação com a prática desportiva. **RBCF**, v.40, p.165-179. 2003.
- CATARINO, R. M.; DUARTE, G. Deficiência de iodo e suas implicações na área da saúde. **BEPA, Bol. epidemiol. paul**. v.86 n.8., p.19-27. Fev. 2011.

DEVILLANOVA, F. A. **Handbook of chalcogen chemistry: new perspectives in sulfur, selenium and tellurium**. RSC Publishing. Cambridge, 2007.

DIDEBERG, O.; DUPONT, L.; CAMPSTEYN, H. Structure cristalline et moléculaire du fluoro-9 α méthyl-6 α prednisolone, C₂₂H₂₉O₅F. **Acta Cryst**, v. 30, p. 702–710. Feb. 1974.

FAIÇAL, S.; UEHARA, M.H. Efeitos sistêmicos e síndrome de retirada em tomadores crônicos de corticosteroides. **Rev Ass Med Brasil**, v. 44, p. 69-74. Jan. 1998.

FAIRHILL, L. T. **Tellurium**. In: **Industrial toxicology**. Hafner Publishing Co. New York. 1969.

FINAMOR, L. P.; FINAMOR Jr, F.; MUCCIOLI, C. Corticoterapia e uveítes, **Arq Bras Oftalmol**, v. 65, p. 483-486. Maio 2002.

FORBES, J. M. Integration of regulatory signals controlling forage intake in ruminants. **J Anim Sci. Champaign**. v.74, p. 3029– 3030, 1996.

FRIED, J. Hunt for an economical synthesis of cortisol: Discovery of the florosteroids at Squibb (a personal account). **Steroids**, v.57, p. 384-389. Aug.1992

GARDNER, D.; SHOBACK, D. **Greenspan's basic and clinical endocrinology**. New York: McGraw-Hill Education, 2018.

GAUNA, A. N. **Modelagem Estrutural Comparativa Das Vitaminas D2 E D3 Contendo Enxofre, Selênio E Telúrio**. Dissertação (Mestrado em Saúde e Tecnologia). Programa Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste. Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, dez. 2017.

GOODFELLOW, J. M. **Computer modeling in molecular biology**. New York, ed. VCH Publishers, 1995.

GRANNER, D. K.; WANG, J. C.; YAMAMOTO, K. R. Regulatory actions of glucocorticoid hormones: From organisms to mechanisms. **Adv Exp Med Biol**, v. 872, p. 3-31, 2015.

GRANT, J. Estado mundial de la infancia 1995. **Barcelona: J&J Asociados**, p. 14-18, 1995.

GREENWOOD, J.; HERCOWITZ, Z.; KRUSELL, P. Long-run implications of investment-specific technological change. **American Economic Review**, v.87, n.3 p.342-362. June 1997.

HANDY, D. E.; LUBOS, E.; YANG, Y.; GALBRAITH, J. D.; KELLY, N.; ZHANG, Y. Y. et al. Glutathione peroxidase-1 regulates mitochondrial function to modulate redox-dependent cellular responses. **J Biol Chem**, v. 284, n.18, p.11913-11921. May 2009.

HINCHLIFFE, A. **Molecular modelling for beginners**. 2nd Ed., Wiley. 2008.

HODSON, P. V.; HILTON, J. W. The nutritional requirements and toxicity to fish of dietary and waterborne selenium. **Ecological Bulletins**, n.35, p.335-340, 1983.

IHDE, A. J. **The development of modern chemistry**. [S.l.]: Courier Dover Publications. p. 158, 1984. ISBN 0-486-64235-6.

IHNAT, M. **Occurrence and distribution of selenium**. Boca Raton (FL, USA): CRC Press. 1989. ISBN 084934932X.

IRWIN, J. J.; LORBER, D. M.; MCGOVERN, S. L.; WEI, B.; SHOICHET, B. K. Molecular docking and drug discovery. **Nanotech**, v. 2, p. 50-51. Jan. 2002.

JURUENA, M. F.; CLEARE, A. J.; PARIANTE, C.M. Receptores de glicocorticoides e depressão. **Rev Bras Psiquiatr**, v. 26, p. 189-201, 2004.

KARPLUS, M.; MCCAMMON, J. A. Molecular dynamics simulations of biomolecules. **Nat Struct Biol**. v. 9, p.646-52. 2002.

KATZUNG, B.G. **Farmacologia básica e clinica**, ed. Guanabara Koogan. 2003.

LAURBERG, P.; CERQUEIRA, C.; OVESEN, L. et al. Iodine intake as a determinant of thyroid disorders in populations. **Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.**, v. 24, n.1, p.13-27. Feb. 2010.

LEMLY, A. D. A Teratogenic deformity index for evaluating impacts of selenium on fish populations. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v.37, p.259-266, 1997.

LU, N. Z.; WARDELL, S. E.; BURNSTEIN, K. L. International Union of Pharmacology. LXV. The pharmacology and classification of the nuclear receptor superfamily: glucocorticoid, mineralocorticoid, progesterone, and androgen receptors. **Pharmacol Rev**, v. 58, n. 4, p. 782-797. Dec. 2006.

MAZZAFERO, S.; PASQUALI, M. Vitamin D: a dynamic molecule. How relevant might the dynamism for a vitamin be? **Nephrol Dial Transplant**, v.31, p.23-30. 2016.

MELNIKOV, P.; GAUNA, A. N.; CONSOLO, L. Z.Z.; DE OLIVEIRA, L.; NASCIMENTO, V. A. Comparative structural modeling of vitamin D3 containing sulfur, selenium and tellurium. **Int J Chem**, v. 9, p. 53-60. June 2017.

MELNIKOV, P.; NASCIMENTO, V. A.; CONSOLO, L. Z. Z.; SILVA, A. F. Comparative structural modeling of telluromethionine and isosteric aminoacids. **Chem Phys Res J** v. 6, p. 1-11, 2013.

MELNIKOV, P.; NASCIMENTO, V. A.; SILVA, A. F.; CONSOLO, L. Z. Z. Structural modeling of djenkolic acid with sulfur replaced by selenium and tellurium. **Molecules** v. 19, p.4847-4856. Apr. 2014.

MOUDGIL, V. K. **Steroid hormone receptors, basic and clinical aspects**. Ed. Birkhauser. Boston. 1994.

MÜLLER, R.; ZSCHIESCHE, W.; STEFFEN, H. M.; SCHALLER, K. H. Tellurium

intoxication. **Klin. Wochenschr**, v. 67, p.1152-1155. Nov. 1989.

MUNDIM, K. C.; DELAVY, V. C. T. Otimização global de processos usando o método generalized simulated annealing. **Rev. Process. Quím.** v.2, n.4, Jul-Dez. 2008.

NASCIMENTO, V. A.; MELNIKOV, P.; CONSOLO, L. Z. Z. Computerized modeling of adenosine triphosphate, adenosine triarsenate and adenosine trivanadate. **Molecules** (Basel Online) v.17, n.8, p. 9489-9495. Aug. 2012.

NASCIMENTO, V. A.; MELNIKOV, P.; LANOVA, A.V.D.; SILVA, A.F.; CONSOLO, L.Z.Z. Structural Modeling of Glutathiones Containing Selenium and Tellurium, **International Journal of Chemistry**, v. 8(1) p. 102-108, 2016.

OHLENDORF, H. M. Selenium was a time bomb. **Hum. Ecol Risk Assess.** v. 5, p. 1181-1185, 1999. <http://doi.org/10.1080/10807039.1999.10518885>

OLIVARES, M.; UAUY, R. **Comprehensive overview paper: essential nutrients in drinking water**. Rolling Revision of the WHO Guidelines for Drinking-Water Quality. World Health Organization. Aug. 2004.

OLIVEIRA, R. S.; AFONSO, J. C. Bromo. **Rev. QNEsc.** v. 35, n. 1, p. 66-67, Fev. 2013.

PHARMWIKI. **Cortisone**. Disponível em: <http://tmedweb.tulane.edu/pharmwiki/doku.php/cortisone>. Acesso em: 12 de fev. 2019.

ROBERTS, P. J.; COPPOLA, J. C.; ISAACS, N. W.; KENNARD, O. Crystal and molecular structure of cortisol (11 β ,17 α ,21-trihydroxypregn-4-ene-3,20-dione) methanol solvate. **J Chem Soc. Perkin Trans.**, v. 2, p. 774-781, 1973.

SCHMIT, J. P.; ROUSSEAU, G. G. Structure-activity relationships for glucocorticoids – IV. Effects of substituents on the overall shape of steroids which bind to the glucocorticoid receptor. **J Steroid Biochem**, v.9, p.921-927. Oct.1978

SCHWARZ K.; FOLTZ, C. M. Selenium as an integral part of factor 3 against dietary necrotic liver degeneration. **J Am Chem Soc.**, v.79, n.12, p.3292-3293. June 1957.

SCIESZKA, M.; DANCH, A.; MACHALSKI, M.; DROZDZ, M. Plasma selenium concentration in patients with stomach and colon cancer in the Upper Silesia. **Neoplasma**, Bratislava, v.44, n.6, p.395-397, 1997.

SEN, K. D.; JORGENSEN, C. K. **Structure and Bonding**. Springer, v. 66, 1987. Doi: 10.1007/BFb0029833.

SUITCHMEZIAN, V. D.; JESS, I.; NATHER, C. Structural, thermodynamic and kinetic aspects of the trimorphism of hydrocortisone. **J Pharm Sci**, v.97, p.4516- 4527, 2008.

TAYLOR, E. W. Selenium and cellular immunity. Evidence that selenoproteins may be encoded in the +1 reading frame overlapping the human. CD4, CD8, and HLA-DR genes.

Biol Trace Elem Res, v.49, p. 85-95. Aug. 1995.

VIDAL, A. D. L.; NASCIMENTO, V. A.; MELNIKOV, P. **Modelagem computacional da glutathione na forma reduzida e oxidada**. Dissertação de mestrado, Universidade Federal do Mato Grosso do Sul. 2015.

VIDAL, M. F. C. **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. 1984.

WIBERG, E.; WIBERG, N. **Inorganic chemistry**. Orlando, FL: Academic Press. 2001. ISBN 0-12-352651-5.

XIE, G.; YU, Z.; JIA, D.; JIAO, R.; DENG, W. M. E(y)1/TAF9 mediates the transcriptional output of Notch signaling in *Drosophila*. **J. Cell Science.**, v. 127, n.17, p.3830-3839. Apr. 2014.

YAUCH, C. A.; STEUDEL, H. J. Complementary use of qualitative and quantitative cultural assessment methods. **Organ. Res Methods**, vol. 6, n.4, p. 465-481. Oct. 2003.

YOUNG, D. C. **Computational chemistry**: A practical guide for applying techniques to real-world problems. Wiley, 2001. ISBNs: 0-471-33368-9.

YUANZHENG, H.; WEI, Y.; SUINO-POWELL, K.; ZHOU, X. E.; TOLBERT, W. D.; TANG, X.; YANG, J.; HUAIYU, Y.; SHI, J.; HOU, L.; JIANG, H.; MELCHER, K.; XU, H. E. Structures and mechanism for the design of highly potent glucocorticoids. **Cell Res** v. 24, p. 713-726. June 2014. Doi: 10.1038/cr.2014.52.

V ARTIGOS

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

V.I MODELAGEM ESTRUTURAL COMPUTADORIZADA DE IODOCORTISOL



ISSN: 2230-9926

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

IJDR

International Journal of Development Research
Vol. 09, Issue, 05, pp. 27704-27707, May 2019



RESEARCH ARTICLE

OPEN ACCESS

COMPUTERIZED STRUCTURAL MODELING OF IODOCORTISOL

***Petr Melnikov, Ana Nogueira Gaúna, Gabriel Wandekoken, Marcelo Fernandes Souza, Lincoln de Oliveira and Valter Aragão de Nascimento**

Federal University of Mato Grosso do Sul, Campo Grande, Brazil

ARTICLE INFO

Article History:

Received 08th February, 2019
Received in revised form
03rd March, 2019
Accepted 21st April, 2019
Published online 30th May, 2019

Key Words:

Halocortisols, Iodocortisol, Structural modeling.

ABSTRACT

The computerized modeling of the 9 α -iodine derivative of cortisol has provided structural information on bond lengths and bond angles for the title compound. It was shown that the C-C, C=C and C=O bonds practically coincide with those of dexametasone, chlorocortisol and bromocortisol. The basic difference consists in the lengths of the C-Hal bonds, which are in linear relationship with halogens ionic radii. The low electronegativities of the carbon-iodine pair and large iodine ionic radius imply the ease with which the separation of elemental iodine can occur, causing the initial steroid molecule to become a free radical. Therefore, this compound becomes recommendable to be obtained synthetically, in a further search for clinically promising corticosteroids.

Copyright © 2019, Petr Melnikov 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.

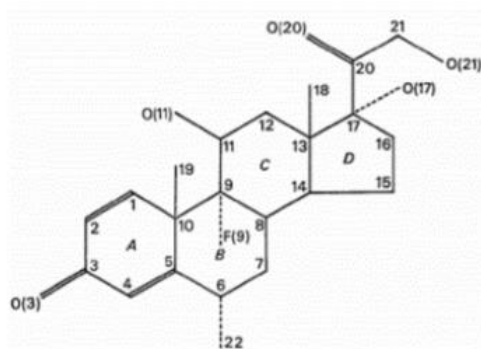
Citation: Petr Melnikov, Ana Nogueira Gaúna, Gabriel Wandekoken, Marcelo Fernandes Souza, Lincoln de Oliveira and Valter Aragão de Nascimento, 2019. "Computerized structural modeling of iodocortisol", *International Journal of Development Research*, 09, (05), 27704-27707.

V.I.I INTRODUÇÃO

Os glicocorticoides são hormônios esteroides produzidos pelo córtex adrenal sob

controle rígido do eixo das glândulas hipotalâmico-hipófise-adrenais, conhecidos como reguladores de vital importância de uma ampla variedade de processos fisiológicos fundamentais (GARDNER, SHOBACK, 2018). Tecnicamente, o termo corticosteroide refere-se a glicocorticoides e mineralocorticoides, mas geralmente é usado como sinônimo para o primeiro. A tecnologia dos medicamentos glicocorticoides foi impulsionada pela demanda de minimizar os efeitos colaterais indesejados, mantendo a ação anti-inflamatória benéfica (YUANZHENG et al., 2014). Os dados cristalográficos de mais de 1000 esteroides fornecem informações sobre conformações preferidas, estabilidade relativa e influência dos substituintes no seu potencial interativo (BOHL, DUAX, 2018). O potente hormônio natural no grupo glicocorticoide é o cortisol, enquanto seu equivalente sintético usado como medicamento é conhecido como hidrocortisona. A modificação desta estrutura hormonal básica pela inserção de substituintes adicionais deu origem a uma série de compostos de maior importância. Seus derivados 9α -halo são conhecidos há muito tempo e visam melhorar as propriedades fisiológicas do cortisol e da prednisolona (Bleuler, 1962). Um representante clássico desses compostos é 9α -fluorocortisol ou dexametasona, em que o hidrogênio na posição 9α é substituído por flúor:

Figura 1 - 9α -fluorocortisol ou dexametasona



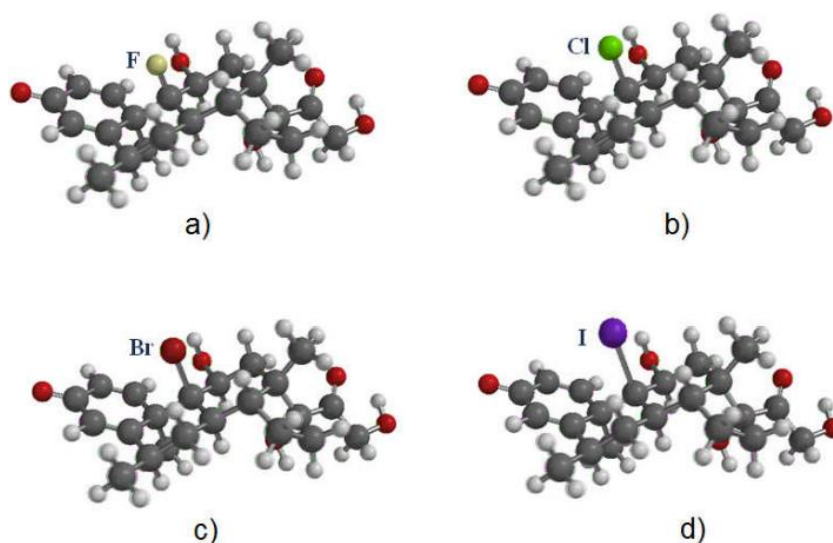
Essa posição, assim como a do carbono 16, diminui substancialmente a superfície de interação com o nicho receptor em comparação com o cortisol (YUANZHENG et al., 2014). De acordo com a difração de raios X (Tabela 1), o 9α -fluorocortisol cristaliza no sistema ortorrômbico e seus parâmetros de rede publicados recentemente coincidem com os de um estudo anterior. O derivado de cloro parece ser uma deformação monoclinica deste último, enquanto o bromocortisol é hexagonal. No que diz respeito ao iodocortisol, até o momento a única estrutura relacionada descrita até agora é o 21-iodocortisol, um composto facilmente hidrolisado com um esquema pouco comum de arcabouço estrutural, no qual todos os átomos

de oxigênio estão envolvidos em ligações de hidrogênio (CASTELLANO et al., 1980). Em relação ao isômero 9α , até onde sabemos, apenas uma breve citação foi feita nas publicações de Josef Fried, pioneiro na síntese de fluoro-esteroides (FRIED, 1992). Assim, tendo em conta as propriedades notáveis da dexametasona, o composto deixou de ser investigado. Motivados pela utilidade potencial do cortisol contendo um átomo pesado de halogênio, decidimos reverter para o estudo do 9α -iodocortisol preenchendo a lacuna em suas características estruturais e usando a moderna técnica de modelagem molecular.

Tabela 1. Características estruturais dos 9α -halocortisóis relatados na literatura

Halocortisol	Parâmetros da estrutura						Fonte
	a, Å	b, Å	c, Å	α	β	γ	
Fluorocortisol	10.364	16.157	23.206	90	90	90	[Raynor, <i>et al.</i> , 2007]
Fluorocortisol	10.44	23.11	16.31	90	90	90	[Van den Bossche, 1971]
Fluorocortisol	25.255	25.047	6.257	90	90	90	[Dideberg, <i>et al.</i> , 1974]
Chlorocortisol	12.580	7.658	10.687	90	115	90	[Weeks, <i>et al.</i> , 1974]
Bromocortisol	7.377	7.377	61.23	90	90	120	[Weeks, <i>et al.</i> , 1973]

Figura 2. Modelos 9α -halocortisol: a) - fluorocortisol; b) - clorocortisol; c) - bromocortisol; d) – iodocortisol



V.I.II MATERIAIS E MÉTODOS

Neste trabalho, a estrutura do 9 α -iodocortisol foi simulada utilizando o método padrão *Spartan* 14, que emprega o campo de força MMFF, como nas publicações anteriores sobre as estruturas de compostos bioativos virtuais (MELNIKOV et al., 2013, 2017, NASCIMENTO et al., 2012, 2016), a otimização da geometria foi realizada dentro de coordenadas cartesianas usando o algoritmo de otimização de Berny e ajustando os parâmetros até encontrar um ponto na superfície potencial. Isso significa que, para um pequeno deslocamento, a energia não muda dentro de uma certa margem e posições geométricas convergem bem. Deve-se ter em mente que nenhuma amostragem sistemática de energia foi realizada para buscar energia conformacional. Parâmetros geométricos, como distâncias e ângulos interatômicos, foram medidos usando recursos do programa.

V.I.III RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para se obter os resultados para iodocortisol, era razoável se concentrar em dados numéricos já bem estabelecidos para 9 α -halocortisóis semelhantes. Logo, eles foram comparados com parâmetros experimentais obtidos a partir de refinamentos de raios X para dexametasona, clorocortisol e bromocortisol, disponíveis no Cambridge Structural Database (CSD). O software de raios X Mercury foi utilizado para visualizações em 3D. Essa comparação mostrou que a abordagem *Spartan* produz distâncias quase que idênticas, com uma diferença mínima que não excede entre elas (Tabela 2). Nesse contexto, o fato de o derivado de bromo ser hexagonal também admite a possibilidade de considerá-lo um polimorfo monoclinico desconhecido. Tudo acima indica que, pelo menos no nível metodológico, os resultados do iodocortisol provariam ser confiáveis. Quanto aos ângulos (Tabela 3), as coincidências não são tão precisas, embora esse fenômeno pode ser facilmente explicado pelo fato de que, no estado cristalino, o grau de liberdade de rotação está parcialmente bloqueado. Foram construídas quatro conformações para cada molécula de halocortisol, que são mostrados na Fig. 1. São orientados de maneira semelhante, de modo que suas geometrias possam ser examinadas em mais detalhes usando o conjunto de distâncias interatômicas e energias potenciais listadas na Tabela 2. Como segue destes dados, os comprimentos de ligação C-C e C=C são praticamente

os mesmos nos quatro compostos. Como esperado, eles não se afastam notavelmente dos valores normais de 1,54 Å e 1,34 Å em esteroides. O mesmo vale para o grupo ceto na posição C3 com o comprimento da ligação 1,23 Å, igual ao valor bem estabelecido (NORTON, 1965). É evidente que a característica mais interessante é a ligação 9 α - Hal. Assim, a técnica computacional forneceu a seguinte sequência de distâncias (Å) entre carbono e halogênio:

$$\text{F (1,382)} < \text{Cl (1,845)} < \text{Br (2,042)} < \text{I (2,433)}.$$

O flúor é consideravelmente mais eletronegativo do que outros halogênios, e a ligação carbono-flúor é caracterizada por alta polaridade, uma vez que o elétron do carbono praticamente pertence ao átomo de flúor. Por outro lado, a comparação das eletronegatividades de F, Cl, Br e I mostra que, para o composto do título contendo carbono e iodo, os valores da eletronegatividade são quase idênticos, exemplo único na Tabela Periódica (Tabela 4).

Tabela 2. Distâncias interatômicas (Å) calculadas para 9 α -halocortisois

Distâncias	Hal			
	F	Cl	Br	I
O – C3	1.224	1.224	1.224	1.224
C3 – C2	1.469	1.469	1.470	1.470
C2 – C1	1.338	1.338	1.339	1.339
C1 – C10	1.531	1.533	1.532	1.529
C10 – C19	1.549	1.552	1.553	1.553
C10 – C5	1.552	1.554	1.553	1.551
C5 – C4	1.348	1.348	1.348	1.348
C5 – C6	1.523	1.524	1.524	1.525
C4 – C3	1.476	1.477	1.477	1.477
C6 – C7	1.533	1.535	1.536	1.536
C7 – C8	1.546	1.549	1.548	1.546
C8 – C9	1.558	1.569	1.565	1.567
C9 – Hal	1.382	1.845	2.042	2.433
C9 – C11	1.551	1.560	1.557	1.558
C11 – OH	1.434	1.433	1.432	1.430
C11 – C12	1.529	1.533	1.533	1.531
C12 – C13	1.536	1.530	1.539	1.539
C13 – C14	1.554	1.559	1.559	1.559
C13 – C18	1.558	1.557	1.558	1.558
C13 – C17	1.565	1.566	1.566	1.566
C14 – 15	1.546	1.549	1.549	1.549
C15 – C16	1.534	1.532	1.532	1.532
C16 – C17	1.536	1.534	1.534	1.535
C17 – OH	1.431	1.431	1.431	1.431
C17 – C20	1.550	1.550	1.550	1.550
C20 – O	1.234	1.234	1.234	1.234
C20 – C21	1.528	1.528	1.528	1.528
C21 – OH	1.420	1.420	1.420	1.420
C6 – C22	1.536	1.536	1.536	1.536

Tabela 3. Ângulos (°) calculados para 9 α -halocortisois

Ângulos	Hal			
	F	Cl	Br	I
O-C3-C2	121.50	122.46	121.45	121.45
O-C3-C4	121.40	121.34	121.33	121.33
C3-C2-O	120.72	120.76	120.74	121.54
C2-C1-C10	126.13	125.88	125.81	125.73
C1-C10-C19	104.73	103.93	103.67	103.73
C10-C19-C9	111.54	111.78	111.14	110.30
C19-C10-C5	108.94	108.19	108.01	108.04
C10-C5-C4	122.71	122.46	122.37	122.26
C5-C4-C3	122.97	123.04	123.04	123.03
C10-C5-C6	115.09	115.27	115.35	115.49
C10-C9-Hal	106.96	107.47	106.91	105.57
Hal-C9-C8	106.48	108.54	107.87	106.81
Hal-C9-C11	105.95	107.03	106.11	104.67
C9-C8-C7	110.46	111.69	112.28	112.50
C8-C7-C6	112.34	112.36	112.46	112.55
C7-C6-C5	108.52	109.49	109.71	109.96
C9-C8-C14	113.31	114.12	114.69	114.95
C8-C14-C15	111.65	111.81	111.87	111.86
C8-C14-C13	116.17	116.08	116.12	116.17
C14-C13-C12	111.99	113.12	113.28	113.29
C13-C12-C11	116.87	116.89	117.04	117.23
C12-C13-C18	107.15	107.23	107.22	107.18
C18-C13-C14	107.93	107.60	107.54	107.55
C13-C14-C15	103.33	103.51	103.43	103.23
C14-C15-C16	107.44	107.70	107.71	107.68
C15-C16-C17	106.39	106.21	106.25	106.39
C18-C13-C17	111.70	111.79	111.82	111.79
C16-C17-OH	108.03	108.19	108.26	108.55
C17-OH-C20	108.15	108.30	108.21	108.29
C17-C20-O	123.65	123.73	123.77	123.79
C17-C20-C21	117.19	117.13	117.09	117.07
C20-C21-OH	111.89	111.89	111.88	111.87
C4-C5-C6	122.14	122.24	122.26	122.24
C5-C6-C22	116.42	116.30	116.26	116.22

Isso implica numa ligação covalente não polar clássica, sem deslocamento de elétrons entre os dois átomos. Ao mesmo tempo, os raios iônicos dos halogênios aumentam de flúor para iodo, o que significa que a presença desse átomo volumoso deve tornar a ligação C-I extremamente longa, daí a facilidade com que a separação elementar de iodo pode ocorrer.

Tabela 3. Eletronegatividades de carbono e halogênio de acordo com diferentes autores

Átomos	Eletronegatividade		
	Pauling	Milliken-Jaffe	Sanderson
C	2,55	2,48	2,47
I	2,66	2,52	2,50
Br	2,96	2,95	2,96
Cl	3,16	2,95	3,28
F	3,98	3,90	3,92

Consequentemente, o átomo de C9 ficará com um elétron não emparelhado, de modo que a molécula pode atuar como um radical livre. Além disso, do ponto de vista convencional, os ligantes com diferentes estruturas do sítio ativo induzem diferentes conformações dos receptores (LU et al., 2006). Nesse caso, a reação de um radical livre com o receptor glicocorticoide deve ocorrer a uma taxa mais alta do que com outros halogênios, que daria ao composto uma atividade hormonal menos comum. Portanto, é recomendável que este composto seja obtido sinteticamente, na busca adicional por corticosteroides clinicamente promissores.

V.I.IV CONCLUSÕES

A modelagem computadorizada do derivado 9 α -iodo do cortisol forneceu informações estruturais sobre comprimentos de ligação e ângulos de ligação para o composto do título. Foi demonstrado que as ligações C - C, C = C e C = O praticamente coincidem com as da dexametasona, clorocortisol e bromocortisol. A diferença básica consiste nos comprimentos das ligações C-Hal, que são em dependência linear com os raios iônicos dos halogênios. As baixas eletronegatividades do par carbono-iodo e o grande raio iônico do iodo implicam na facilidade com que a separação do iodo elementar pode ocorrer, fazendo com que a molécula inicial de esteroide se torne um radical livre. Portanto, é recomendável que este composto seja obtido sinteticamente, para se somar aos corticosteroides clinicamente promissores.

REFERÊNCIAS

BLEULER, M.; CHART, J. J.; DEANE, H. W.; et al. **The Adrenocortical Hormones. Their origin, chemistry. Physiology and Pharmacology. Part 1.** Berlin, Heidelberg: Springer Verlag, 1962. ISBN 978-3-642-88385-9.

BOHL, M.; DUAX, W.L. **Molecular structure and biological activity of steroids.** Boca

Raton, London, New York: CRC Press, 2018. ISBN 9781315895703.

CASTELLANO, E. E.; MAIN, P.; WESTBROOK, E. The disordered structure of cortisol (11 β , 17 α -dihydroxy-21-iodo-4- pregnene-3, 20-dione). **Acta Cryst. B**, v.36, p.3063-3067. Dec.1980. DOI: 10.1107/S0567740880010801.

DIDEBERG, O.; DUPONT, L. Structure cristalline et moléculaire du fluoro-9 α methyl-6 α prednisolone, C₂₂H₂₉O₅F. **Acta Cryst.** v.30, p.702-710. Mar.1974.

FRIED, J. Hunt for an economical synthesis of cortisol: Discovery of the florosteroids at Squibb (a personal account). **Steroids**, v.57, p. 384-389. Aug.1992.

GARDNER, D.G.; SHOBACK, D. M. **Greenspan's basic & Clinical endocrinology**, New York, Chicago, San Francisco. McGraw-Hill Education. 2018. ISBN 1259589285

LU, N.Z.; WARDEL, S.E.; BURNSTEIN, K.L. et al. The pharmacology and classification of the nuclear receptor superfamily: Glucocorticoid, mineralocorticoid, progesterone, and androgen receptors. **Pharm Rev**, v.58, p. 782-797. Dec. 2006.

MELNIKOV, P.; GAUNA, A. N.; CONSOLO, L.Z.Z; DE OLIVEIRA, L.; NASCIMENTO, V.A. Comparative Structural Modeling of vitamin D3 containing sulfur, selenium and tellurium. **Int J Chem**, v.9, p.53-60. Aug. 2017.

MELNIKOV, P.; NASCIMENTO, V. A.; CONSOLO, L.Z.Z; SILVA, A. Comparative structural modeling of telluromethionine and isosteric aminoacids. **Chem Phys Res**, v. 6, p. 1-12, 2013.

NASCIMENTO, V. A.; MELNIKOV, P.; LANOA, A.V.; SILVA, A.; CONSOLO, L.Z.Z. Structural modeling of glutathiones containing selenium and tellurium. **Int J Chem**, v.8, p.102-108. Dec. 2016.

NASCIMENTO, V. A.; MELNIKOV, P.; CONSOLO, L.Z.Z. Computerized modeling of adenosine triphosphate, adenosine triarsenate and adenosine trivanadate. **Molecules**, v.17, p.9489-9495. Aug. 2012.

NORTON, D. A. Preparation of steroid structural data for the consideration of possible structure-functional relationship. **Biophys J**, v.5, p.426-435. July. 1965.

RAYNOR, J. W.; MINOR, W.; CHRUSZCZ, M. Dexamethasone at 119K, 9 α chlorocortisol, an active cortisol derivative. **Acta Cryst**, v.63, p.2791-2793. June 2007. DOI: 10.1107/S1600536807020806.

VAN DEN BOSSCHE, G. Structure cristalline du (11 β ,16 α)-9- Fluoro-11,17,21-trihydroxy-16-methylpregna-1,4-diene 3,20-dione. **Bul Soc Roy Sci Liege**, v.40, p.614, 1971.

WEEK, C. M.; DUAX, W. L. 9 α chlorocortisol, an active cortisol derivative. **Acta Cryst. B**, v.30, p.2516-2519. Oct.1974. DOI: 10.1107/S0567740874007485.

WEEKS, C. M.; DUAX, W. L. 9 α bromocortisol, a weak cortisol derivative. *Acta Cryst. B*, v.29, p.2210- 2213. Oct. 1973. DOI: 10.1107/S0567740873006357.

YUANZHENG, H.; WEI, Y.; SUINO-POWELL, K.; ZHOU, X. E. et al. Structures and mechanism for the design of highly potent glucocorticoids. *Cell Res*, v.24, p.713-726. June 2014.

V.II MODELAGEM ESTRUTURAL DOS CORTISOIS COM ENXOFRE, SELÊNIO E TELÚRIO



ISSN: 2230-9926

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

IJDR

International Journal of Development Research
Vol. 10, Issue, 01, pp. xxxxxxxxxx, January, 2020



RESEARCH ARTICLE

OPEN ACCESS

STRUCTURAL MODELING OF THE CORTISOIS CONTAINING SULFUR, SELENIUM AND TELLURIUM

¹Petr Melnikov, ¹Ana Nogueira Gaúna, ²Lincoln de Oliveira and
¹Valter Aragão de Nascimento

¹School of Medicine, Federal University of Mato Grosso do Sul, Campo Grande, 79070-900, Brazil

²Institute of Chemistry Federal University of Mato Grosso do Sul, Campo Grande, 79070-900, Brazil

ARTICLE INFO

Article History:

Received xxxxxx

Received in revised form

xxxxxx

Accepted xxxxxxxx

Published online xxxxxxxxxxxxxx xxx

Key Words:

Cortisol, Dexamethasone, Sulfur,
Selenium, Tellurium, Molecular modeling.

*Corresponding author: Petr Melnikov

ABSTRACT

Molecular modeling of cortisol (hydrocortisone), using *Spartan 14* software for Windows, with a good approximation corroborated the structural data previously obtained by the X-ray technique. The calculation of bond lengths and bond angles provided new structural information on the cortisols, in which sulfur, selenium and tellurium were substituted for oxygen in the keto and hydroxyl functional groups. Most of the geometric parameters obtained for cortisol and its derivatives with heavy chalcogens were similar, except for the striking elongation of the key bonds Ch-H, Ch-C and Ch = O. The cumulative effect of such changes may result in significant structural alterations in the entire molecule, resulting in a greater propensity to interact with the hormone receptor. In this way, computerized modeling of virtual compounds will be able to provide insights into the viability of further laboratory synthesis and bioactivity tests.

Copyright © 2020, Petr Melnikov 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.

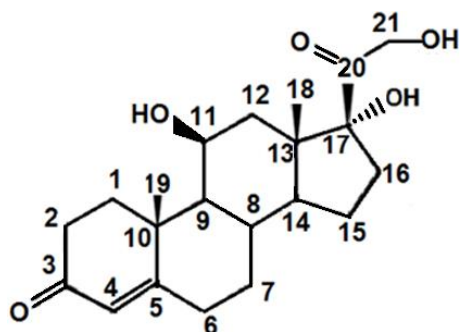
Citation: Petr Melnikov, Ana Nogueira Gaúna, Lincoln de Oliveira and Valter Aragão de Nascimento. 2020. "Structural modeling of the cortisols containing sulfur, selenium and tellurium". *International Journal of Development Research*, 10, (01), xxxxxxxxxxxxxx.

V.II.I INTRODUÇÃO

O cortisol (forma sintética conhecida como dexametasona) é um glicocorticoide muito

comum em humanos, sintetizado a partir de progesterona na zona fasciculada do córtex adrenal. Acredita-se que circule livremente em todos os tecidos e células após a sua liberação da fonte de síntese. As células-alvo são entidades especializadas, que possuem proteínas receptoras específicas, desempenhando um papel fundamental na mediação da resposta hormonal (BOHL, 2018 e MOUGDIL, 1988). Potência e eficácia são as duas principais propriedades farmacocinéticas da matriz glicocorticoide do cortisol, que permitem a substituição de vários de seus constituintes. Por exemplo, a halogenação do C9 e a metilação do C18 aumentam a superfície de interação com o receptor. As possibilidades de substituição estimularam o desenvolvimento contínuo de glicocorticoides sintéticos com propriedades clínicas promissoras, incluindo dexametasona e outros cortisóis substituídos (YUANZHENG, 2014). As relações estrutura-atividade e os efeitos dos substituintes foram discutidos em uma série de artigos publicados previamente. Acredita-se que os locais ativos da molécula de cortisol (Figura 1) sejam o grupo ceto que compreende o átomo C3, a ligação dupla C4-C5, os grupos OH ligados a C11 e C17 e a ligação C20 grupo carboxila (YUANZHENG, 2014). Isso pode parecer paradoxal, mas os dados sobre possíveis substituições por heteroátomos são limitados ao local C9 mencionado acima, de modo que apenas flúor, cloro e bromocortisóis foram descritos (RAYNOR, 2007; WEEKS, 1973; WEEKS, 1974). Quanto ao iodocortisol, este esteroide foi recentemente caracterizado como um modelo proposto baseado em modelagem computacional. Por outro lado, até onde sabemos, nenhuma substituição de oxigênio por calcogênios foi realizada na forma de compostos reais ou virtuais. Existe um vasto material publicado referente ao potencial bioativo do enxofre e do selênio na busca de novos agentes terapêuticos e biomateriais (DEVILLANOVA, 2007). É geralmente assumido que o telúrio é mais tóxico que o selênio, mas obviamente não deve ser um obstáculo para a pesquisa científica nessa área pouco explorada (TIEKINK, 2012). Portanto, parecia razoável prosseguir com simulações estruturais de cortisóis substituídos para prever o efeito do calcogênio na atividade bioquímica. Além disso, a comparação de modelos isolados com seus homólogos cristalinos, se disponíveis, pode ser útil para o entendimento geral das propriedades de compostos reais no meio natural.

Fig. 1. Representação esquemática do cortisol



V.II.II MATERIAIS E MÉTODOS

Neste trabalho, a estrutura dos cortisóis substituídos foi simulada utilizando o software *Spartan 14* padrão para Windows, que utiliza o campo de força do MMFF. Como nas publicações anteriores sobre estruturas de compostos bioativos virtuais (NASCIMENTO, 2012), a otimização da geometria foi realizada dentro de coordenadas cartesianas, utilizando o algoritmo de otimização de Berny, e ajustando os parâmetros até encontrar um ponto estacionário na superfície potencial. Isso significa que, para um pequeno deslocamento, a energia não muda dentro de uma certa margem e as posições geométricas convergem bem. Deve-se ter em mente que nenhuma amostragem sistemática de energia foi realizada para buscar energia conformacional. Parâmetros geométricos, como distâncias e ângulos interatômicos, foram medidos usando recursos do programa.

V.II.III RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os modelos obtidos usando o método de modelagem molecular são apresentados nas Figuras 2 e 3, todos orientados na mesma projeção.

Fig. 2. Modelos de cortisol substituído nos grupos Ch-H

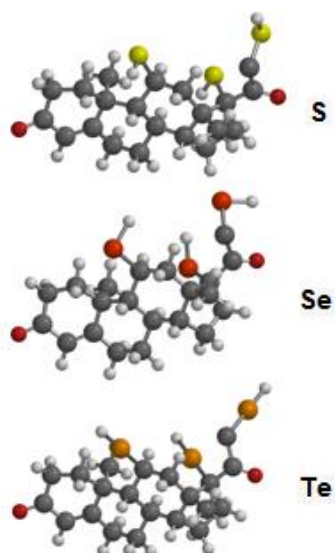
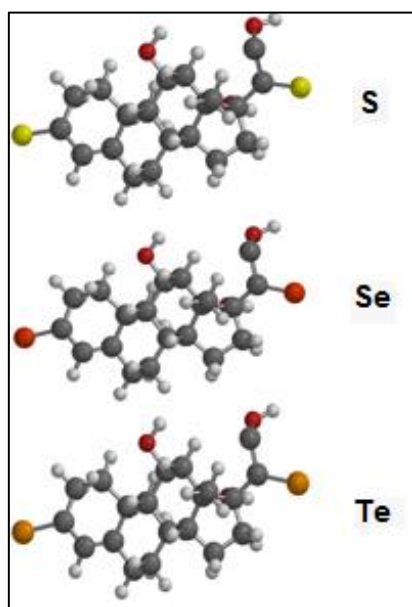


Fig. 3. Modelos de cortisol substituído nos grupos C = Ch



Quanto aos parâmetros geométricos calculados (comprimentos e ângulos de ligação), eles estão resumidos nas Tabelas 1-4. Primeiramente, podemos ver (Tabela 1) que o conjunto de distâncias interatômicas calculadas para a molécula do cortisol é quase idêntica à estrutura anteriormente refinada pela técnica de raios-X (CASTELLANO, 1980 e SUITCHMEZIAN, 2009).

Tabela 1. Distâncias interatômicas calculadas (Å) para cortisol em comparação com dados

publicados

Posição C	Distâncias do sítio ativo		
	1980	2009	2019 Spartan
	Castellano	Suitcmezian	resultados
O – C3	1.235	1.230	1.228
C3 – C2	1.490	1.490	1.501
C2 – C1	1.523	1.499	1.522
C1 – C10	1.534	1.544	1.560
C10 – C19	1.552	1.542	1.546
C10 – C5	1.527	1.523	1.539
C5 – C4	1.355	1.342	1.345
C5 – C6	1.498	1.469	1.506
C4 – C3	1.453	1.539	1.478
C6 – C7	1.519	1.516	1.519
C7 – C8	1.535	1.539	1.542
C8 – C9	1.545	1.550	1.559
C8 – C14	1.567	1.527	1.556
C9 – C10	1.573	1.566	1.595
C9 – C11	1.541	1.548	1.548
O – H	-	0.890	0.973
C11 – O	1.423	1.428	1.429
C11 – C12	1.543	1.548	1.528
C12 – C13	1.530	1.529	1.535
C13 – C14	1.501	1.539	1.553
C13 – C18	1.534	1.530	1.556
C13 – C17	1.563	1.578	1.562
C14 – 15	1.506	1.533	1.544
C15 – C16	1.553	1.543	1.534
C16 – C17	1.548	1.549	1.541
C17 – O	1.430	1.425	1.431
O – H	-	0.981	0.976
C17 – C20	1.533	1.529	1.539
C20 – O	1.210	1.212	1.225
C20 – C21	1.505	1.503	1.552
C21 – O	1.410	1.415	1.343
O – H	-	0.830	0.974

Tabela 2. Distâncias interatômicas (Å) calculadas para o conformero substituído com S com energia potencial mínima (kJ / mol)

Posição S	Carbono				
	3	11	17	20	21
S – C3	1.682	1.228	1.228	1.228	1.228
C3 – C2	1.510	1.498	1.501	1.501	1.501
C2 – C1	1.524	1.524	1.523	1.523	1.523
C1 – C10	1.559	1.560	1.562	1.561	1.561
C10 – C19	1.547	1.547	1.546	1.546	1.546
C10 – C5	1.539	1.545	1.539	1.540	1.539
C5 – C4	1.346	1.346	1.345	1.345	1.345
C5 – C6	1.507	1.503	1.505	1.506	1.505
C4 – C3	1.484	1.476	1.478	1.478	1.478
C6 – C7	1.519	1.514	1.516	1.518	1.518
C7 – C8	1.542	1.542	1.541	1.541	1.542
C8 – C9	1.559	1.573	1.554	1.557	1.559
C8 – C14	1.555	1.554	1.553	1.555	1.555
C9 – C10	1.597	1.613	1.596	1.596	1.596
C9 – C11	1.548	1.563	1.547	1.547	1.548
S – H	0.973	1.341	0.974	0.973	0.973
C11 – S	1.429	1.842	1.424	1.427	1.427
C11 – C12	1.528	1.538	1.528	1.529	1.528
C12 – C13	1.535	1.535	1.542	1.537	1.535
C13 – C14	1.553	1.547	1.558	1.556	1.550
C13 – C18	1.556	1.557	1.566	1.558	1.555
C13 – C17	1.560	1.559	1.571	1.564	1.559

C14 – 15	1.542	1.544	1.548	1.544	1.544
C15 – C16	1.533	1.533	1.526	1.532	1.534
C16 – C17	1.540	1.540	1.538	1.541	1.536
C17 – S	1.431	1.431	1.851	1.438	1.431
S – H	0.976	0.976	1.340	0.978	0.975
C17 – C20	1.539	1.539	1.533	1.486	1.542
C20 – S	1.225	1.225	1.225	1.583	1.224
C20 – C21	1.552	1.551	1.558	1.563	1.553
C21 – S	1.343	1.343	1.347	1.344	1.773
S – H	0.976	0.976	0.979	0.979	1.345
Min. energy	578.56	591.62	524.43	438.05	501.96

Tabela 3. Ângulos calculados para o conformero substituído com S com energia potencial mínima

Posição S	Carbono				
	C3	C11	C17	C20	C21
S – C3 – C2	120.06	122.79	122.64	122.60	122.60
S – C3 – C4	122.58	119.75	119.53	119.55	119.54
C3 – C2 – C1	109.92	110.38	110.54	110.57	110.57
C2 – C1 – C10	114.38	115.34	114.59	114.63	114.63
C1 – C10 – C19	108.41	108.22	108.77	108.58	108.57
C10 – C19 – C9	111.50	111.10	111.46	111.44	111.45
C19 – C10 – C5	108.12	108.04	107.80	107.98	107.95
C10 – C5 – C4	124.79	124.95	124.43	124.42	124.42
C5 – C4 – C3	121.40	121.93	121.89	121.88	121.88
C10 – C5 – C6	116.40	116.94	116.66	116.68	116.75
C5 – C9 – C10	109.62	110.15	110.16	109.93	109.93
C10 – C9 – C8	112.47	110.79	113.17	112.75	112.76
C9 – C8 – C7	109.43	109.64	110.76	113.96	109.71
C8 – C7 – C6	113.33	110.86	111.49	111.27	111.34
C7 – C6 – C5	110.94	110.48	110.63	110.93	110.96
C9 – C8 – C14	113.38	114.73	112.26	113.24	113.07
C8 – C14 – C15	111.70	111.75	110.97	111.44	111.87
C8 – C14 – C13	115.85	115.74	117.36	116.57	115.98
C14 – C13 – C12	111.09	110.66	113.35	111.63	111.02
H – S – C11	108.14	96.83	107.73	107.48	107.32
S – C11 – C9	111.57	116.12	111.16	110.83	110.86
S – C11 – C12	105.97	103.15	106.35	105.93	105.86
C13 – C12 – C11	116.83	117.23	117.82	116.80	116.73
C12 – C13 – C18	107.16	107.14	105.65	107.32	107.07
C18 – C13 – C14	108.78	108.78	107.05	107.60	108.69
C13 – C14 – C15	103.09	102.79	105.40	103.69	103.21
C14 – C15 – C16	107.17	107.16	107.57	107.39	107.42
C15 – C16 – C17	106.80	106.75	106.00	106.61	106.51
C18 – C13 – C17	110.55	110.45	109.36	111.69	110.95

C16 – C17 – S	107.60	107.62	108.79	107.21	107.30
H – S – C17	107.38	107.28	97.58	106.73	108.09
S – C17 – C20	108.31	108.09	105.39	106.99	109.61
C17 – C20 – S	124.70	124.61	126.40	120.91	126.03
C17 – C20 – C21	119.45	119.53	119.49	121.58	117.52
C20 – C21 – S	110.61	110.67	110.77	114.07	111.51
C21 – S – H	111.01	110.98	110.93	111.20	97.77

Algumas pequenas diferenças, particularmente no que diz respeito aos grupos OH, podem ser explicadas pelo fato de os dados de difração estarem relacionados ao estado cristalino; portanto, é natural que as ligações de hidrogênio sejam substancialmente modificadas. Isso significa que, pelo menos no nível metodológico, esses resultados são convergentes e, o software *Spartan 14* é uma ferramenta adequada para a investigação de compostos bioativos. As comparações mostram que, nos modelos de cortisol e de modelos substituídos, as distâncias C - C e C = C são quase idênticas: 1,5 a 1,6 Å para ligações simples e um valor invariável de 1.345 Å para duplas que correspondem aos dados da literatura (ALLEN, 1987). Como os parâmetros geométricos para os calcogênios mais pesados são próximos, com exceção das ligações biologicamente ativas, o conjunto completo é apresentado na Tabela 2 apenas para o conformero correspondente ao enxofre. Os ângulos correspondentes para este último são mostrados na Tabela 3. Para facilitar a comparação entre as distâncias interatômicas mais importantes, essas são apresentadas para análise posterior nas Tabelas 4-6.

Tabela 4. Distâncias entre calcogênio e hidrogênio (Å)

Ch – H	Carbono		
	11	17	21
O	0.973	0.976	0.976
S	1.341	1.340	1.345
Se	1.509	1.510	1.513
Te	1.692	1.692	1.694

Tabela 5. Distâncias entre calcogênio e carbono (ligações simples) (Å)

Ch – C	Carbono		
	11	17	21
O	1.432	1.431	1.343
S	1.842	1.851	1.873
Se	1.967	1.995	1.928
Te	2.108	2.099	2.115

Tabela 6. Distâncias entre calcogênio e carbono (ligações duplas) (Å)

Ch – C	Carbono	
	3	20
O	1.228	1.225
S	1.583	1.583
Se	1.720	1.723
Te	1.896	1.898

Como pode ser visto na Tabela 4, as ligações Ch - H para os grupos hidroxila (ligado aos C11 e C17) ou carbonila (ligado ao C21) são as mesmas para cada calcogênio com uma margem mínima de erro. Por outro lado, eles aumentam bastante do oxigênio para telúrio. Esse crescimento é semelhante ao comportamento das ligações correspondentes em outros sulfetos, selenetos e teluretos, e, portanto, não é influenciado pela presença da grande matriz esteroide (NIST, 2018 e SBLBA, 2019). A menor eletronegatividade dos calcogênios pesados resulta em uma atração mais fraca ao hidrogênio da molécula de cortisol adjacente, de modo que, no caso particular desse esteroide, as ligações intermoleculares Ch - H - Ch entre as unidades monomórficas individuais descritas por Switchmejian et al., (2009), deve ser bastante instável. De certa forma, isso também lembra os resultados da substituição dos aminoácidos que contêm cisteína e metionina (NASCIMENTO, 2011). Como Se-H e Te-H são as ligações mais fracas,

os selenois e telurois complexos são ácidos mais fortes que os tiois, porque os últimos são principalmente protonados. É por isso que os sítios selenolato e teluronato podem ser promissores para reagir reversivelmente com o receptor de esteroides. Um efeito semelhante da eletronegatividade ocorre quando se considera distâncias comuns de calcogênio-carbono: elas crescem na mesma proporção e da mesma maneira para os átomos de carbono aos quais estão ligados (Tabela 5). Isso, por sua vez, deve repercutir nos rearranjos conformacionais das unidades de cortisol e, conseqüentemente, na relação entre a estrutura e atividade. No que diz respeito aos grupos ceto, essas ligações são mais covalentes que eletrostáticas. Pode parecer arbitrário discutir a estrutura das moléculas em uma situação que, diferentemente dos fluidos biológicos, está livre de restrições externas (SCHMIT, 1978). No entanto, foi demonstrado que, pelo menos na estrutura cristalina do cortisol, as moléculas estão ligadas por ligações intermoleculares de hidrogênio entre os átomos de oxigênio do carbonil e os grupos hidroxila (NASCIMENTO, 2011). De fato, é evidente da Tabela 6 que as ligações $\text{Ch} = \text{C}$ são as mesmas nos dois pontos, mas aumentam substancialmente de oxigênio para telúrio. Essas distâncias são da mesma ordem que na maioria dos compostos orgânicos estruturalmente semelhantes. Por exemplo, no caso dos telurocarbonilos, a diferença não excede 0,02 Å (KUHN, 1993). Do ponto de vista prático, uma análise detalhada dos parâmetros geométricos é importante para projetar drogas seletivas de ligação a esteroides (LUO, 2018).

V.IV CONCLUSÕES

A modelagem molecular de cortisol (hidrocortisona) com uma boa aproximação confirmou os dados estruturais previamente obtidos pela técnica de raios-X para este esteroide. O cálculo dos comprimentos e ângulos de ligação forneceu novas informações estruturais sobre o cortisol, no qual o oxigênio foi substituído por enxofre, selênio e telúrio nos grupos funcionais ceto e hidroxila. Os comprimentos de ligação calculados e os ângulos de ligação do cortisol, e seus derivados com calcogênios pesados, foram semelhantes, exceto pelo alongamento das distâncias-chave das ligações Ch-H , Ch-C e Ch=O , na proporção dos raios iônicos e heteroátomos. O efeito cumulativo de tais alterações pode resultar em modificações estruturais

significativas em toda a molécula, resultando em uma maior propensão a interagir com o receptor hormonal. Dessa forma, a modelagem computadorizada de compostos virtuais poderá fornecer informações sobre a viabilidade de mais testes laboratoriais de síntese e bioatividade.

REFERÊNCIAS

ALLEN, F. H.; KENNARD, O.; WATSON, D. G.; BRAMME, L.; ORPEN, A. G.; TAYLOR, R. Tables of bond lengths determined by X-ray and neutron diffraction Part 1 Bond lengths in organic compounds. **J Chem Soc Perkin Trans. 2**. 1987.

BOHL, M.; DUAX, W. D. **Molecular structure and biological activity of steroids**. CRC Press, Boca Raton. 2018.

CASTELLANO, E. E.; MAIN, P.; WESTBROOK, E. The disordered structure of cortisol (11β , 17α -trihydroxy-4-pregnene-3,20-dione) and iodocortisol (11β , 17α -dihydroxy-21-iodo-4-pregnene-3,20-dione) **Acta Cryst B**, v.36, p.3063-3067, Dec.1980.

DEVILLANOVA, F. A. **Handbook of chalcogen chemistry new perspectives in sulfur, selenium and tellurium**. RSC Publishing, Cambridge. 2007.

KUHN, N.; HENKEL, T.; KRATZ, T. 2-Telluroimidazoline - stabile Tellurocarbonyl-Verbindungen. **Chem Ber**, v.126, p.2047-2049, Sept.1993.

LUO, Z.; FRIŠČIĆ, T.; KHALIULLIN, R. Z. Why pregnenolone and progesterone, two structurally similar steroids, exhibit remarkably different cocrystallization with aromatic molecules. **Phys. Chem. Chem**, v.20, p.898-904, 2018.

MELNIKOV, P.; GAUNA, A. N.; WANDEKOKEN, G. A.; SOUZA, M. F.; DE OLIVEIRA L.; NASCIMENTO, V. A. Computerized structural modeling of iodocortisol. **Int J Dev Res** v.9, p.27704-27707, May 2019.

MOUDGIL, V. K. The molecular mechanism of steroid hormone action. **Natl Med J India** v.1, p.16- 26, Jan.1988.

NASCIMENTO, V. A.; MELNIKOV, P.; CONSOLO, L.Z.Z. Comparative structural modeling of cysteine and selenocysteine. **JP J. Solids and Structures**, v.5, p.153-161, Jan.2011.

NASCIMENTO, V. A.; MELNIKOV, P.; CONSOLO, L. Z.Z. Computerized modeling of adenosine triphosphate, adenosine triarsenate and adenosine trivanadate. **Molecules**, v. 17, p.9489-9495, Aug. 2012.

NIST. **Standard Database** Data 101, Geometry Data. 2018. <http://cccbdb.nist.gov>. Acesso em :30 /09/ 2019.

RAYNOR, J. W.; MINOR, W.; CHRUSZCZ, M. Dexametasone at 119K, 9α chlorocortisol, an

active cortisol derivative. **Acta Cryst.** v.63, p.2791-2793 2007.
<https://doi.org/10.1107/S1600536807020806>

SBLBA, **Standard Bond Lengths and Bond Angles.** <http://hydro.vcp.monash/au.med2/bondlen.html>. Acesso em: 20/08/2019.

SCHMIT, J. P.; ROUSSEAU, G. G. Structure-activity relationships for glucocorticoids – IV. Effects of substituents on the overall shape of steroids which bind to the glucocorticoid receptor. **J Steroid Biochem**, v.9, p.921-927, Oct.1978.

SUITCHMEZIAN, V. D.; JESS, I.; NATHER, C. Structural, thermodynamic and kinetic aspects of the trimorphism of hydrocortisone. **J Pharm Sci**, v.97, p.4516- 4527, 2008.

SUITCHMEZIAN, V. D.; JESS, I.; NATHER, C. **Experimental crystal structure determination.** CCDC Publications 635734, 2009. <http://doi:10.5517/ccp8g1f>.

TIEKINK, E. R. T. Therapeutic potential of selenium and tellurium compounds: opportunities yet unrealized. **Dalton Trans**, v.41, p.6390-6395, Nov.2012.

WEEKS, C. M.; DUAX, W. L. 9 α bromocortisol, a weak cortisolderivative. **Acta Cryst B**, v.29, p. 2210-2213, Oct. 1973.

WEEKS, C. M.; DUAX, W. L. 9 α chlorocortisol, an active cortisol derivative. **Acta Cryst B**, v.30, p.2516-2519, Oct.1974.

YUANZHENG, H.; WEI, Y.; SUINO-POWELL, K.; ZHOU, X. E. et al. Structures and mechanism for the design of highly potent glucocorticoids. **Cell Res**, v.24, p.713-726, June 2014.

VI CONCLUSÕES GERAIS

1. Os comprimentos de ligação calculados e os ângulos de ligação do cortisol e seus derivados com calcogênios pesados foram semelhantes, exceto pelo alongamento das distâncias-chave das ligações Ch-H, Ch-C e Ch = O, em função dos correspondentes raios iônicos. O efeito cumulativo de tais substituições pode resultar em alterações estruturais significativas em toda a molécula, resultando em uma maior propensão a interagir com o receptor hormonal.
2. Nos derivados da dexametasona (9 α – fluorocortisol), os comprimentos de ligações C-C, C = C e C = O também coincidem com os do cortisol, clorocortisol e bromocortisol. A diferença básica consiste nos comprimentos das ligações C-Hal, que estão em relação linear com os raios iônicos dos halogênios.
3. A baixa eletronegatividade do par carbono-iodo e o grande raio iônico do iodo implicam na facilidade com que ocorre a separação do iodo elementar. Assim, a molécula inicial adquire um elétron desemparelhado, capaz de acelerar a cinética da interação com o receptor.
4. A modelagem estrutural computadorizada de corticoides virtuais pode fornecer informações sobre a viabilidade de futuros testes laboratoriais para aumentar o leque de compostos bioativos.

Quanto à possível formação da molécula $C_{22}H_{29}FO_5$ (dexametasona) contendo um elétron desemparelhado, achamos pertinente observar que devido à baixa concentração de hormônio circulante, a quantidade de radicais produzidos no corpo humano seria extremamente baixa comparando com o número destas partículas normalmente presentes no organismo, que é da ordem de 20 bilhões. Deste modo, fica totalmente excluída qualquer possibilidade de estresse oxidativo desta origem, clinicamente perceptível. Por outra parte, a formação do iodo elementar não apresenta nenhum perigo já que este seria imediatamente capturado para fazer parte integrante dos hormônios tireóideos.

ANEXOS

**FIGURAS DO FLOUROCORTISOL (DEXA) SUBSTITUIDOS POR SEUS
ANÁLOGOS, Cl, Br, I.**

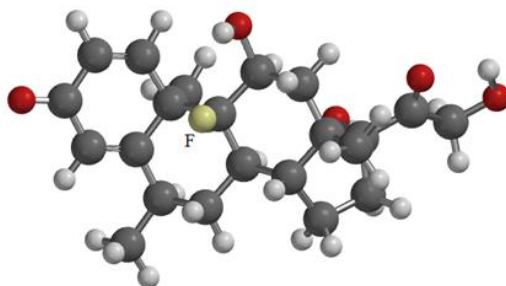


Figura - Modelo Estrutural F

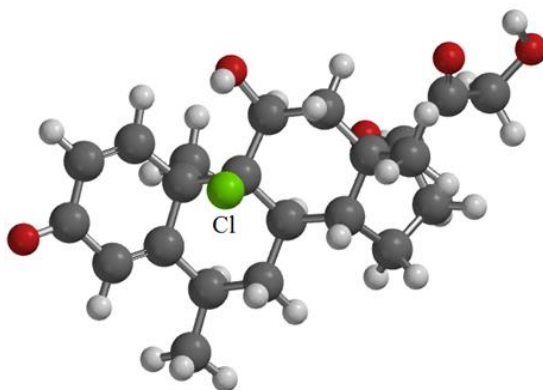


Figura - Modelo Estrutural Cl

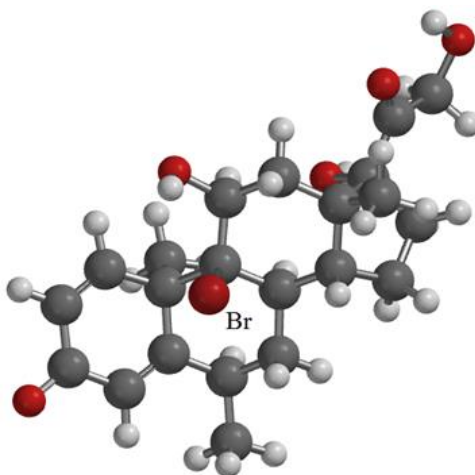


Figura - Modelo Estrutural Br

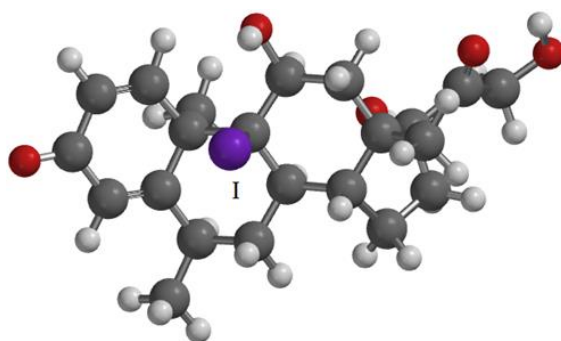


Figura - Modelo Estrutural I

TABELAS

Distâncias Fluorocortisol com substituição somente no C9 (Hal)

Distância	Hal			
	F	Cl	Br	I
O – C3	1.224	1.224	1.224	1.224
C3 – C2	1.469	1.469	1.470	1.470
C2 – C1	1.338	1.338	1.339	1.339
C1 – C10	1.531	1.533	1.532	1.529
C10 – C19	1.549	1.552	1.553	1.553
C10 – C5	1.552	1.554	1.553	1.551
C5 – C4	1.348	1.348	1.348	1.348
C5 – C6	1.523	1.524	1.524	1.525
C4 – C3	1.476	1.477	1.477	1.477
C6 – C7	1.533	1.535	1.536	1.536
C7 – C8	1.546	1.549	1.548	1.546
C8 – C9	1.558	1.569	1.565	1.567
C9 – Hal	1.382	1.845	2.042	2.433
C9 – C11	1.551	1.560	1.557	1.558
C11 – OH	1.434	1.433	1.432	1.430
C11 – C12	1.529	1.533	1.533	1.531
C12 – C13	1.536	1.530	1.539	1.539
C13 - C14	1.554	1.559	1.559	1.559
C13 - C18	1.558	1.557	1.558	1.558
C13 -C17	1.565	1.566	1.566	1.566
C14 – 15	1.546	1.549	1.549	1.549
C15 - C16	1.534	1.532	1.532	1.532
C16 - C17	1.536	1.534	1.534	1.535
C17 – OH	1.431	1.431	1.431	1.431
C17 - C20	1.550	1.550	1.550	1.550
C20 –O	1.234	1.234	1.234	1.234
C20 -C21	1.528	1.528	1.528	1.528
C21 –OH	1.420	1.420	1.420	1.420
C6 – C22	1.536	1.536	1.536	1.536
Energia Min.	722.44	715.69	703.98	697.89

Ângulos Fluorocortisol com substituição somente no C9 (Hal)

Ângulo	Hal			
	F	Cl	Br	I
O –C3-C2	121.50	122.46	121.45	121.45
O-C3-C4	121.40	121.34	121.33	121.33
C3-C2-C1	120.72	120.76	120.74	112.54
C2-C1-C10	126.13	125.88	125.81	125.73
C1-C10-C19	104.73	103.93	103.67	103.73
C10-C19-C9	111.54	111.78	111.14	110.30
C19-C10-C5	108.94	108.19	108.01	108.04
C10-C5-C4	122.71	122.46	122.37	122.26
C5-C4-C3	122.97	123.04	123.04	123.03
C10-C5-C6	115.09	115.27	115.35	115.49
C10-C9- Hal	106.96	107.47	106.91	105.57
Hal-C9-C8	106.48	108.54	107.87	106.81
Hal-C9-C11	105.95	107.03	106.11	104.67
C9-C8-C7	110.46	111.69	112.28	112.50
C8-C7-C6	112.34	112.36	112.46	112.55
C7-C6-C5	108.52	109.49	109.71	109.96
C9-C8-C14	113.31	114.12	114.69	114.95
C8-C14-C15	111.65	111.81	111.87	111.86
C8-C14-C13	116.17	116.08	116.12	116.17
C14-C13-C12	111.99	113.12	113.28	113.29
C13-C12-C11	116.87	116.89	117.04	117.23
C12-C13-C18	107.15	107.23	107.22	107.18
C18-C13-C14	107.93	107.60	107.54	107.55
C13-C14-C15	103.33	103.51	103.43	103.23
C14-C15-C16	107.44	107.70	107.71	107.68
C15-C16-C17	106.39	106.21	106.25	106.39
C18-C13-C17	111.70	111.79	111.82	111.79
C16-C17-OH	108.03	108.19	108.26	108.55
C17-OH-C20	108.15	108.30	108.21	108.29
C17-C20-O	123.65	123.73	123.77	123.79
C17-C20-C21	117.19	117.13	117.09	117.07
C20-C21-OH	111.89	111.89	111.88	111.87
C4 – C5 – C6	122.14	122.24	122.26	122.24
C5 – C6 – C22	116.42	116.30	116.26	116.22

Estrutura do cortisol substituídos por calcogênios S, Se, Te nas ligações eto ($=O$) e hidroxila (OH)

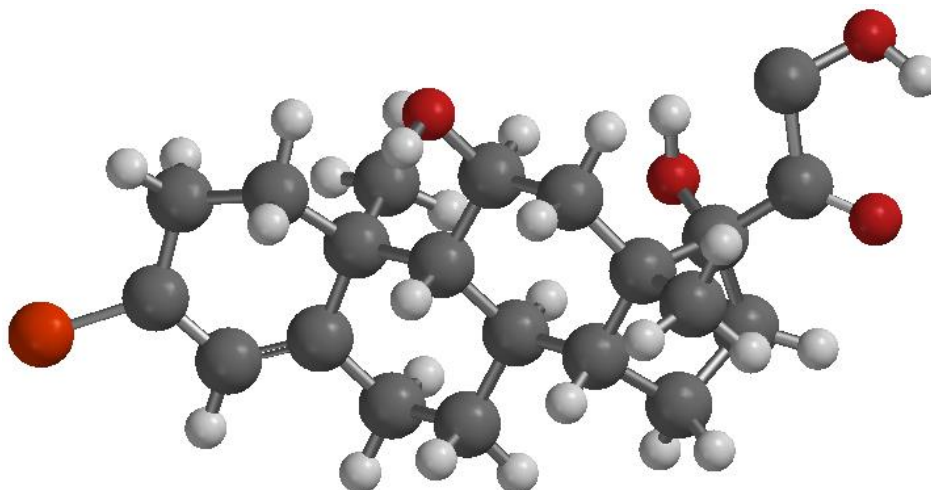


Figura - Modelo Estrutural Cortisol

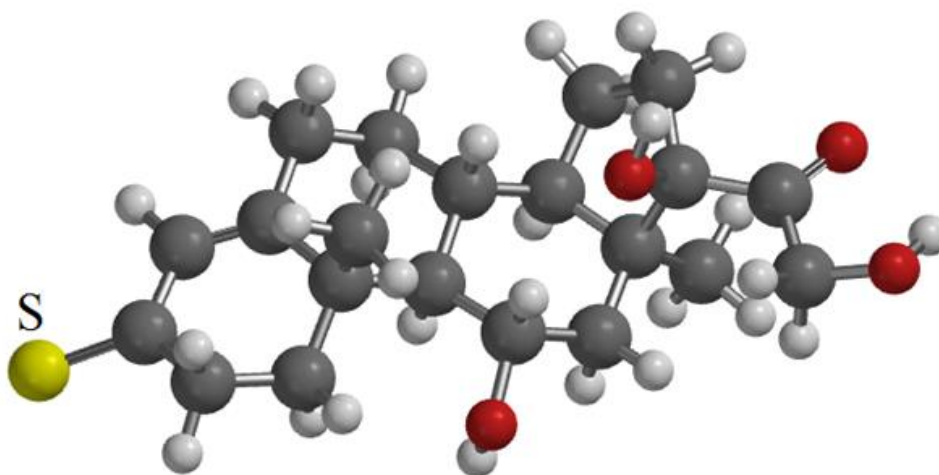


Figura - Modelo Estrutural S (C3)

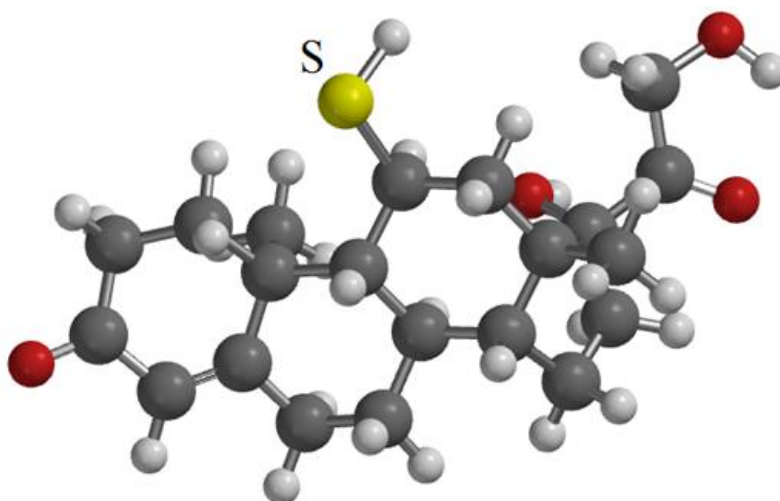


Figura - Modelo Estrutural S (C11)

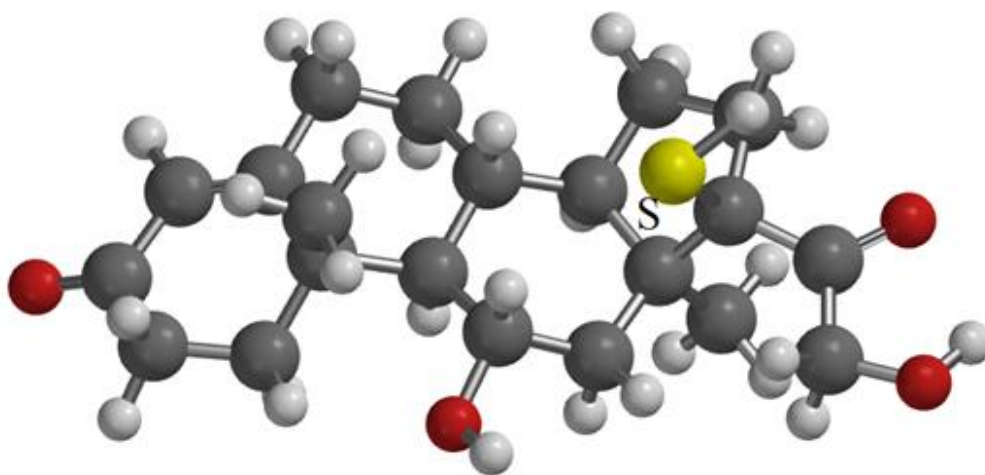


Figura - Modelo Estrutural S (C17)

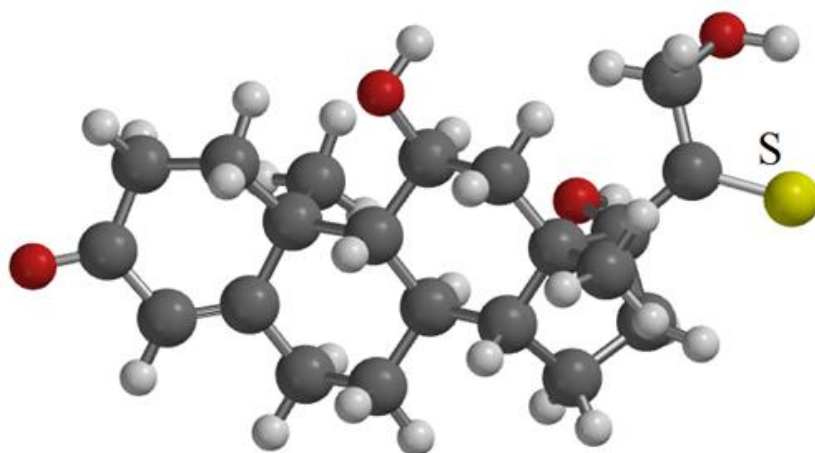


Figura - Modelo Estrutural S (C20)

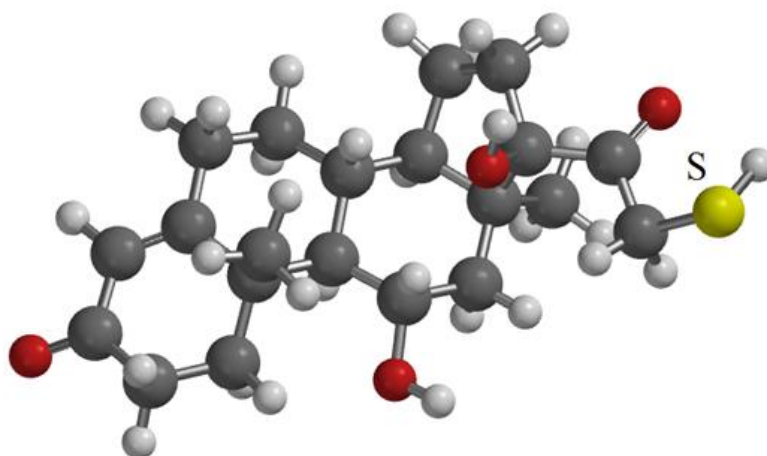


Figura - Modelo Estrutural S (C21)

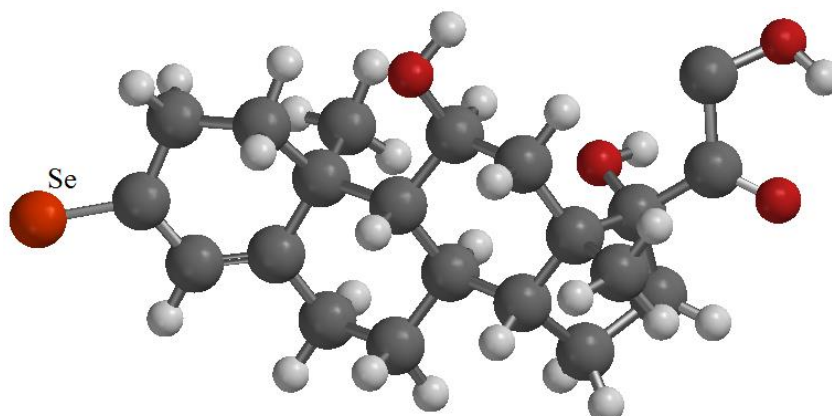


Figura - Modelo Estrutural Se (C3)

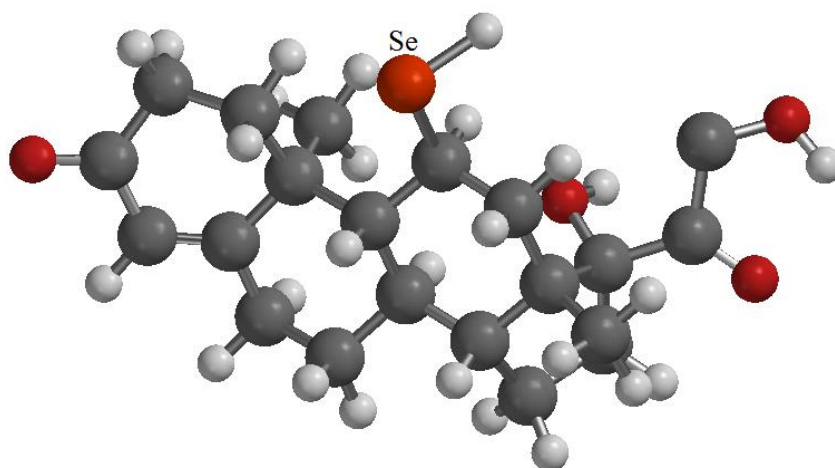


Figura - Modelo Estrutural Se (C11)

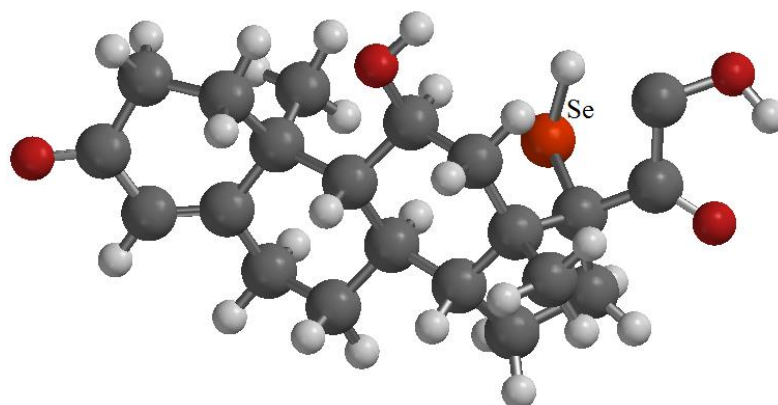


Figura - Modelo Estrutural Se (C17)

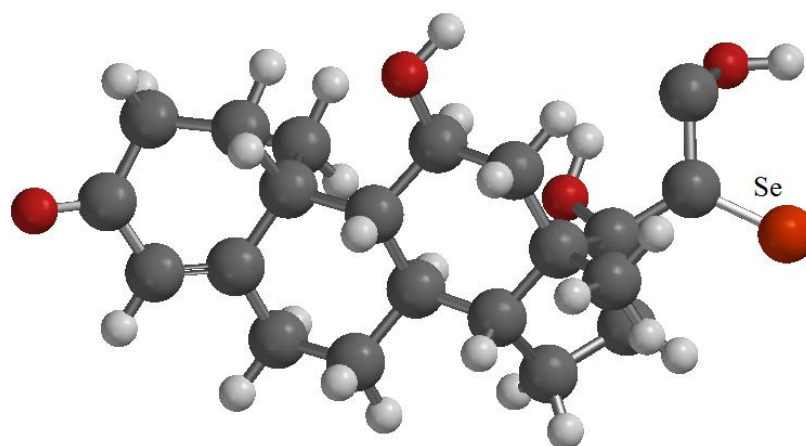


Figura - Modelo Estrutural Se (C20)

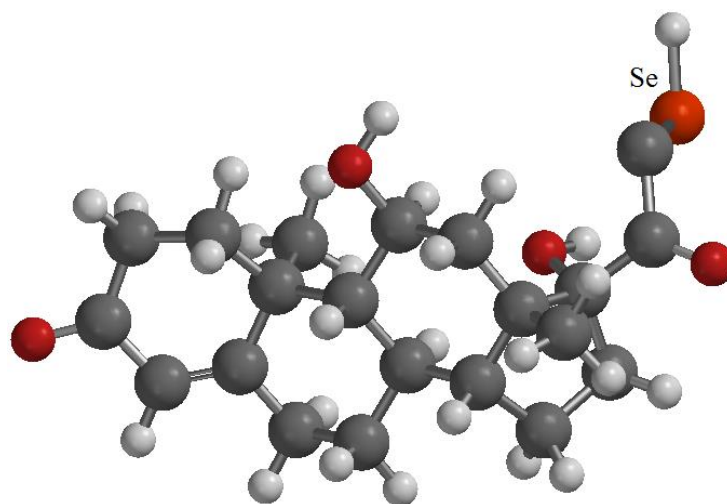


Figura - Modelo Estrutural Se (C21)

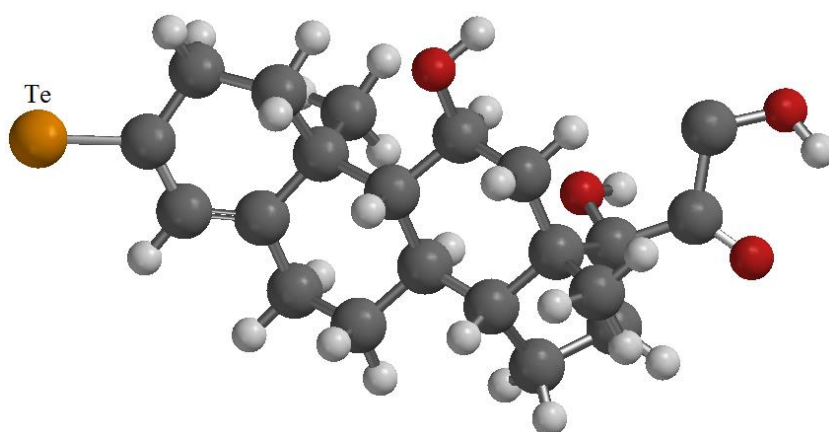


Figura - Modelo Estrutural Te (C3)

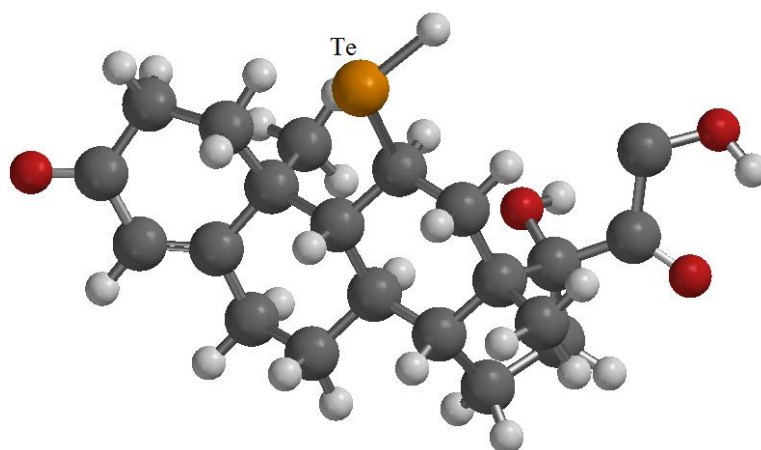


Figura - Modelo Estrutural Te (C11)

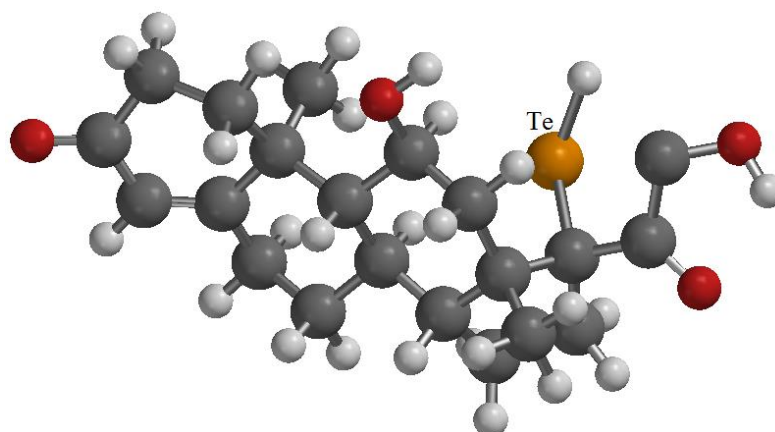


Figura - Modelo Estrutural Te (C17)

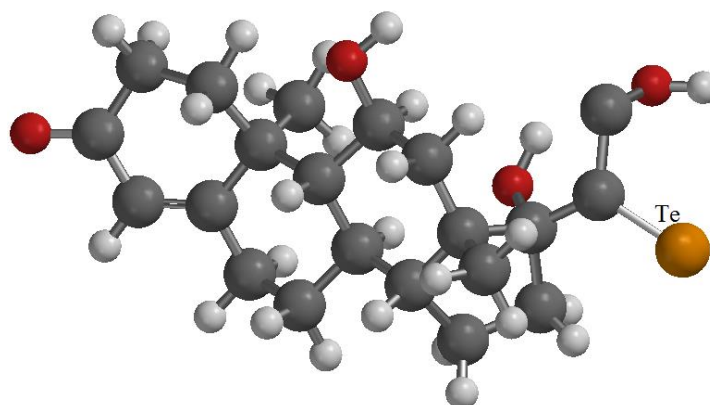


Figura - Modelo Estrutural Te (C20)

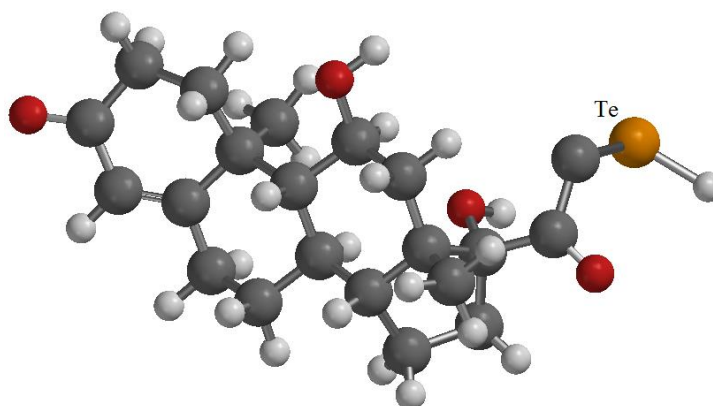


Figura - Modelo Estrutural Te (C21)

Distâncias na estrutura do cortisol com substituinte enxofre no C de sítio ativo

Distancias Cortisol

Posição	Distância em relação ao sítio ativo				
	C3	C11	C17	C20	C21
S – C3	1.682	1.228	1.228	1.228	1.228
C3 – C2	1.510	1.498	1.501	1.501	1.501
C2 – C1	1.524	1.524	1.523	1.523	1.523
C1 – C10	1.559	1.560	1.562	1.561	1.561
C10 – C19	1.547	1.547	1.546	1.546	1.546
C10 – C5	1.539	1.545	1.539	1.540	1.539
C5 – C4	1.346	1.346	1.345	1.345	1.345
C5 – C6	1.507	1.503	1.505	1.506	1.505
C4 – C3	1.484	1.476	1.478	1.478	1.478
C6 – C7	1.519	1.514	1.516	1.518	1.518
C7 – C8	1.542	1.542	1.541	1.541	1.542
C8 – C9	1.559	1.573	1.554	1.557	1.559
C8 – C14	1.555	1.554	1.553	1.555	1.555
C9 – C10	1.597	1.613	1.596	1.596	1.596
C9 – C11	1.548	1.563	1.547	1.547	1.548
S – H	0.973	1.341	0.974	0.973	0.973
C11 – S	1.429	1.842	1.424	1.427	1.427
C11 – C12	1.528	1.538	1.528	1.529	1.528
C12 – C13	1.535	1.535	1.542	1.537	1.535
C13 – C14	1.553	1.547	1.558	1.556	1.550
C13 – C18	1.556	1.557	1.566	1.558	1.555
C13 – C17	1.560	1.559	1.571	1.564	1.559
C14 – 15	1.542	1.544	1.548	1.544	1.544
C15 – C16	1.533	1.533	1.526	1.532	1.534
C16 – C17	1.540	1.540	1.538	1.541	1.536
C17 – S	1.431	1.431	1.851	1.438	1.431
S – H	0.976	0.976	1.340	0.978	0.975
C17 – C20	1.539	1.539	1.533	1.486	1.542
C20 – S	1.225	1.225	1.225	1.583	1.224
C20 – C21	1.552	1.551	1.558	1.563	1.553

C21 – S	1.343	1.343	1.347	1.344	1.773
S – H	0.976	0.976	0.979	0.979	1.345
Energia mín	578.56	591.62	524.43	438.05	501.96

Ângulos na estrutura do cortisol com substituinte enxofre no sítio ativo da molécula

Posição	Ângulos em relação ao sítio ativo				
	C3	C11	C17	C20	C21
S – C3 – C2	120.06	122.79	122.64	122.60	122.60
S – C3 – C4	122.58	119.75	119.53	119.55	119.54
C3 – C2 – C1	109.92	110.38	110.54	110.57	110.57
C2 – C1 – C10	114.38	115.34	114.59	114.63	114.63
C1 – C10 – C19	108.41	108.22	108.77	108.58	108.57
C10 – C19 – C9	111.50	111.10	111.46	111.44	111.45
C19 – C10 – C5	108.12	108.04	107.80	107.98	107.95
C10 – C5 – C4	124.79	124.95	124.43	124.42	124.42
C5 – C4 – C3	121.40	121.93	121.89	121.88	121.88
C10 – C5 – C6	116.40	116.94	116.66	116.68	116.75
C5 – C9 – C10	109.62	110.15	110.16	109.93	109.93
C10 – C9 – C8	112.47	110.79	113.17	112.75	112.76
C9 – C8 – C7	109.43	109.64	110.76	113.96	109.71
C8 – C7 – C6	113.33	110.86	111.49	111.27	111.34
C7 – C6 – C5	110.94	110.48	110.63	110.93	110.96
C9 – C8 – C14	113.38	114.73	112.26	113.24	113.07
C8 – C14 – C15	111.70	111.75	110.97	111.44	111.87
C8 – C14 – C13	115.85	115.74	117.36	116.57	115.98
C14 – C13 – C12	111.09	110.66	113.35	111.63	111.02

H – S – C11	108.14	96.83	107.73	107.48	107.32
S – C11 – C9	111.57	116.12	111.16	110.83	110.86
S – C11 – C12	105.97	103.15	106.35	105.93	105.86
C13 – C12 – C11	116.83	117.23	117.82	116.80	116.73
C12 – C13 – C18	107.16	107.14	105.65	107.32	107.07
C18 – C13 – C14	108.78	108.78	107.05	107.60	108.69
C13 – C14 – C15	103.09	102.79	105.40	103.69	103.21
C14 – C15 – C16	107.17	107.16	107.57	107.39	107.42
C15 – C16 – C17	106.80	106.75	106.00	106.61	106.51
C18 – C13 – C17	110.55	110.45	109.36	111.69	110.95
C16 – C17 – S	107.60	107.62	108.79	107.21	107.30
H – S – C17	107.38	107.28	97.58	106.73	108.09
S – C17 – C20	108.31	108.09	105.39	106.99	109.61
C17 – C20 – S	124.70	124.61	126.40	120.91	126.03
C17 – C20 – C21	119.45	119.53	119.49	121.58	117.52
C20 – C21 – S	110.61	110.67	110.77	114.07	111.51
C21 – S – H	111.01	110.98	110.93	111.20	97.77

Distâncias na estrutura do cortisol com substituinte selenio no C de sítio ativo

Distância	Se						
	Literatura	Cortisol	C3	C11	C17	C20	C21
O							
Se – C3	1.235	1.228	1.720	1.228	1.228	1.229	1.228
C3 – C2	1.490	1.501	1.486	1.502	1.502	1.501	1.501
C2 – C1	1.523	1.522	1.528	1.523	1.523	1.523	1.523
C1 – C10	1.534	1.560	1.566	1.557	1.561	1.561	1.561
C10 -C19	1.552	1.546	1.547	1.547	1.546	1.546	1.546
C10 – C5	1.527	1.539	1.543	1.539	1.539	1.540	1.539
C5 – C4	1.355	1.345	1.346	1.345	1.345	1.345	1.345
C5 – C6	1.498	1.506	1.504	1.506	1.506	1.505	1.505
C4 – C3	1.453	1.478	1.434	1.478	1.478	1.478	1.478
C6 – C7	1.519	1.519	1.518	1.519	1.517	1.517	1.518
C7 – C8	1.535	1.542	1.542	1.543	1.541	1.541	1.542
C8 – C9	1.545	1.559	1.559	1.561	1.557	1.557	1.559
C8 – C14	1.567	1.556	1.555	1.553	1.553	1.555	1.555
C9 – C10	1.573	1.595	1.595	1.596	1.597	1.596	1.597
C9 – C11	1.541	1.548	1.547	1.541	1.548	1.548	1.548
C11 –Se	1.423	1.427	1.428	1.967	1.426	1.426	1.426
H- Se		0,974	0.973	1.509	0.974	0,973	0,973
C11- C12	1.543	1.527	1.528	1.531	1.527	1.528	1.529
C12 C13	1.530	1.534	1.535	1.532	1.534	1.536	1.535
C13 -C14	1.501	1.552	1.553	1.550	1.548	1.551	1.550
C13 -C18	1.534	1.556	1.556	1.556	1.559	1.556	1.555
C13 -C17	1.563	1.562	1.559	1.559	1.550	1.562	1.559
C14 – 15	1.506	1.544	1.542	1.541	1.549	1.550	1.544
C15 -C16	1.553	1.534	1.532	1.553	1.530	1.535	1.534
C16 -C17	1.548	1.541	1.539	1.541	1.530	1.535	1.535
C17 –Se	1.430	1.428	1.430	1.431	1.955	1.440	1.429
Se -H		0.975	0.975	0.975	1.510	0,975	0,976
C17 -C20	1.533	1.545	1.537	1.537	1.520	1.511	1.536

Se-C20	1.210	1.235	1.226	1.226	1.223	1.723	1.223
C20 -C21	1.505	1.526	1.554	1.555	1.554	1.555	1.546
C21 –Se	1.410	1.420	1.346	1.346	1.426	1.341	1.928
Se - H		0,979	0.979	0.979	0.979	0.975	1.513
Energia mín.		525.51	529.79	547.59	451,78	446.76	544.00

Ângulos na estrutura do cortisol com substituinte Se no C do sítio ativo

Ângulo	Se						
	Literatura	Cortisol	C3	C11	C17	C20	C21
Se –C3C2	122.1	122,55	121,31	122,61	122,62	122,59	122,61
Se-C3-C4	120.5	119,53	119,54	119,57	119,54	119,55	119,54
C3-C2-C1	112.0	110,43	110,91	110,52	110,57	110,59	110,56
C2-C1-C10	113.0	114,60	114,51	114,77	114,62	114,63	114,63
C1-C10C19	110.1	108,46	108,32	108,21	108,63	108,62	108,57
C10-C19C9	113.8	111,52	111,50	111,82	111,44	111,43	111,45
C19-C10C5	107.1	108,04	107,77	107,99	107,90	107,97	107,95
C10-C5-C4	121.9	124,31	123,53	124,37	124,43	124,43	124,42
C5-C4-C3	123.4	121,83	122,89	121,85	121,88	121,89	121,88
C10-C5-C6	117.4	116,77	116,83	116,73	116,66	116,69	116,67
C5-C9-C10	107.2	109,70	109,88	109,66	110,03	110,00	109,93
C10-C9-C8	112.7	112,54	112,76	111,59	112,87	112,79	112,77
C9-C8-C7	108.6	109,52	109,66	109,10	110,15	110,13	109,73
C8-C7-C6	112.5	111,25	111,42	111,28	111,37	111,26	111,36
C7-C6-C5	112.9	111,13	111,88	111,37	110,80	111,90	110,94
C9-C8-C14	109.5	113,52	113,01	113,99	113,23	113,49	113,06
C8-C14C15	117.3	111,52	111,81	111,66	111,46	111,05	111,85
C8-C14C13	113.5	115,79	115,93	115,57	116,45	116,43	115,97
C14C13C12	109.3	111,18	111,34	110,92	113,40	112,75	112,09
H-Se-C11		107,26	107,29	94.85	107,55	107,37	107,57
Se-C11C9		1110,87	110,82	112.10	111,02	111,05	110,84
Se-C11C12		105,89	106,03	101.78	106,06	106,06	105,84

C13C12C11	112.9	116,64	116,73	117,12	117,18	116,52	116,72
C12C13C18	111.8	106,65	107,24	107,19	106,42	106,70	107,05
C18C13C14	110.9	108,88	108,70	108,84	108,23	108,66	108,73
C13C14C15	106.9	103,39	103,20	102,73	104,33	104,02	103,26
C14C15C16	102.8	107,37	107,21	106,93	107,72	107,67	107,45
C15C16C17	106.5	106,47	106,80	106,88	105,59	105,65	106,48
C18C13C17	109.3	110,84	110,60	110,62	110,43	111,04	110,84
C16C17-Se	112.0	107,74	107,96	110,93	105,69	105,83	107,65
H-Se-C17		108,29	107,80	107,76	95,46	107,90	108,67
Se-C17C20	108.1	108,69	107,93	107,73	107,82	109,00	109,38
C17C20C21	117.4	117,37	119,82	119,76	118,02	119,96	117,23
C17C20-Se	121.7	122,91	125,45	122,85	127,08	122,77	126,42
H-Se-C21		110,94	110,87	110,86	110,90	110,76	94,97
C20C21-Se	120.9	111,48	110,84	110,83	110,78	110,05	110,49

Distâncias na estrutura do cortisol com substituinte Te no C de sitio ativo

Distancia	Te						
	Literatura	Cortisol	C3	C11	C17	C20	C21
O							
Te – C3	1.235	1.228	1.896	1.228	1.228	1.228	1.228
C3 – C2	1.490	1.501	1.486	1.502	1.501	1.501	1.501
C2 – C1	1.523	1.522	1.528	1.523	1.523	1.523	1.523
C1 – C10	1.534	1.560	1.566	1.556	1.561	1.561	1.561
C10 -C19	1.552	1.546	1.547	1.548	1.546	1.546	1.546
C10 – C5	1.527	1.539	1.543	1.540	1.539	1.540	1.539
C5 – C4	1.355	1.345	1.346	1.345	1.345	1.345	1.345
C5 – C6	1.498	1.506	1.504	1.506	1.505	1.506	1.505
C4 – C3	1.453	1.478	1.434	1.478	1.478	1.478	1.478
C6 – C7	1.519	1.519	1.518	1.518	1.517	1.517	1.518
C7 – C8	1.535	1.542	1.542	1.543	1.541	1.541	1.542

C8 – C9	1.545	1.559	1.559	1.563	1.556	1.556	1.559
C8 – C14	1.567	1.556	1.555	1.551	1.553	1.555	1.554
C9 – Cl0	1.573	1.595	1.594	1.598	1.596	1.596	1.597
C9 – C11	1.541	1.548	1.548	1.542	1.548	1.548	1.548
C11 –Te	1.423	1.427	1.427	2.115	1.425	1.425	1.426
H- Te		0,974	0.974	1.692	0.974	0,973	0,973
C11- C12	1.543	1.527	1.528	1.533	1.527	1.527	1.529
C12 C13	1.530	1.534	1.535	1.531	1.535	1.536	1.535
C13 -C14	1.501	1.552	1.550	1.547	1.549	1.552	1.550
C13 -C18	1.534	1.556	1.556	1.556	1.561	1.557	1.555
C13 -C17	1.563	1.562	1.558	1.559	1.550	1.563	1.560
C14 – 15	1.506	1.544	1.545	1.544	1.548	1.549	1.544
C15 -C16	1.553	1.534	1.534	1.535	1.528	1.534	1.534
C16 -C17	1.548	1.541	1.535	1.537	1.532	1.535	1.535
C17 –Te	1.430	1.428	1.430	1.431	2.108	1.439	1.429
Te -H		0.975	0.974	0.975	1.692	0,976	0,976
C17 -C20	1.533	1.545	1.538	1.539	1.523	1.510	1.537
Te-C20	1.210	1.235	1.224	1.224	1.224	1.898	1.223
C20 -C21	1.505	1.526	1.557	1.557	1.556	1.558	1.545
C21 –Te	1.410	1.420	1.347	1.346	1.347	1.341	2.099
Te - H		0,979	0.979	0.979	0.979	0.976	1.694
Energia mín		525.51	531.42	552.07	472.53	448.01	549.75

Ângulo na estrutura do cortisol com substituinte Te no C de sítio ativo

Ângulo	Te						
	Literatura	Cortisol	C3	C11	C17	C20	C21
Te –C3C2	122.1	122,55	121,36	122,66	122,61	122,60	122,61
Te-C3-C4	120.5	119,53	119,57	119,60	119,54	119,55	119,54
C3-C2-C1	112.0	110,43	110,92	110,35	110,58	110,58	110,57
C2-C1-C10	113.0	114,60	114,50	114,82	114,62	114,62	114,64
C1-C10C19	110.1	108,46	108,33	108,15	108,66	108,63	108,57
C10-C19C9	113.8	111,52	111,50	111,84	111,44	111,43	111,45
C19-C10C5	107.1	108,04	107,77	108,00	107,88	107,98	107,94
C10-C5-C4	121.9	124,31	123,56	124,42	124,42	124,43	124,42
C5-C4-C3	123.4	121,83	122,90	121,83	121,89	121,88	121,88
C10-C5-C6	117.4	116,77	116,81	116,75	116,69	116,68	116,67
C5-C9-C10	107.2	109,70	109,91	109,69	110,06	109,98	109,94
C10-C9-C8	112.7	112,54	112,76	111,22	112,92	112,82	112,77
C9-C8-C7	108.6	109,52	109,82	109,19	110,28	110,13	109,74
C8-C7-C6	112.5	111,25	111,41	111,25	111,37	111,27	111,35
C7-C6-C5	112.9	111,13	110,84	111,29	110,78	111,88	110,94
C9-C8-C14	109.5	113,52	113,07	114,21	113,30	113,52	113,07
C8-C14C15	117.3	111,52	111,77	111,75	111,23	110,90	111,83
C8-C14C13	113.5	115,79	115,98	115,52	116,45	116,45	116,02
C14C13C12	109.3	111,18	112,16	111,69	113,33	112,48	112,16
H-Te-C11		107,26	107,21	109,40	107,65	107,67	107,60
Te-C11C9		1110,87	110,97	113,76	111,06	111,08	110,84
Te-C11C12		105,89	105,96	100,98	106,22	106,15	105,86
C13C12C11	112.9	116,64	116,62	117,48	117,29	116,57	116,73
C12C13C18	111.8	106,65	107,00	106,90	106,16	106,60	107,03
C18C13C14	110.9	108,88	108,74	108,77	108,09	108,75	108,66
C13C14C15	106.9	103,39	103,35	102,60	104,60	104,13	103,30
C14C15C16	102.8	107,37	107,49	107,11	107,62	107,60	107,49
C15C16C17	106.5	106,47	106,36	106,56	105,49	105,74	106,46
C18C13C17	109.3	110,84	110,85	111,23	110,23	110,69	110,98

C16C17-Te	112.0	107,74	107,48	107,16	105,57	105,84	107,54
H-Te-C17		108,29	108,32	108,37	179,75	108,33	108,56
Te-C17C20	108.1	108,69	109,45	109,89	107,18	108,66	109,93
C17C20C21	117.4	117,37	118,28	118,17	118,32	119,11	117,25
C17C20-Te	121.7	122,91	127,01	127,08	127,03	124,24	126,02
H-Te-C21		110,94	110,94	110,89	110,90	111,26	179,70
C20C21-Te	120.9	111,48	110,85	110,84	110,77	110,22	111,95

Distancia Cal - C referentes a carbonos vizinhos

	O	S	Se	Te
Cal – C(3)	1.228	1.682	1.720	1.896
Cal – C(11)	1.429	1.429	1.967	2.115
Cal – C(17)	1.431	1.851	1.955	1.439
Cal – C(20)	1.225	1.583	1.723	1.898
Cal – C(21)	1.343	1.773	1.928	2.099

Distancia H-Cal referentes a carbonos vizinhos

H - C	O	S	Se	Te
H– C(11)	0.973	1.341	1.509	1.692
H – C(17)	0.976	1.340	1.510	1.692
H – C(21)	0.976	1.345	1.513	1.694