



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CENTRO DE CIÊNCIAS NATURAIS E EXATAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS:
BIOQUÍMICA TOXICOLÓGICA**

**EFEITOS DA N-ACETILCISTEÍNA SOBRE A
TOXICIDADE DO DITELURETO DE DIFENILA NO
ENCÉFALO DE CAMUNDONGOS**

TESE DE DOUTORADO

Bruna Comparsi

Santa Maria, RS, Brasil,

2015

**EFEITOS DA N-ACETILCISTEÍNA SOBRE A TOXICIDADE
DO DITELURETO DE DIFENILA NO ENCÉFALO DE
CAMUNDONGOS**

Bruna Comparsi

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências
Biológicas: Bioquímica Toxicológica, da Universidade Federal de Santa
Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para obtenção do grau de

Doutora em Bioquímica Toxicológica

Orientador: Prof. Dr. João Batista Teixeira da Rocha

Santa Maria, RS, Brasil,

2015

Ficha catalográfica elaborada através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Central da UFSM, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Comparsi, Bruna

Efeitos da N-acetilcisteína sobre a toxicidade do ditelureto de difenila no encéfalo de camundongos / Bruna Comparsi.-2015.

111 p.; 30cm

Orientador: João Batista Teixeira da Rocha
Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa Maria, Centro de Ciências Naturais e Exatas, Programa de Pós-Graduação em Bioquímica Toxicológica, RS, 2015

1. Telúrio 2. Oxidação de tiol 3. Tiorredoxina Redutase 4. Estresse Oxidativo I. Batista Teixeira da Rocha, João II. Título.

**Universidade Federal de Santa Maria
Centro de Ciências Naturais e Exatas
Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas:**

A Comissão Examinadora, abaixo assinada, aprova a Tese de
Doutorado

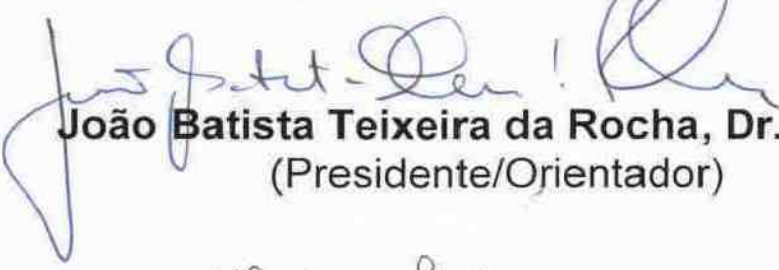
**EFEITOS DA N-ACETILCISTEÍNA SOBRE A TOXICIDADE DO DITELURETO
DE DIFENILA NO ENCÉFALO DE CAMUNDONGOS**

Elaborada por

Bruna Comparsi

como requisito parcial para a obtenção do grau de **Doutora em
Bioquímica Toxicológica**

COMISSÃO EXAMINADORA:


João Batista Teixeira da Rocha, Dr. (UFSM)
(Presidente/Orientador)


Cristiane Luchese, Dr^a (UFPEL)


Daiana Silva de Ávila, Dr^a (UNIPAMPA)


Gustavo Orione Puntel, Dr (UFSM)


Marina Prigol, Dr^a (UNIPAMPA)

Santa Maria, agosto de 2015.

AGRADECIMENTOS

Á Deus...

Pela vida... pelo objetivo profissional alcançado, mas especialmente por cada uma das pessoas abaixo citadas e muitas outras não citadas que, durante a minha trajetória me implusionaram para que eu chegasse até aqui. Obrigada Senhor por esta conquista!

“Procure compreender a obra de Deus, porque ninguém endireita o que ele encurvou. Esteja alegre no dia feliz, e no dia da desgraça procure refletir, porque um e outro foraam feitos por Deus, para que o homem nunca possa descobrir nada do seu futuro”. Eclesiastes 13-14

Este é um momento especial, representa a vida, mais vale o fim de um ciclo do que seu começo. Uma etapa de minha história que se encerra, são muitos os amigos e colegas a quem gostaria de agradecer a torcida, o auxílio, estímulo e companheirismo.

Ao meu irmão Ricardo, pela compreensão em minha ausência, por ser esta pessoa maravilhosa, corajosa e amorosa. São muitas as coisas que gostaria de dizer a você neste momento, mas o que melhor resume isso é minha gratidão. Amo você!

Aos meus avós, Elio e Maria Comparsi, sempre presentes em minha vida de forma muito especial. Obrigado pela preocupação e apoio incondicional!!!

A Ju, Rogério, a Sofia e o Guizinho, meus afilhados e minha família. Sempre presentes na minha vida, das horas mais difíceis as mais vibrantes. As crianças, com toda intensidade do amor que adoça o homem. “Tenho saudade daquele

tempo, o tempo em que quase todas as tardes, nós nos encontrávamos para sentar e conversar...”

Ethel e Laís, minhas grandes amigas, melhores amigas. Por toda vida!

“Enfim...você esta aqui comigo...tenha certeza disso...”

Aos amigos, Taís e Mateus Fucks, sou grata pela amizade, preocupação, sinceridade e generosos auxílios. Gostaria de completar com sábias palavras de Carlos Drummond de Andrade, que dizem: *“Fácil é ser colega, fazer companhia a alguém, dizer o que ele deseja ouvir. Difícil é ser amigo para todas as horas e dizer sempre a verdade quando for preciso. E com confiança no que diz”*.

Ao meu orientador, João Batista, obrigado pela oportunidade de aprendizado e sinceridade. Como pesquisador, dispensa comentários, admiro-te pela sabedoria, dedicação e competência.

Obrigada Daia, que desde o mestrado foi minha grande parceira, foi ótimo ter convivido com você e construído esta grande amizade. Você foi minha companheira fiel até mesmo nas “empreitadas” mais difíceis, obrigada.

Ao Jeferson e a Thaís, pela confiança e disponibilidade, sempre prontos para ajudar. Agradeço pela amizade, paciência, ensinamentos e colaboração fundamental neste trabalho.

Gostaria de deixar um agradecimento bem especial, as amigas e colegas Jéssie, Carol e Cris, por todos os ensinamentos em todas as etapas do desenvolvimento deste trabalho. Obrigada pela paciência e generosidade!

Aos colegas Alessandro e Sílvio, presentes em todas as intermináveis matanças, sem a ajuda e dedicação de vocês a realização deste trabalho não seria possível.

Gostaria de agradecer a todos os colegas de laboratório: Albys, Alessandra, Claudinha, Daniel, Rodrigo, Rogério, Romaiiana, Jean Paul, Pablo, Emily, Diones, Thiago, Aninha, Priscila.

Aos colegas dos laboratórios da Prof^a Cristina, do Prof^o Gilson e do Prof^o Félix, sempre dispostos a ajudar.

Aos amigos Ieda, Digão, João, Fernando, Amanda, Juquinha, Carla e Daia.

Aos colegas do IESA, Yana, Débora, Juliana, Matias, Carolain, Caroline, Clau, Emanuelle e Alexandre, pelo apoio, substituições e alegrias do dia a dia.

À Universidade Federal de Santa Maria e ao PPGBTOX pela possibilidade de realização deste curso. Aos professores, pela dedicação e trabalho, fazendo com que o programa esteja sempre crescendo.

Ao Instituto Cenecista de Ensino Superior de Santo Ângelo pelo apoio e compreensão durante a realização deste curso.

Ao CNPq e a CAPES pelos recursos financeiros concedidos.

“Todas as vitórias ocultam uma abdicação”.

Simone de Beauvoir

RESUMO

Tese de Doutorado
Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas: Bioquímica Toxicológica
Universidade Federal de Santa Maria, RS, Brasil

EFEITOS DA N-ACETILCISTEÍNA SOBRE A TOXICIDADE DO DITELURETO DE DIFENILA NO ENCÉFALO DE CAMUNDONGOS

AUTORA: Bruna Comparsi
ORIENTADOR: João Batista Teixeira da Rocha
DATA E LOCAL DA DEFESA: Santa Maria, agosto de 2015

O ditelureto de difenila (PhTe)₂ é um dos compostos orgânicos de telúrio mais tóxicos, o que pode tornar seu emprego pouco seguro. O mecanismo envolvido na toxicidade do (PhTe)₂ ainda é incerto, mas a oxidação de tióis em proteínas são alvos importantes. A partir disso, compostos contendo tiol possivelmente poderiam solucionar ou minimizar a sua toxicidade. Portanto, este estudo teve como objetivo avaliar a toxicidade da exposição *in vivo* ao (PhTe)₂ a partir de biomarcadores de estresse oxidativo e parâmetros comportamentais em camundongos adultos e o possível efeito protetor da N-acetilcisteína (NAC). Foram avaliados parâmetros de estresse oxidativo e comportamentais em camundongos. A fim de mitigar a toxicidade, foi administrado NAC antes (3 dias) e, simultaneamente ao (PhTe)₂ (7 dias). Os camundongos foram separados em seis grupos que receberam injeções diárias de (1) Tampão fosfato de potássio (TFK) (2.5 ml/kg, intraperitonealmente (i.p.)) mais óleo de canola (10 ml/kg, subcutaneamente (s.c.)), (2) NAC (100 mg/kg, i.p.) mais óleo de canola s.c., (3) TFK i.p. mais (PhTe)₂ (10 µmol/kg, s.c.), (4) TFK i.p. mais (PhTe)₂ (50 µmol/kg, s.c.), (5) NAC mais (PhTe)₂ (10 µmol/kg, s.c.), e (6) NAC mais (PhTe)₂ (50 µmol/kg, s.c.). O tratamento com (PhTe)₂ começou no quarto dia de tratamento com NAC. Os resultados demonstram que (PhTe)₂ induziu alterações comportamentais na atividade locomotora na concentração de 50 µmol/kg e a NAC não modificou o efeito do (PhTe)₂. A coordenação motora e a força de sustentação na barra foram comprometidas e ambas revelaram alterações motoras graves nos animais testados independente da concentração de (PhTe)₂. O (PhTe)₂ também inibiu selenoenzimas importantes, tioredoxina redutase (nas concentrações de 10 µmol/kg e 50 µmol/kg) e glutathiona peroxidase (na concentração de 10 µmol/kg), mas produziu mínimo ou nenhum efeito sobre a atividade antioxidante da catalase e glutathiona redutase. Contrariamente ao esperado, a co-administração com NAC não protegeu contra os efeitos deletérios do (PhTe)₂. Foi possível estabelecer grande sensibilidade do tecido cerebral frente aos danos causados pelo (PhTe)₂. Outros tióis de baixo peso molecular devem ser investigados para determinar se eles podem ou não ser eficazes contra diteluretos.

Palavras-chaves: Telúrio. Biometilação. Estresse Oxidativo. Tiorredoxina Redutase. Glutathiona Peroxidase. Oxidação de tiol.

ABSTRACT

Thesis of Doctor's Degree
Graduate course in Biological Sciences: Toxicological Biochemistry
Federal University of Santa Maria

EFFECTS OF N-ACETYLCYSTEINE ABOUT DIPHENYL DITELLURIDE TOXICITY IN MICE BRAIN

AUTHOR: Bruna Comparsi
ADVISOR: João Batista Teixeira da Rocha
DATE AND PLACE OF THE DEFENSE: Santa Maria, august de 2015

The diphenyl ditelluride (PhTe)₂ is one of the most toxic organic compounds of tellurium which can make their use unsafe. The mechanism(s) involved in (PhTe)₂ toxicity is(are) elusive, but thiol oxidation of critical proteins are important targets. Consequently, the possible remedy of its toxicity by thiol-containing compounds is of experimental and clinical interest. Therefore, this study aimed to evaluate the toxicity of in vivo exposure to (PhTe)₂ from oxidative stress biomarkers and behavioral parameters in adult mice and the possible protective effect of N-acetylcysteine (NAC). They evaluated parameters of oxidative stress and behavior in mice. In order to alleviate the toxicity, NAC was administered before (3 days) and simultaneously (PhTe)₂ (7 days). Mice were separated into six groups receiving daily injections of (1) Potassium phosphate buffer (TFK) (2.5 ml/kg, intraperitoneally (i.p.)) plus canola oil (10 ml/kg, subcutaneously (s.c.)), (2) NAC (100 mg/kg, i.p.) plus canola oil s.c., (3) TFK i.p. plus (PhTe)₂ (10 µmol/kg, s.c.), (4) TFK i.p. plus (PhTe)₂ (50 µmol/kg, s.c.), (5) NAC plus (PhTe)₂ (10 µmol/kg, s.c.), and (6) NAC plus (PhTe)₂ (50 µmol/kg, s.c.). Treatment with (PhTe)₂ started on day 2 of treatment with NAC. The results demonstrate that (PhTe)₂ induced behavioral changes in locomotor activity at a concentration of 50 µmol/kg and NAC did not change the effect of (PhTe)₂. Motor coordination and lift the bar were compromised and both showed severe motor abnormalities in test animals independent of concentration of (PhTe)₂. The (PhTe)₂ also inhibited important selenoenzymes, thioredoxin reductase (at concentrations of 10 µmol/kg and 50 µmol/kg) and glutathione peroxidase (at concentration of 10 µmol/kg) but produced little or no effect on the antioxidant activity of catalase and glutathione reductase. Contrary to expectation, the co-administration of NAC did not protect against deleterious effects (PhTe)₂. It was possible to establish high sensitivity of brain tissue compared to the damage (PhTe)₂. Other low molecular weight thiols must be investigated to determine whether they may or may not be effective against ditellurides.

Key words: Tellurium. Biomethylation. Oxidative stress. Thioredoxin Reductase. Glutathione Peroxidase. Thiol oxidation.

LISTA DE FIGURAS

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Figura 1- Número de publicações utilizando a palavra chave “organotellurium”.....	23
Figura 2- Número de citações utilizando a palavra chave “organotellurium”.....	23
Figura 3- Mecanismo proposto para explicar as interações biológicas entre microorganismos e o telúrio através de redução e metilação.....	29
Figura 4- Aspectos gerais sobre o metabolismo do telúrio em humanos.....	30
Figura 5- Processos envolvidos nas reações de redução e metilação do telurito.....	32
Figura 6- Principais aplicações do telúrio nas áreas de medicina, indústria e síntese orgânica.....	33
Figura 7- Linha do tempo demonstrando a utilização de telúrio na medicina.....	34
Figura 8- Mecanismo proposto para neutralização da atividade de compostos orgânicos de telúrio.....	36
Figure 9– Mecanismo proposto para reação tiol peroxidase em monoteluretos.....	37
Figure 10– Mecanismo proposto para reação tiol peroxidase em diteluretos.....	37
Figure 11– O composto orgânico de Te, (PhTe) ₂ , causa escurecimento do cérebro de camundongos.....	48

Figure 12– As propriedades toxicológicas do (PhTe) ₂ causma distúrbios em vários tecidos, como cérebro, células hematológicas, fígado, rim e pulmões.....	49
Figure 13– Oxidação de grupos tióis de proteínas pelo ditelureto de difenila [(PhTe) ₂] (A) ou por formas catiônicas de telúrio (Te ⁴⁺ e Te ⁶⁺) (B).....	50
Figure 14– Representação esquemática de fosforilação de filamentos intermediários.....	52
Figure 15– Oxidação hipotética de grupos tióis e selenol da Tiorredoxina redutase (TrxR) por dímeros inorgânicos (Te ⁴⁺ and Te ⁶⁺) e orgânicos (ditelureto de difenila [(PhTe) ₂] e ditelluroxide).....	53
Figura 16- Esquema de detoxificação de ROS realizada pelas enzimas antioxidantes.....	57
Figura 17- Reação entre a NAC e o H ₂ O ₂	65

ARTIGO

Figure 1- Effect of (PhTe) ₂ on the body weight gain of adult mice.....	72
Figure 2- Effects of (PhTe) ₂ on behavioral tests in adult mice.....	73
Figure 3- Effects of (PhTe) ₂ and NAC on the activity of the antioxidant enzyme GPx in brain of adult mice.....	74
Figure 4- Effects of (PhTe) ₂ on the activity of the antioxidant enzyme TrxR in brain of adult mice.....	74

LISTA DE TABELAS

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Tabela 1- Propriedades físicas do elemento telúrio.....	21
Tabela 2- Concentrações de telúrio na água do mar (nmol/L)	26
Tabela 3– Aplicações e demanda industrial de Te.....	27

ARTIGO

Table 1- Effects of (PhTe) ₂ and NAC on body weight gain of mice.....	72
Table 2- Effect of (PhTe) ₂ and NAC on the activity of Catalase and GR from adult mice.....	74

LISTA DE ABREVIATURAS

$(\text{CH}_3)_2\text{Te}$ – dimetiltelúrio

$(\text{CH}_3)_3\text{Te}^+$ - trimetiltelúrio

$(\text{PhTe})_2$ - ditelureto de difenila

$[(\text{Au,Ag})_2\text{Te}_4]$ - telureto de ouro e prata

$[\text{AuPb}(\text{Sb,Bi})\text{Te}_2\text{-3S}_6]$ – nagiagite

Ag_3AuTe_2 – petzite

ANOVA: análise de variância

AuTe_2 – telureto de ouro

BSA: albumina sérica bovina

bTPMT - tiopurina metiltransferase bacteriana

Cys: cisteína

DIO: deiodinase

DMSO: dimetilsulfóxido

DNA: ácido desoxirribonucleico

DNTP: desoxirribonucleotídeos fosfatados

DTNB: ácido 5,5-ditiobis-2-nitrobenzóico

EO - estresse oxidativo

ERO - espécies reativas de oxigênio

GPx - glutathione Peroxidase

GR - glutathione Redutase

GSH - glutathione

GSH - glutathione reduzida

GSSG - glutathione oxidada

GSSG - glutathione oxidada

GSTeSG – telúridoglutationa

H₂O₂ - peróxido de Hidrogênio

K₂TeO₃ - telureto de potássio

LpdA - di-hidrolipoamida desidrogenase

MDA - malondialdeído

O₂⁻ - radical superóxido

OH[·] - radical hidroxil

ONOO⁻ - peroxinitrito

PBS - tampão salina fosfato

SNC - sistema nervoso central

SOD - superóxido dismutase

TBARS - substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico

Te(IV) – telurito

Te(VI) – telurato

Te⁰ – telúrio elementar

TeO₃²⁻ - telurito

TeO₄²⁻ - telurato

Trx – tiorredoxina

TrxR - tiorredoxina Redutase

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	17
1. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	21
1.1 Telúrio	21
1.2 Ocorrência do telúrio na terra	24
1.3 Redução e metilação do telúrio mediado por sistemas biológicos	27
1.4 Aplicações do telúrio	32
1.4.1 Medicina	33
1.4.2 Uso industrial	39
1.4.3 Síntese orgânica	44
1.4.3.1 Ditelureto de difenila	44
1.4.3.1.1 Propriedades Farmacológicas	45
1.4.3.1.2 Propriedades Toxicológicas	47
1.5 Defesas antioxidantes	56
1.5.1 Selenoenzimas	58
1.5.1.1 Glutationa peroxidase	58
1.5.1.2 Tiorredoxina redutase	59
1.5.1.3 Outras selenoenzimas	61
1.5.1.4 Inibição das selenoenzimas glutathione peroxidase e tiorredoxina redutase pelo telúrio	62
1.5.2 Defesas Não-enzimáticas	63
1.5.2.1 N-acetilcisteína	64
2. ARTIGO CIENTÍFICO	68
2.1 Artigo - N-acetylcysteine does not protect behavioral and biochemical toxicological effect after acute exposure of diphenyl ditelluride	69
3. DISCUSSÃO	77
4. CONCLUSÕES	81
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	82

APRESENTAÇÃO

No item **INTRODUÇÃO** é apresentado uma **REVISÃO BIBLIOGRÁFICA** sobre os temas trabalhados e relacionados a esta tese, bem como a justificativa e os objetivos da mesma.

A metodologia realizada e os resultados que compõem esta tese estão apresentados sob a forma de artigo, o qual se encontra no item **ARTIGO CIENTÍFICO**.

Neste constam as seções: introdução, materiais e métodos, resultados, discussão e referências bibliográficas.

Os itens **DISCUSSÃO** e **CONCLUSÕES**, encontrados no final desta tese, apresentam interpretações e comentários gerais sobre o artigo científico contido neste trabalho.

As **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS** referem-se somente às citações que aparecem nos itens **INTRODUÇÃO**, **REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**, **DISCUSSÃO** e **CONCLUSÕES** desta tese.

INTRODUÇÃO

O Telúrio (Te) foi descoberto por Franz Mueller Von Reichenstein em 1782 como impurezas em minérios de ouro (CHASTEEN et al., 2009). Da família dos calcogênios e considerado um semi-metal, sua ocorrência na crosta terrestre é escassa, com concentrações em torno de 2 ppb (BASNAYAKE et al., 2001), no entanto, a distribuição global de telúrio varia muito. Semelhante ao enxofre e selênio, que compartilham a mesma família, o telúrio, na natureza, é encontrado em várias formas (BA et al., 2010).

O telúrio, raramente é encontrado em sua forma elementar, no entanto, encontra-se frequentemente associada a outros elementos, tais como a prata e o ouro, nestes casos, pode ser encontrado em concentrações mais altas (TANG et al., 2006). Várias formas de teluretos de ouro já foram descritas na literatura, mas telureto de ouro, telureto de ouro e prata, petzite e nagiagite são as que apresentam predominância na crosta terrestre, ainda assim, pouco se sabe sobre a estabilidade destes elementos (CHASTEEN et al., 2009).

Em diferentes tipos celulares, um dos principais destinos metabólicos do Te inorgânico é a metilação (CHASTEEN; BENTLEY, 2003). No ambiente, a transferência do grupo metil de metais e metalóides, mediada por microorganismos pode ocorrer tanto em condições ambientais aeróbicas quanto anaeróbicas (FARINA; ASCHNER; ROCHA, 2011; MOREIRA; FARINA, 2014). A metilação de telúrio por bactérias parece ser um evento comum e produtos metilados podem ser formados a partir de Te(IV), Te(VI) e Te(0) (CHASTEEN; BENTLEY, 2003).

No caso do Te, intermediários voláteis, e que portanto, podem ser mobilizados a partir do solo ou de organismos aquáticos para a atmosfera (CHASTEEN; BENTLEY, 2003) são considerados poluentes importantes ao meio ambiente, devido a sua toxicidade, persistência e não-degradabilidade. Assim, embora estes elementos encontram-se em abundância relativamente baixa, é possível que a elevada toxicidade possa resultar em problemas ambientais (HARADA; TAKAHASHI, 2008b).

Nos últimos anos, muitos elementos potencialmente nocivos foram liberados no meio ambiente em resultado a rápida industrialização. O telúrio e seus compostos apresentam aplicações em diversas áreas, além de destacar-se pelo grande

emprego industrial, vem ganhando atenção em outras áreas como a medicina e síntese orgânica.

O emprego de compostos de Te é bastante amplo e, na última década principalmente, foi observado um número crescente de publicações relacionando suas aplicações industriais. Embora a sua ocorrência seja relativamente rara no ambiente, apresenta excelentes propriedades físicas e químicas, o que torna sua aplicação na indústria cada vez maior (BUSTAMANTE; GAUSTAD, 2014a; GONCALVES et al., 2010; HOUARI et al., 2014; JOSE; ARAI; OHISHI, 2007; KAO et al., 2009; MARWEDE; RELLER, 2012; MURUGAN; OHISHI, 2004; TAYLOR, 1996).

Atualmente, vários materiais inovadores apresentam Te em sua composição, por exemplo, o emprego de telureto de cádmio (CdTe) em células solares de película fina está crescendo rapidamente (LIU et al., 2015). Outro candidato promissor para a produção de células solares é o telureto de zinco (ZnTe) que tem sido intensamente estudado nas últimas décadas (CHU et al., 1992; GESSERT et al., 2009; MATIN et al., 2010; MERAD et al., 2005; SCHLESINGER et al., 2001; SPÄTH et al., 2005).

Outra aplicação emergente do Te esta relacionada a preparação de nanoestruturas. Atualmente, vários nanomateriais inovadores contendo Te, por exemplo, CdTe e telureto de mercúrio (HgTe) têm sido utilizados em pontos quânticos (AG et al., 2014; LIU; TIAN; JIA, 2014; MASHINCHIAN et al., 2014; MEI et al., 2008; PEDETTI et al., 2014; WU et al., 2008; ZENG et al., 2009).

Apesar do pouco conhecimento em relação a real implicação da exposição ao Te, este elemento têm despertando grande interesse dos pesquisadores na última década, destacando-se por suas características atrativas e utilidade em síntese orgânica (PETRAGNANI; STEFANI, 2005; PRINCIVAL; DOS SANTOS; COMASSETO, 2010; ZENI et al., 2006). Em resultado disso, vários destes compostos, com diferentes características e estruturas químicas, vem sendo estudados quanto às suas propriedades farmacológicas e toxicológicas.

A aplicação dos compostos Te como agentes terapêuticos no campo da medicina tem um longo percurso. Em 1978, o composto imunomodulador contendo telúrio, AS-101, foi proposto como um agente potencialmente farmacológico para o tratamento da AIDS (SREDNI et al., 1987). Ao longo dos anos, muitos estudos foram realizados e mais recentemente foi atribuído aos compostos orgânicos de telúrio potencial farmacológico antioxidante (BRIVIBA et al., 1998; JACOB et al., 2000; REN

et al., 2001). As propriedades antioxidantes desta classe de compostos esta normalmente relacionada à atividade mimética glutathiona peroxidase (GPx- like), ou seja, eles podem decompor H_2O_2 e peróxidos orgânicos as custas de tióis, que são usados como equivalentes redutores (ENGMAN et al., 1994).

Compostos orgânicos de Te, além de muitos outros efeitos, também podem inibir o crescimento de células cancerosas através da inibição da enzima tioredoxina redutase (TrxR) (ENGMAN et al., 2000). Além disso, suas propriedades anti-tumorais e seus efeitos quimioprotetores fazem com que estes compostos sejam citados como promissores fármacos, devido as suas propriedades citotóxicas e a capacidade para inibir enzimas importantes que são necessárias para o crescimento do tumor (ENGMAN et al., 2000; ENGMAN et al., 2005).

Neste sentido, o composto orgânico de Te, ditelureto de difenila $(PhTe)_2$, embora apresente alta toxicidade, impediu o aumento na produção de TBARS em cérebro (ROSSATO et al., 2002), diminuiu a carbonilação de proteínas induzida por nitroprussiato de sódio, e foi capaz de atuar como eliminador de radicais livres (PINTON; LUCHESE; NOGUEIRA, 2011), apresentou efeito anti-convulsivante (BRITO et al., 2009) e ainda inibiu a proliferação de *Candida albicans* (ROSSETI et al., 2011).

Por outro lado, é conhecido que o telúrio e seus compostos são tóxicos (PINTON et al., 2010; ROMAN et al., 2007; SCHIAR et al., 2007). Neste contexto, o $(PhTe)_2$ já foi associado a desordens em difentes tipos de modelos, tanto *in vitro* quanto *in vivo* (COMPARSI et al., 2012; HEIMFARTH et al., 2011, 2012a, 2012b; MACIEL et al., 2000; MORETTO et al., 2007; SCHIAR et al., 2007; STANGHERLIN; ROCHA; NOGUEIRA, 2009; STANGHERLIN et al., 2009; TAYLOR, 1996). Além disso, sua toxicidade pode ser observada em vários tecidos, como o sanguíneo, cerebral, hepático, renal e pulmonar (LAMPERT; GARRO; PENTSCHEW, 1970; MEOTTI et al., 2003; NOGUEIRA et al., 2001; PINTON et al., 2011; STANGHERLIN et al., 2009(MACIEL et al., 2000; SCHIAR et al., 2009).

O mecanismo proposto para explicar sua toxicidade envolve a interação com resíduos tiólicos. Os compostos orgânicos de Te têm a capacidade de oxidar os grupamentos tiólicos, inativando enzimas e/ou diminuindo a concentração de moléculas sulfidrílicas não-protéicas (NOGUEIRA; ZENI; ROCHA, 2004). Ainda, essa toxicidade pode também estar relacionada à habilidade dos compostos de Te induzirem a formação de espécies reativas de oxigênio (CHEN et al., 2001).

Em prova disso, a exposição ao $(\text{PhTe})_2$ causa inibição das enzimas sulfidrílicas, incluindo a esqualeno monooxigenase (LADEN; PORTER, 2001), Na^+ , K^+ -ATPase (MORETTO et al., 2007) e a δ -aminolevulinato desidratase (δ -ALA-D) (BARBOSA et al., 1998). Em consequência a inibição da δ -ALA-D, ocorre o bloqueio na síntese de grupamentos heme e acúmulo de ácido aminolevulínico, esta sequência de eventos promove uma condição pró-oxidante no sistema biológico (EMANUELLI et al., 2001). Além disso, demonstrou-se que o átomo de telúrio é fundamental para a oxidação catalítica de tióis de baixo peso molecular e de grupos sulfidrílicos (QUINES et al., 2013), reforçando a possibilidade de que este composto possa reagir com grupos tióis de moléculas biologicamente ativas (DEGRANDI et al., 2010).

Assim, a ampla utilização destes compostos em diferentes tipos de materiais pode tornarse um importante problema em saúde. Estes materiais contêm normalmente uma variedade de elementos tóxicos e há uma escassez de pesquisas sobre seu comportamento no meio ambiente, bem como da sua toxicidade ocupacional desses (BABULA et al., 2008; DOPP et al., 2004; GAGNE et al., 2008; LOVRIC et al., 2005). A maior parte do destino dos constituintes eletrônicos é desconhecida, mas sabe-se que o telúrio pode ser liberado no ambiente, quer como telúrio elementar ou em formas de cátions mais reativos. A toxicidade do telúrio elementar e as suas formas iônicas, também têm sido pouco explorado na literatura (TAYLOR, 1996).

À medida que cresce o interesse pelas aplicações de composto de Te em diversas áreas, um número importante de questões precisam ser respondidas, como por exemplo, as transformações bioquímicas, mecanismos de ação e o significado biológico da exposição a estas substâncias. Considerando que o mecanismo pelo qual o $(\text{PhTe})_2$ induz toxicidade em camundongos não se encontra totalmente elucidado, nossos esforços tem se concentrado na necessidade de novos estudos experimentais que investiguem o mecanismo de toxicidade deste composto, tais como seus efeitos sobre parâmetros comportamentais, marcadores enzimáticos e não-enzimáticos de estresse oxidativo, que pode levar a danos ao DNA. Além disso, investigamos o potencial efeito protetor da N-acetilcisteína (NAC), um anti-oxidante contendo tiol que é amplamente utilizado para atenuar os efeitos de agentes causadores de estresse oxidativo, devido a sua capacidade para estimular a síntese de glutathiona (GSH).

1. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1.1 Telúrio

O Telúrio (do latim *tellus* que significa terra) foi descoberto em 1782 pelo químico Franz Mueller Von Reichenstein como uma impureza de minérios de ouro (CHASTEEN et al., 2009). Da família dos calcogênios e considerado um semi-metal, o telúrio só teve suas propriedades periódicas reconhecidas aproximadamente um século após sua descoberta. Na tabela 1 são apresentadas algumas propriedades físicas do elemento telúrio.

Tabela 1 – Propriedades físicas do elemento telúrio

Número atômico	52
Massa atômica	127,60
Configuração eletrônica	$4s^2 4p^6 4d^{10} 5s^2 5p^4$

Fonte: (PETRAGNANI; STEFANI, 2007)

Semelhante ao enxofre e selênio, que compartilham a mesma família, o telúrio, na Natureza, é encontrado em várias formas, por exemplo, como TeO_2 (estado de oxidação +4) e TeO_3 (estado de oxidação +6). Estes óxidos formam ácidos, o ácido teluroso (H_2TeO_3) e o ácido telúrico (H_2TeO_4), e sais, como o telurito (TeO_3^{2-}) e telurato (TeO_4^{2-}). Os teluratos são geralmente mais estáveis do que teluritos. Além disso, o anião (TeO_2^{2-}) (estado de oxidação de +2), a forma reduzida Te^{2-} (ânion Telluride, estado de oxidação -2), como é encontrado em Ag_2Te , e o ditelureto dianião Te_2^{2-} (formais estado de oxidação -1), por exemplo em Na_2Te_2 , também ocorrem (BA et al., 2010).

A química inorgânica do telúrio é bastante complexa e não será extensivamente revisada aqui, de modo que, estão disponíveis várias referências que apresentam este tema com grande densidade teórica e que podem ser

consultados para informações mais detalhadas (MAO; JIANG; KONG, 2008; SINGH; SHARMA, 2000).

O telúrio apresenta grande versatilidade química, o que possibilita sua grande aplicação como reagente ou intermediário em síntese orgânica (PETRAGNANI; STEFANI, 2007). No entanto, por muito tempo, os compostos contendo telúrio permaneceram negligenciados pela comunidade científica, certamente devido ao mau cheiro e baixo rendimento dos compostos, relatado por Wholer em 1840, após preparar o primeiro composto sintético de telúrio, o telureto de dietila (ZENI; LENARDÃO, 2012).

Foi em 1933, através de pesquisas iniciadas pelo professor alemão Heinrich Rheinboldt na Universidade de São Paulo – USP, que a química do telúrio passou a ganhar atenção de pesquisadores brasileiros. Diversos grupos de pesquisa foram criados para investigar a química orgânica deste elemento, mas foi Nicola Petragnani e seus colaboradores que conseguiram padronizar metodologias de preparo desses materiais e, isso contribuiu para consolidar as pesquisas brasileiras na área da química dos compostos orgânicos de telúrio (LANG, 2006).

Nas últimas décadas, muitos pesquisadores de todo o mundo, inclusive brasileiros, tem investigado de forma mais sistemática a química do telúrio. Isso resultou em um número significativamente maior de estudos dedicados a preparação de compostos orgânicos de telúrio (PETRAGNANI; STEFANI, 2007; RHODEN; ZENI, 2011; ZENI et al., 2006), além de inúmeras investigações visando compreender as propriedades químicas e biológicas destes novos compostos (BA et al., 2010; NOGUEIRA; ZENI; ROCHA, 2004; PESSOA-PUREUR; HEIMFARTH; ROCHA, 2014).

A prova disso, é que a produção científica sobre a química de compostos orgânicos de telúrio apresentou crescimento linear ao longo dos anos e um número crescente de citações se concentram na última década, como pode ser observado nas figuras 1 e 2.

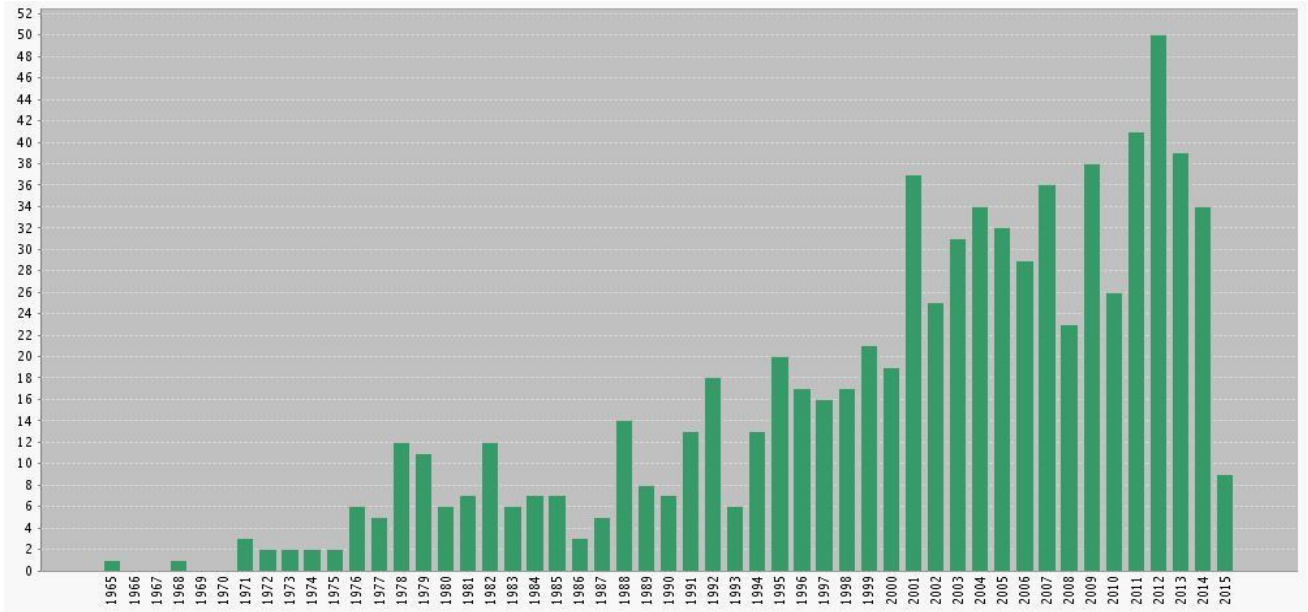


Figura 1- Número de publicações

(Fonte de dados: web of knowledge, maio de 2015; palavra-chave: organotellurium)

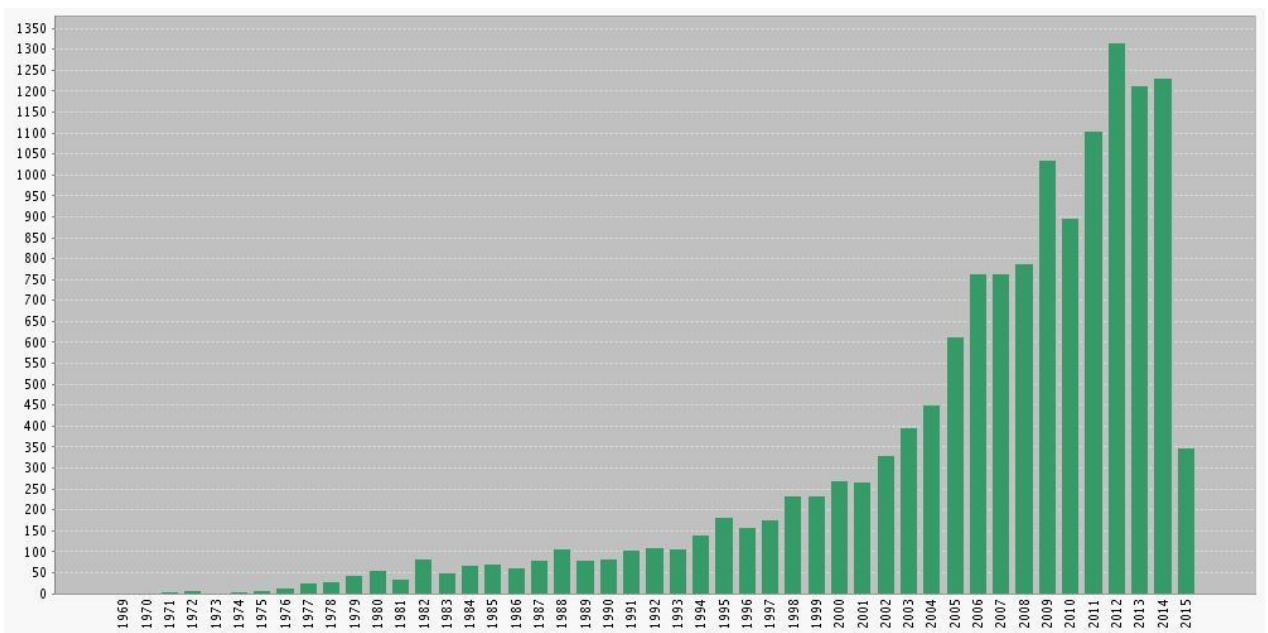


Figura 2- Número de citações

(Fonte de dados: web of knowledge, maio de 2015; palavra-chave: organotellurium)

Com isso, muitas propriedades importantes foram relatadas e compostos contendo telúrio passaram a apresentar aplicações em diversas áreas, destacando-se por sua grande utilização industrial.

Diante disso, é importante compreender a ocorrência, biotransformação no meio ambiente, bem como suas principais aplicações e tipos de interações biológicas. Assim, pretende-se apresentar aqui uma revisão acerca desta área de pesquisa.

1. 2 Ocorrência do Telúrio na terra

Apesar da química orgânica do telúrio ter apresentado desenvolvimento notável nas últimas três décadas, informações a cerca da distribuição e ciclo ambiental ainda são limitadas (HENDERSON et al., 2007; MOREL; PRICE, 2003; WALLSCHLÄGER; FELDMANN, 2010).

Sua ocorrência na crosta terrestre é escassa, com concentrações em torno de 2 ppb (BASNAYAKE et al., 2001). No entanto, a distribuição global de telúrio varia muito, em amostras de basalto coletados do oceano nos Estados Unidos, o telúrio foi o elemento que apresentou maior variação em suas concentrações (1 - 6 ppb) (YI et al., 2000). Recentemente, (BA et al., 2010) definem uma concentração média de telúrio em amostras de solo em torno de 27 ppb para vários locais do mundo, entre eles estão, Austrália, China, Europa, Nova Zelândia e América do Norte. No Brasil, em uma zona de minério localizado no estado da Bahia, foram identificados teluretos cristalizados com áreas entre 1 μm^2 a 16 μm^2 (KNIGHT et al., 2011).

O telúrio, raramente é encontrado em sua forma elementar [Te(0)], no entanto, encontra-se frequentemente associada a outros elementos, tais como a prata e o ouro, nestes casos, pode ser encontrado em concentrações mais altas (TANG et al., 2006). Assim, muitas vezes o Te é descrito associado ao ouro, na forma de teluretos de ouro, estes minerais são comuns em depósitos (HU et al., 2006; NAKATA; KOMURO, 2011; NIE et al., 2002; PALS; SPRY, 2003; SUNG et al., 2007), chegando a corresponder a concentrações de até 20% do total de ouro encontrado em alguns locais, como é o caso de Kalgoorlie (SHACKLETON; SPRY; BATEMAN, 2003) Sunrise Dam (SUNG et al., 2007), localizados na Austrália.

Várias formas de teluretos de ouro já foram descritas na literatura, mas telureto de ouro (AuTe₂), telureto de ouro e prata [(Au,Ag) ₂Te₄], petzite

(Ag₃AuTe₂) e nagiagite [AuPb(Sb,Bi)Te₂₋₃S₆] são as que apresentam predominância na crosta terrestre, ainda assim, pouco se sabe sobre a estabilidade destes ou elementos (CHASTEEN et al., 2009). Além disso, o comportamento geoquímico do telúrio ainda não foi totalmente estudado e compreendido, pouco se sabe também, sobre as características do telúrio em ambientes aquáticos, e raros estudos determinaram a concentração de telúrio em águas naturais.

Em um estudo realizado por OLLIVIER et al., 2008 na região litorânea da praia de Rehoboth (Índia), foram identificadas concentrações médias de telúrio de 0,05 nmol/L em águas profundas e entre 0,001- 0,002 nmol/L em amostras provenientes da superfície. Neste contexto, LEE; EDMOND, 1985 investigaram a ocorrência de telurito (Te(IV)) e telurato (Te(VI)) na Bacia da Ângola no leste do Atlântico Sul e Bacia do Panamá e as concentrações médias encontradas em amostras provenientes da superfície foram de 0,0004 e 0,0006 nmol/L e 0,0002 e 0,0001 nmol/L em amostras profundas, respectivamente para Te(IV). Já, Te(VI) foi encontrado em concentrações mais elevadas, com níveis médios em águas de superfície de 0,0009 e 0,001 nmol/L e 0,0004 nmol/L nas profundezas, respectivamente (Tabela 2).

Em outro estudo realizado no estuário de Changjiang (Rio Yangtze) as concentrações médias de Te foram maiores do que as encontrados na bacia de Angola e na Bacia do Panamá. Os níveis de Te atingiram 0,03 nmol/L em amostras de água de superfície e 0,11 nmol/L em profundidade para Te(VI), para Te(IV) as concentrações identificadas foram de 0,02 nmol/L em amostras de superfície e de 0,01 nmol/L em águas profundas (Tabela 2) (WU; SONG; LI, 2014).

Tabela 2 – Concentrações de telúrio na água do mar (nmol/L)

Região	Origem da amostra	Te(IV)	Te(VI)
		[] média em nmol/L	[] média em nmol/L
Rio Yangtze (China)	Superfície	0.02	0.03
	Profundezas	0.01	0.11
Bacia da Angola	Superfície	0.0004	0.0009
	Profundezas	0.0002	0.0004
Bacia do Panama	Superfície	0.0006	0.001
	Profundezas	0.0001	0.0004

Adaptado de Wu et al. 2014

Em relação a maior concentração de Te encontrada no Rio Yangtze (China) não se pode afirmar com clareza quais fatores possam ter contribuído para estes achados, pois a distribuição de Te nestes sistemas aquáticos não foi estudada em detalhes. Entretanto, algumas suposições podem ser feitas, como a maior proximidade com um ponto de lançamento de telúrio, e também é esperado que fatores como a salinidade do meio e o fluxo de água possam ter influenciado na concentração de telúrio (WU; SONG; LI, 2014).

Em Bohai Bay e no estuário de Changjiang, as altas concentrações de Te foram estreitamente relacionadas com a entrada de rios, condições ambientais e atividade biológica local (DUAN, 2011). Igualmente, em outro estudo que analisou sedimentos superficiais em uma área de exploração de petróleo e gás, foram encontradas concentrações de telúrio entre 0,027-0,085 mg/g, o que indicou contaminação moderada a alta (DUAN et al., 2010). Assim, apesar da baixa abundância, o elevado potencial de toxicidade do telúrio pode ocasionar prejuízos ao meio ambiente (HARADA; TAKAHASHI, 2008a).

Por ser um elemento siderófilo, o Te pode ser mobilizado a partir da água e/ou do sedimento por meio de complexação e co-precipitação (HARADA; TAKAHASHI, 2008b) ou ainda por processos biológicos realizados por organismos aquáticos (LEMLY, 1999). Além disso, o óxido de telúrio pode sofrer redução para formar telureto (Te^{-2}), processo mediado pela respiração microbiana anaeróbica, e podem até ser co-precipitados com sulfureto metálico (FAN et al., 2011).

O telúrio é considerado um elemento não-essencial e tóxico para um grande número de organismos. Sua toxicidade esta relacionada principalmente a dois

fatores, estado de oxidação e estrutura química (NOGUEIRA; ZENI; ROCHA, 2004; PESSOA-PUREUR; HEIMFARTH; ROCHA, 2014). Em exemplo disso, sabe-se que o TeO_4^{2-} é cerca de 310 vezes mais tóxico do que o TeO_3^{2-} em cultura de *E. coli* (HARRISON et al., 2005).

Em comparação com outros elementos da mesma família, como enxofre e o selênio, os efeitos bioquímicos de Te são bastante distintos, e até agora não foi descrito nenhum papel biológico para este elemento (BA et al., 2010; PESSOA-PUREUR; HEIMFARTH; ROCHA, 2014). Em contraste, o papel do selênio é bem caracterizado como um elemento essencial para a vida de diferentes tipos de células e organismos (ARAÍE; SHIRAIWA, 2009; BARCELOUX, 1999; BIRNINGER; PILAWA; FLOHÉ, 2002; FLOHÉ, 2009; KRYUKOV et al., 2003; NOGUEIRA; ZENI; ROCHA, 2004; STADTMAN, 1996). Embora o Te não seja essencial para a vida, ele pode ser incorporado em aminoácidos de alguns fungos no lugar do selênio. Desta forma, o telúrio inorgânico (telurito) pode se ligar a selenoproteínas (GARBERG et al., 1999) e telluro-aminoácidos podem ser artificialmente incorporados em substituição da ocorrência natural destes aminoácidos (BA et al., 2010; BUDISA et al., 1995).

Em diferentes tipos celulares, um dos principais destinos metabólicos do Te inorgânico é a metilação (CHASTEEN; BENTLEY, 2003). A seguir serão discutidos com maiores detalhes os mecanismos de redução e metilação do telúrio mediados por sistemas biológicos.

1.3 Redução e metilação do telúrio mediado por sistemas biológicos

A interação biológica com compostos inorgânicos de Te foi observada pela primeira vez por Gmelin, que relatou à presença de odor característico na respiração de animais expostos a forma inorgânica de Te, estas interações vem sendo documentadas ao longo dos anos, e já foram revistas por (BA et al., 2010; CHASTEEN et al., 2009; ZANNONI et al., 2008).

A capacidade em reduzir telurito estende-se a uma grande variedade de sistemas biológicos e foi brevemente revisada por (CHASTEEN; BENTLEY, 2003). Em exemplo disso, bactérias *Rhodobacter sphaeroides* foram capazes de reduzir telurito (MOORE; KAPLAN, 1992), assim como, *Saccharomyces cerevisiae*

(OTTOSSON et al., 2010) e a levedura marinha aeróbia *Rhodotorula mucilaginosa* (OLLIVIER et al., 2011).

No ambiente, a transferência do grupo metil de metais e metalóides, mediada por microorganismos pode ocorrer tanto em condições ambientais aeróbicas, quanto anaeróbicas (FARINA; ASCHNER; ROCHA, 2011; MOREIRA; FARINA, 2014). Entretanto, baixas concentrações de oxigênio foram associadas a maior eficiência na formação de nanopátículas de Te⁰ e a limitada produção de espécies voláteis de Te (OLLIVIER et al., 2011).

A metilação de telúrio por bactérias parece ser um evento comum e produtos metilados podem ser formados a partir de Te(IV), Te(VI) e Te(0). Além disso, alguns microorganismos podem metilar naturalmente ou sintetizar compostos, como por exemplo a selenometionina e telurometionina (CHASTEEN; BENTLEY, 2003). A formação de dimetiltelureto é mais frequentemente relatada em comparação com a formação de dimetil ditelureto. Este metabólito dicalcogênio raro foi descoberto em fungos anaerobióticos, *Acremonium falciforme*, que crescem em um meio líquido contendo 5 µM de telurito (CHASTEEN et al, 1990).

O mecanismo proposto para explicar as interações biológicas entre microorganismos e o telúrio envolvem processos de redução e metilação (CHASTEEN; BENTLEY, 2003; CHASTEEN et al., 2009). Estes processos ocorrem de maneira sequencial, iniciando com telurato (1) → telurito (2) → ácido metanotelurônico (3) → ácido metanotelurínico (4) → dimethyltellurone (5) → ácido dimetiltelurônico (6) → telureto de dimetil (7), e que estão detalhados na figura 3. Nenhum cofator redox está envolvido neste processo, considerando que a metilação é um processo oxidativo, deve ter havido uma redução concomitante em algum ponto que não foi identificado claramente ainda (CHASTEEN; BENTLEY, 2003).

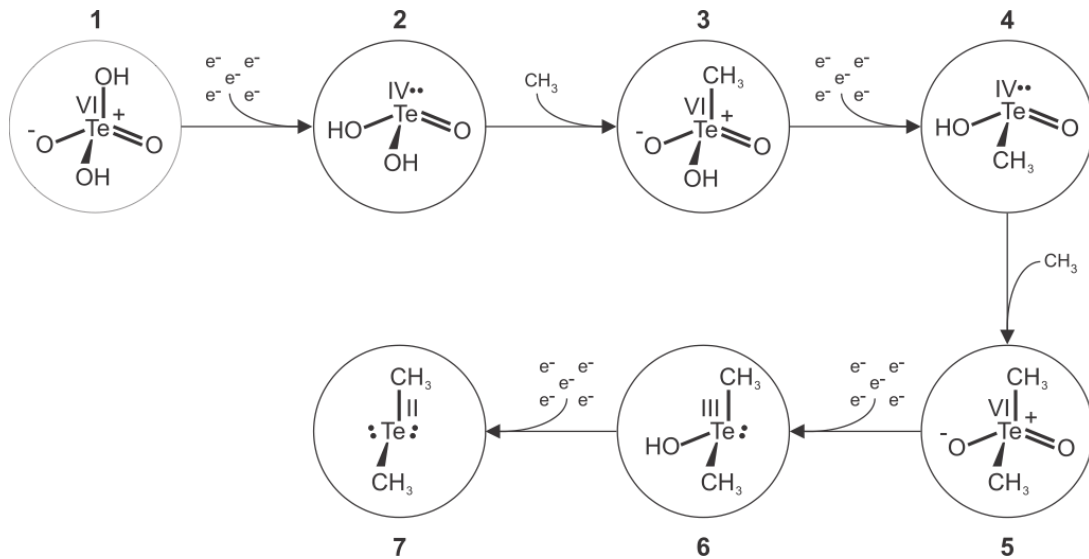


Figura 3 – Mecanismo proposto para explicar as interações biológicas entre microorganismos e o telúrio através de redução e metilação. O telurato (1) é inicialmente reduzido para telurito (2) e o primeiro grupo metal é adicionado para formar ácido metanotelurônico (3) em seguida, ocorre uma segunda redução e outro grupo metil é adicionado culminando, ao final da reação, em um composto conhecido como telureto de dimetil (7). Adaptado de (CHASTEEN; BENTLEY, 2003; CHASTEEN et al., 2009).

A recente detecção de telureto de dimetila em cultura de bactérias (*E. Coli* – tiopurina metiltransferase bacteriana) que produziram odor gárfico após serem suplementada com telurito, confirmam a hipótese de redução e metilação, proposta para o telúrio (PRIGENT-COMBARET et al., 2012).

Tem sido sugerido que os processos de redução e metilação envolvidos nas interações biológicas com o telúrio, façam parte de um mecanismo de desintoxicação parcial, porque os produtos finais são menos tóxicos (CHASTEEN; BENTLEY, 2003; FRANKENBERGER; ARSHAD, 2001; WILBER, 1980). Assim, telurito pode ser reduzido por células vivas, formando telúrio elementar por bactérias (TUCKER et al., 1962), ou formas voláteis por fungos (FLEMING; ALEXANDER, 1972).

O metabolismo humano do telúrio ainda não foi completamente compreendido, mas acredita-se que, embora presente alta toxicidade, seus processos metabólicos possuam grande semelhança com os descritos para o selênio. Assim, após a ingestão de telurito e telurato, ambos seriam reduzidos a telureto, provavelmente através telúrio-diglutationa (GSTeSG) e Te(0), e

possivelmente em grande parte por processos químicos, em vez de enzimáticas. No fígado, o telureto seria então metilado, levando à formação de dimetiltelúrio ((CH₃)₂Te) e, finalmente, trimetiltelúrio ((CH₃)₃Te⁺). Estas espécies metiladas seriam abundantes na circulação e principalmente encontradas no rim, e distribuídas até o baço e os pulmões. O telúrio é excretado através da urina principalmente na forma iônica, polar ((CH₃)₃Te⁺) e também através da respiração, principalmente na forma volátil ((CH₃)₂Te). Este último, responsável pelo odor característico semelhante ao de alho (BA et al., 2010) (Figura 4).

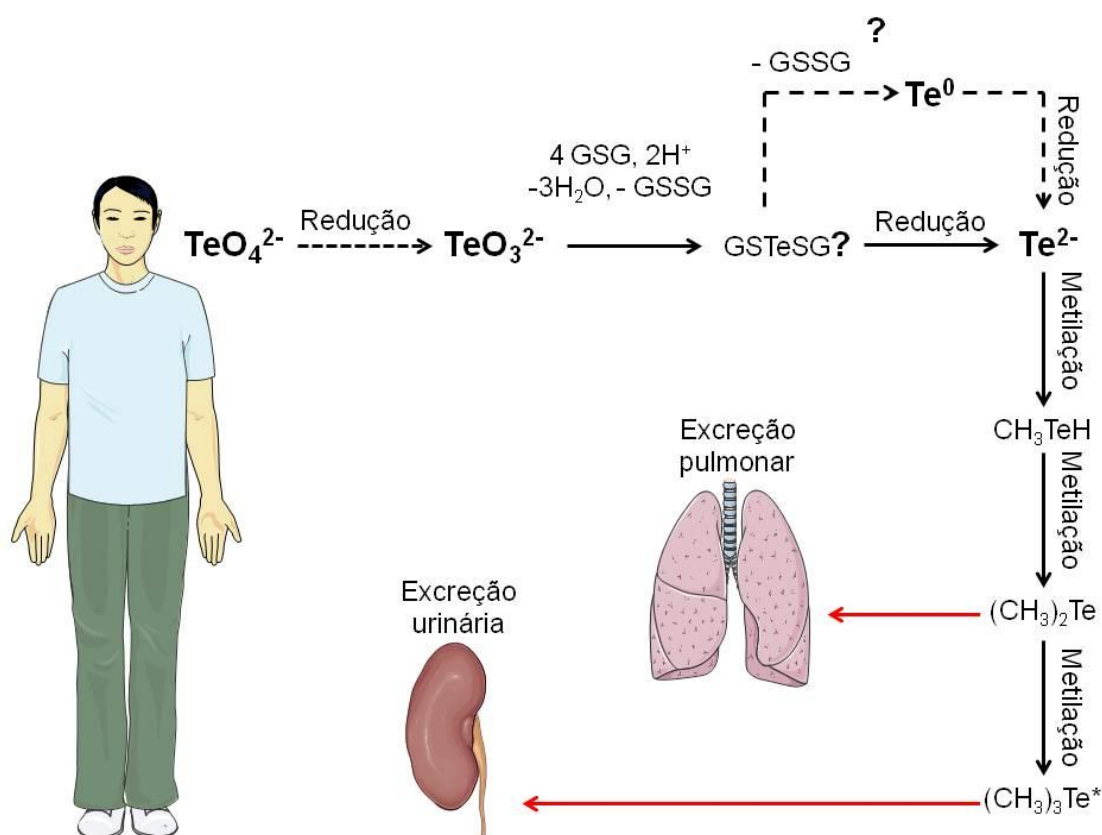


Figura 4 - Aspectos gerais sobre o metabolismo do telúrio em humanos. O mecanismo apresentado nesta figura é apenas uma suposição e também deve ser salientado que o esquema contém rotas metabólicas obtida em organismos diferentes. No entanto, dados disponíveis atualmente sugerem as características de tal processo metabólico, como a absorção de tellurite e telurato, a formação de formas metiladas de H₂Te (resultando em 'bafo de alho'). A fim de evitar qualquer confusão, as rotas mais especulativas do metabolismo foram indicadas com pontos de interrogação.

Historicamente, Klett (1900) foi um dos primeiros pesquisadores a observar a formação de um precipitado escuro e insolúvel na presença de telurito (TeO_3^{2-}) e, já naquela época, havia sugerido a formação de telúrio elementar. O envolvimento mitocondrial no processo de redução do K_2TeO_3 (por *Saccharomyces*) foi também discutido mais tarde (NAGAI, 1965) e atualmente, a participação da cadeia respiratória no processo de redução de telurito já foi demonstrada em bactérias gram-negativas (TRUTKO et al., 2000; ZANNONI et al., 2008).

O telúrio é considerado não-tóxico quando em seu estado elementar, no entanto, poucos estudos descrevem a toxicidade do telúrio elementar até o momento. Por exemplo, existem alguns relatos que indicaram o crescimento de bactérias pode ocorrer na presença de Te elementar (ZANNONI et al., 2008). Com isso, conseqüentemente o metabolismo redutor pode ser associado também, aos mecanismos de resistência biológica contra toxicidade de telúrio (CHASTEEN; BENTLEY, 2003; TURNER; WEINER; TAYLOR, 1999; VALKOVICOVA et al., 2013).

Em prova disso, o telurato e telurito que possuem concentrações inibitórias muito baixas para a *E. coli* (aproximadamente 4 μM - Taylor, 1999; Turner, 2001) e são altamente tóxicos para a maioria dos microorganismos, não exercem toxicidade sob algumas bactérias, como a *Salmonella Enteritidis*, *Staphylococcus aureus* e *Listeria monocytogenes* (YU et al., 2010). Estes resultados demonstram que, os processos de redução e metilação do telurito, requerem ações de vários processos chave, como a ação da tiopurina metiltransferase bacteriana (bTPMT) (PRIGENT-COMBARET et al., 2012), catalase, nitrato redutase, oxidação de tiol, di-hidrolipoamida desidrogenase (LpdA), e outras redutases (CHASTEEN et al., 2009) (Figura 5).

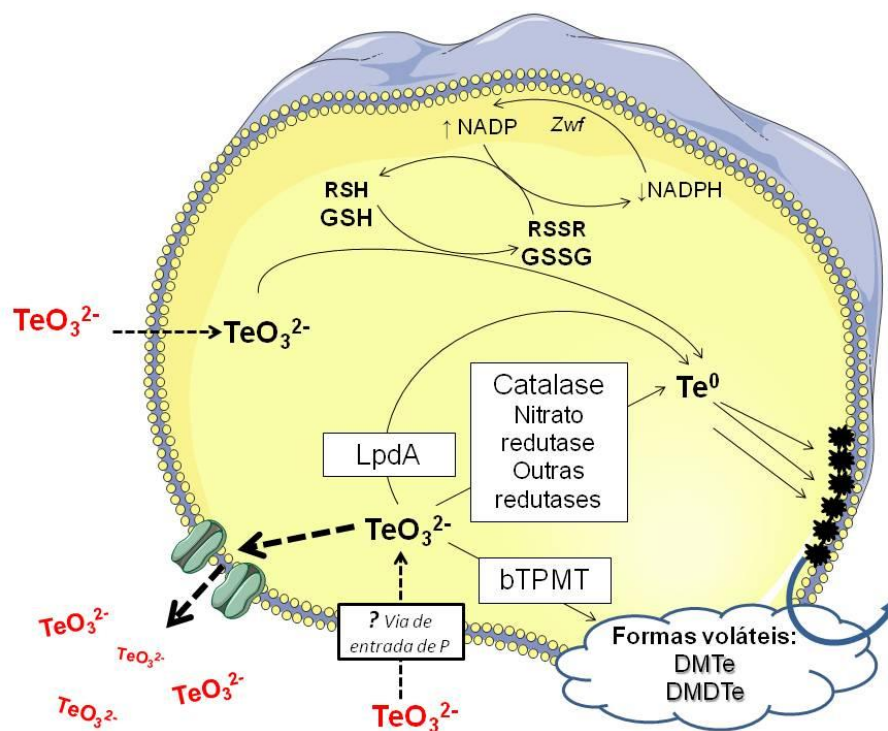


Figura 5 - Processos envolvidos nas reações de redução e metilação do telúrio (TeO_3^{2-}). Ilustração da participação de certas enzimas e formação de produtos. Para exercer a sua toxicidade, o TeO_3^{2-} deve entrar na célula, provavelmente através da via de entrada de fosfato, assim, parte do TeO_3^{2-} que entra na célula é enviado novamente para fora através de um sistema de efluxo. Outra porção de TeO_3^{2-} é reduzido por di-hidrolipoamida desidrogenase (LpdA), catalase, nitrato redutase e/ou outras redutases. Além disso, os tióis são importantes fontes de redução de TeO_3^{2-} no interior da célula, resultando em diminuição dos níveis de tióis reduzidos, que são restaurados as custas de NADPH, e a indução do gene *zwf* por SoxRS permitiria restaurar o *pool* de NADPH. A emissão de formas voláteis, DMTe e DMDTe, demonstrando o envolvimento de bTPMT na produção destas moléculas. Além disso, o produto da redução de telúrio, telúrio elementar (Te^0) poderia ser eliminado como formas voláteis (Adaptado de: CHASTEEN et al., 2009; PRIGENT-COMBARET et al., 2012). Bacterial thiopurine methyltransferase: bTPMT

1.4 Aplicações do Telúrio

O telúrio e compostos contendo telúrio apresentam aplicações em diversas áreas, destacando-se pelo seu amplo emprego industrial, no entanto, o Te vem ganhando destaque em outras áreas como a medicina e síntese orgânica (Figura 6).



Figura 6 - Principais aplicações do telúrio nas áreas de medicina, indústria e síntese orgânica.

1.4.1 Medicina

Compostos de telúrio (telurito de potássio) têm sido reconhecidos como agentes bacterianos seletivos ao longo do tempo (FLEMING, 1932). Mais recentemente, os compostos orgânicos de telúrio, tem despertado grande interesse devido ao potencial farmacológico antioxidante (BRIVIBA et al., 1998; JACOB et al., 2000; REN et al., 2001). As propriedades antioxidantes desta classe de compostos esta normalmente relacionada a atividade glutathione peroxidase (GPx)- like, ou seja, eles podem decompor H_2O_2 e peróxidos orgânicos as custas de tióis, que são usados como equivalentes redutores (Figuras 10 e 11) (ENGMAN et al., 1994). No entanto, deve destacar-se que o Telúrio muda seu estado de oxidação a partir do estado divalente [Te(II)] para o estado tetravalente [Te(IV)], durante o processo catalítico de decomposição do peróxido.

Adicionalmente, organoteluretos também têm sido apontados como agentes anti-tumorais e quimioprotetores, porque eles apresentam citotoxicidade seletiva contra células cancerosas e podem inibir enzimas importantes que são necessárias

para o crescimento tumoral (CORIAT et al., 2011; CUNHA et al., 2005; DOERING et al., 2012; DU et al., 2014; ENGMAN et al., 2000; MARUT et al., 2012; SHAABAN et al., 2014).

A aplicação dos compostos Te como agentes terapêuticos no campo da medicina tem um longo percurso (Figura 7). Historicamente e como se indicou acima, estes compostos têm sido úteis no tratamento de infecções microbianas antes da descoberta de antibióticos, e também há relatos demonstrando sua utilização no tratamento da sífilis (ZANNONI et al., 2008). Fleming, em 1932, atribuiu propriedades antibacterianas ao telureto de potássio (K_2TeO_3) (FLEMING, 1932; FLEMING; YOUNG, 1940). Em 1984, foi sugerido um potencial anti-falciforme nas células vermelhas do sangue no tratamento de anemia falciforme (ASAKURA et al., 1984).



Figura 7 – Linha do tempo demonstrando a utilização de telúrio na medicina.

Em 1978, o composto imunomodulador contendo telúrio, AS-101, foi proposto como um agente potencialmente farmacológico para o tratamento da AIDS (SREDNI et al., 1987). Ao longo dos anos, muitos estudos foram realizados, tanto *in vitro* quanto *in vivo*, e a ação deste composto foi sugerida para uma gama de aplicações terapêuticas. AS-101 foi considerado um agente quimioprotetor, radioprotetor (KALECHMAN et al., 1990; SREDNI et al., 1992), com atividade antibacteriana para *Enterobacter cloacae* (DANIEL-HOFFMANN; SREDNI; NITZAN, 2012) e capacidade para inibir IL-1 β (BRODSKY et al., 2007; HALPERT et al., 2014; LING et al., 2013). Com base em um modelo experimental para o estudo da esclerose múltiplas, AS101 foi capaz de reduzir o número de leucócitos no SNC através da inibição da atividade da integrina VLA-4 (LEE et al., 2014). Por uma ampla variedade de tumores e

linfomas expressarem VLA-4, este agente (AS101) tem grande aplicação clínica na modulação de diferentes tipos de tumores, como por exemplo no linfoma de céls B e T (DANOCH et al., 2015).

Em outro exemplo, AS- 101 foi capaz de inibir a produção de IL-10, IFN-gama, IL-2R e IL-5 (SHOHAT et al., 2005) e modular os níveis de algumas citocinas inflamatórias no intestino, por exemplo, IL-17 e IL- 1 β (HALPERT et al., 2014). Em vista de sua capacidade imunomoduladora, AS-101 foi sugerido como um candidato promissor para o tratamento de doenças auto-imune (CUNHA; GOUVEA; JULIANO, 2009; HALPERT; SREDNI, 2014) e ainda, causou redução de anticorpos anti-HLA em soro de pacientes candidatos a transplante (ISRAELI et al., 2012). No entanto, AS-101 apresentou elevada toxicidade em roedores (NYSKA et al., 1989), o que tornou sua emprego farmacológico mais cauteloso.

Recentemente, o efeito leishmanicida de compostos orgânicos de telúrio foi demonstrado (CANTALUPO LIMA et al., 2009; SALERNO PIMENTEL et al., 2012) e nanoestruturas de ouro/prata-telúrio também foram consideradas com bom potencial antimicrobiano (CHANG et al., 2014).

Compostos orgânicos, tais como o telureto de diarila, têm sido extensivamente estudados devido a sua ação antioxidante e proteção contra o estresse oxidativo (ANDERSSON et al., 1993, 1994a; BRIVIBA et al., 1998; ENGMAN et al., 1995; KANDA et al., 1999; KUMAR; ENGMAN, 2006; TIANO et al., 2000; VESSMAN et al., 1995; WIESLANDER et al., 1998).

De fato, os compostos orgânicos de Te são eficientes na proteção contra a oxidação mediada por vários pró-oxidantes, tais como o peroxinitrito (Figura 8), radicais hidroxil, superóxido e peróxido de hidrogênio (BRIVIBA et al., 1998; JACOB et al., 2000; REN et al., 2001). Em conformidade, os compostos organotelurados RT-03 e RT-04, não induziram estresse oxidativo mitocondrial e ainda exibiram um efeito protetor contra o estresse oxidativo induzido pelo t-butyl hydroperoxide e peroxidação induzida pela oxidação do Fe²⁺ (PESSOTO et al., 2007).

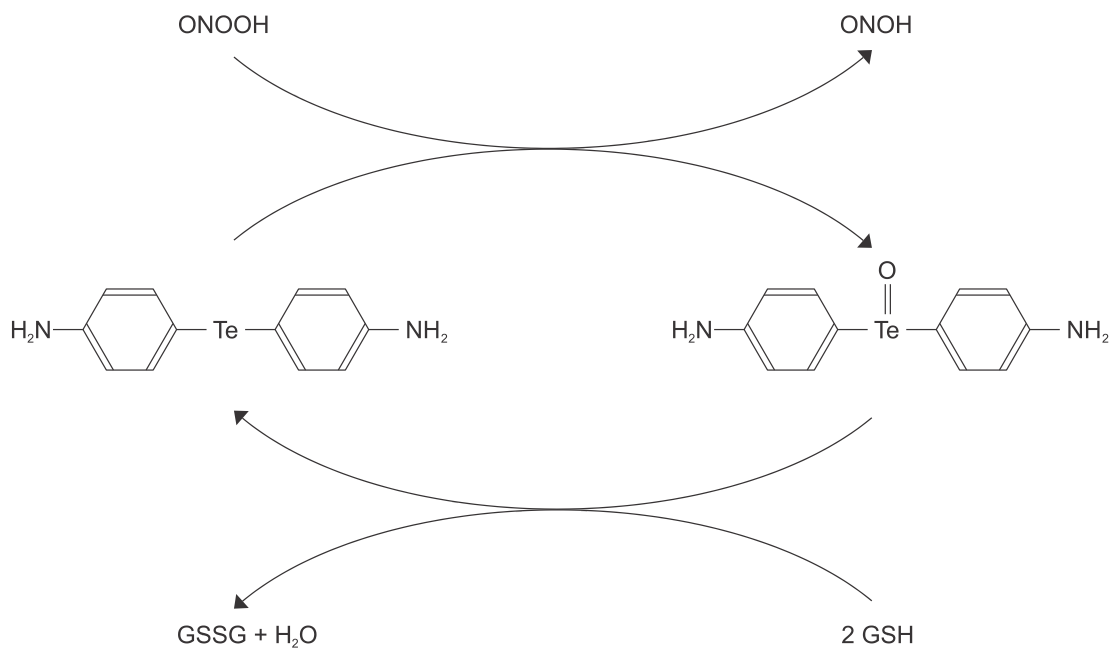


Figure 8 – Mecanismo proposto para neutralização da atividade de compostos orgânicos de telúrio (BRIVIBA et al., 1998)

Como apontado acima, a atividade da *GPx-like* de compostos orgânicos de Te é uma das propriedades e características desta classe de compostos que tem motivado estudos nesta área. Espécies reativas de oxigênio, tais como o peróxido de hidrogênio, são capazes de oxidar Teluretos para teluroxides e tellurols para diteluritos. Nessas situações, tióis muitas vezes agem como agentes redutores (KUMAR et al., 2007, 2008, 2010), transformando teluroxides a teluretos e ditelurides para tellurols (ver figuras 9 e 10) (BA et al., 2010; VESSMAN et al., 1995). Embora o mecanismo exato de catálise baseado em Te ainda não é totalmente compreendido, é provável que aconteça através de um intermediário sulfureto de telúrio (ALBERTO; NASCIMENTO; BRAGA, 2010; BA et al., 2010).

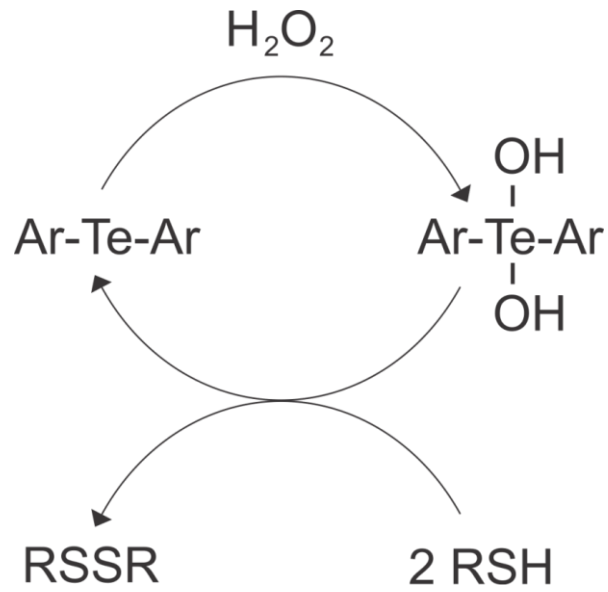


Figure 9 – Mecanismo proposto para reação tiol peroxidase em monoteluretos (ENGMAN et al., 1994)

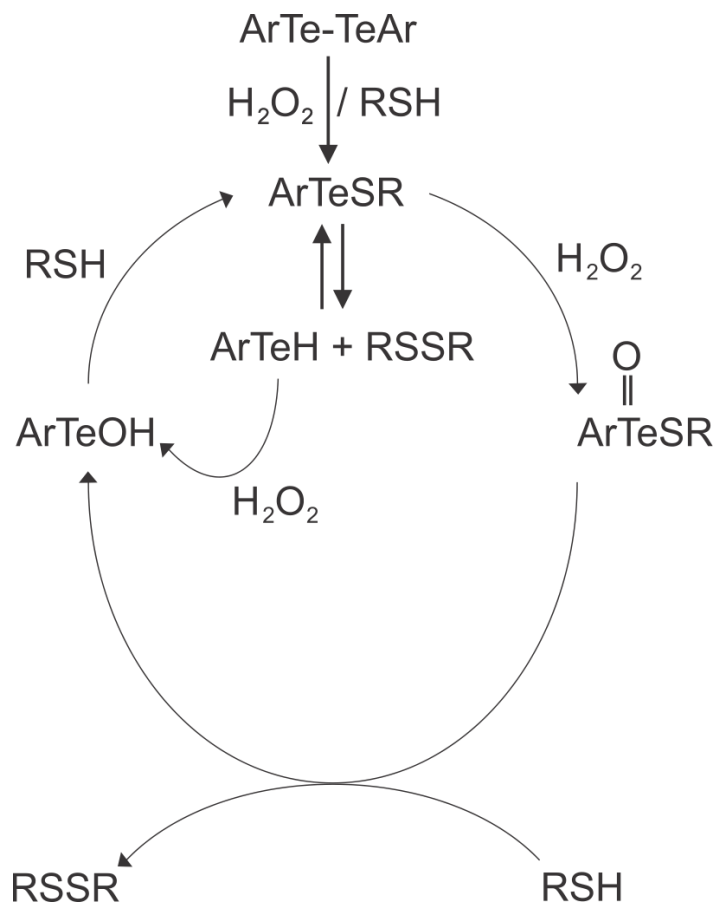


Figure 10 – Mecanismo proposto para reação tiol peroxidase em diteluretos (ENGMAN et al., 1992, 1994)

Assim, estes compostos têm atraído o interesse de muitos pesquisadores devido as suas propriedades terapêuticas mediadas através da capacidade em imitar a ação da glutathione peroxidase (GPx) (ANDERSSON et al., 1993; BRAGA et al., 2009; ENGMAN et al., 1992; KANDA et al., 1999; NOGUEIRA; ZENI; ROCHA, 2004; POON; SINGH; ENGMAN, 2013; WIESLANDER et al., 1998). O interesse em compostos de telúrio tem sido debatido na última década (BA et al., 2010; GILES et al., 2003; HALPERT; SREDNI, 2014; JAMIER; BA; JACOB, 2010; NOGUEIRA; ZENI; ROCHA, 2004), contudo, o interesse pelos efeitos antioxidantes destes compostos e/ou derivados ainda não diminuiu.

Em exemplo disso, a atividade da GPx-like foi recentemente atribuída a composto de telúrio e hidrolisado de peptídeo produzido a partir da autólise de proteínas totais obtidas a partir de *Saccharomyces cerevisiae* (ATCC 7752) cultivados na presença de telúrio inorgânico, este composto demonstrou baixa toxicidade e bom potencial antioxidante (MORYA; DONG; KIM, 2014).

Do mesmo modo, telúrio tem sido utilizado na síntese de análogos de tocoferol com a intenção de melhorar a capacidade antioxidante de compostos naturais. Os novos compostos de vitamina E exibiram maior capacidade em eliminar radicais peroxil (POON et al., 2015; SINGH; POON; ENGMAN, 2013), reduziram H₂O₂ (POON; SINGH; ENGMAN, 2013) e inibiram TrxR (ENGMAN et al., 2003). Em consequência da adição do calcogênio, a atividade antioxidantes dos novos derivados de vitamina E pode ser explicado pela sua capacidade em mimetizar a atividade da GPx (SINGH; POON; ENGMAN, 2013).

As propriedades farmacológicas dos compostos orgânicos de Te também estão relacionados com a indução de apoptose em células promielocíticas humanas (SAILER et al., 2003, 2004) através da modulação de Bcl-2 em células HL60 (ABONDANZA et al., 2008). Outra atividade biológica importante inclui a capacidade destes compostos em inibir a protease de cisteínas, catepsina V e S (PIOVAN et al., 2010, 2011), especialmente a catepsina B (CARACELLI et al., 2012). Além disso, uma variedade de compostos de Te têm sido descritos como potentes inibidores irreversíveis de catepsinas humanas B, L, S e K (CUNHA et al., 2005, 2009). Assim, estes compostos fazem parte de um grupo de potenciais agentes anti-metastáticos promissores. Na verdade, os compostos de Te foram testados de forma incipiente

como agentes terapêuticos/adjuvantes no tratamento de algumas doenças malignas, tais como mieloma múltiplo (HAYUN et al., 2009).

Além disso, tem sido sugerido que os compostos de Te podem modificar seletivamente o ambiente redox das células cancerosas, levando-as à morte celular por apoptose. No entanto, as células normais permanecem, em grande parte, não afetadas, o que tem grande importância médica, este fato é possível graças ao caráter seletivo desta toxicidade (DU et al., 2014; JAMIER; BA; JACOB, 2010).

Compostos orgânicos de Te também podem inibir o crescimento de células cancerosas através da inibição da enzima tioredoxina redutase (TrxR) (ENGMAN et al., 2000). O sistema tioredoxina (TrxR/tioredoxina) participa na redução de ribose para desoxirribose, um passo fundamental na síntese do DNA. Assim, a TrxR tem sido considerada um possível alvo para o desenvolvimento de drogas anticancerígenas. Alguns teluretos de diarila inibiram o crescimento de células cancerosas (por exemplo, MCF-7 de câncer de mama e HT-29 do câncer do cólon), e demonstraram atividade anti-tumoral contra xenotransplantes de câncer de mama humano em ratos. No entanto, a baixa solubilidade de organo-teluretos é um importante limitador para a sua utilização como agente farmacológico (ENGMAN; GUPTA, 1997). Em outro estudo, Dihydroxytelluranes inibiram citocromo C oxidase de mitocôndrias isoladas, através de irradiação, provavelmente mediado pela formação de oxigênio singleto (DETTY; GIBSON; WAGNER, 2004; DETTY et al., 1990). Assim, estes compostos de telúrio podem ser adequados para a terapia fotodinâmica de tumores (DETTY et al., 1992).

1.4.2 Uso industrial

O emprego industrial de compostos de Te é bastante amplo e, na última década principalmente, foi observado um número crescente de publicações relativas às aplicações dos teluretos. Embora a sua ocorrência seja relativamente rara no ambiente, apresenta excelentes propriedades físicas e químicas, o que torna sua aplicação na indústria cada vez maior (BUSTAMANTE; GAUSTAD, 2014a; GONCALVES et al., 2010; HOUARI et al., 2014; JOSE; ARAI; OHISHI, 2007; KAO et al., 2009; MARWEDE; RELLER, 2012; MURUGAN; OHISHI, 2004; TAYLOR, 1996) Selenium and Tellurium development Association, 2015;. As áreas com maior

demanda industrial na aplicação de Te atualmente, são a solar, a termo-elétrica e metalúrgica, como pode ser observado a seguir na tabela 3:

Tabela 3 – Aplicações e demanda industrial de Te

Área	Demanda	Aplicações
Solar	40%	<ul style="list-style-type: none"> • Associado ao cádmio (CdTe) em películas de células solares.
Termo-elétrica	30%	<ul style="list-style-type: none"> • Como componente eletrônico baseada em sua capacidade semicondutora, que funciona como uma bomba de calor.
Metalúrgica	15%	<ul style="list-style-type: none"> • Usado como um aditivo para melhorar as propriedades do aço; • Adicionado ao cobre melhorando a maleabilidade e mantendo a condutividade; • Adição ao chumbo melhora a resistência à vibração; • Usado como um aditivo em ferro fundido.
Industria da borracha	5%	<ul style="list-style-type: none"> • Vulcanização da borracha, acelerando os processos de emborrachamento;
Outras	10%	<ul style="list-style-type: none"> • Como pigmento para produzir diferentes cores em vidros e cerâmicas.

Adaptado de Selenium and Tellurium development Association, 2015.

O uso industrial de Te como um componente de ligas metálicas para melhorar as propriedades do aço, ainda esta entre suas principais aplicações. No entanto, o Te vem ganhando destaque em outras áreas, como por exemplo, na fabricação de laser infravermelho e amplificadores ópticos. Estas aplicações são de grande interesse no setor das telecomunicações, sensores químicos e na medicina. Particularmente, vidros de telureto, que têm boas propriedades ópticas e físicas (alta estabilidade térmica) são atraentes para compor lasers de fibra óptica, amplificadores e até conversores de alta frequência (CHENG et al., 2014; DAMAK et

al., 2014; JABA et al., 2000, 2009; MIGUEL et al., 2014; NARRO-GARCÍA et al., 2014; TAYLOR et al., 2002; WANG; VOGEL; SNITZER, 1994; YOUSEF; HOTZEL; RÜSSEL, 2007; ZHOU et al., 2011).

Telúrio possui ainda, outras aplicações "clássicas", por exemplo, na indústria da borracha (DE SILVA; MCWHINNIE; STUCKEY, 1986), em materiais fotográficos (ONOZUKA; ODA; TSUBOYA, 1987), como componentes de diferentes mídias graváveis, DVD, DVD-RW, DVD-RAM e blu-ray (LEE et al., 2005; LEE; MIAO; SHI, 2008; PERRIER et al., 2003).

Produtos eletrônicos portáteis são cada vez mais populares (*laptops*, telefones celulares, câmeras digitais e memória USB). Com isso, as indústrias têm feito grandes esforços para oferecer produtos cada vez mais leves e mais rápidos. Isto exige o desenvolvimento de novos materiais e memórias com maior capacidade de armazenamento. Neste contexto, as alterações na fase de RAM (PCRAM) é uma tecnologia emergente e o $\text{Ge}_2\text{Sb}_2\text{Te}_5$ é um dos principais candidatos para esta tecnologia (CHANG et al., 2011). Os benefícios da utilização $\text{Ge}_2\text{Sb}_2\text{Te}_5$ se relaciona a velocidade (LAI; LOWREY, 2001), alta resistência do ciclismo, maior retenção de dados (LAI, 2003; PIROVANO et al., 2004), a estrutura simples e fácil de aplicabilidade (PIROVANO et al., 2003; SIMPSON et al., 2010).

Atualmente, vários materiais inovadores apresentam Te em sua composição, por exemplo, o emprego de CdTe em células solares de película fina está crescendo rapidamente (LIU et al., 2015). Outro candidato promissor para a produção de células solares é o telureto de zinco (ZnTe) que tem sido intensamente estudado nas últimas décadas (CHU et al., 1992; GESSERT et al., 2009; MATIN et al., 2010; MERAD et al., 2005; SCHLESINGER et al., 2001; SPÄTH et al., 2005).

Outra aplicação emergente do Telúrio esta relacionada a preparação de nanoestruturas. Atualmente, vários nanomateriais inovadores contendo Te, por exemplo, CdTe e HgTe têm sido utilizados em pontos quânticos (AG et al., 2014; LIU; TIAN; JIA, 2014; MASHINCHIAN et al., 2014; MEI et al., 2008; PEDETTI et al., 2014; WU et al., 2008; ZENG et al., 2009).

Pontos quânticos são nanocristais semicondutores (~2-100 nm) com propriedades ópticas e elétricas excepcionais (BRUCHEZ JR. et al., 1998; MEDINTZ; MATTOUSSI; CLAPP, 2008). Uma das características mais interessantes do ponto quântico é o seu espectro de fluorescência (CHAN et al., 2002), o que os torna úteis como sondas para a detecção em sistemas biológicos (BA et al., 2010;

CARRERA; SEFEROS, 2015; GUO et al., 2014; KOIDE et al., 2012). O uso de semicondutores de CdTe ou de CdZnTe parece ser promissor para o desenvolvimento de protótipos em sistemas de imagem intra-operatórios (Hoffman et al. 1999; Mori et al. 2001; Scheiber 1996; Si et al. 2014; Takayama et al. 2000). Telureto de cádmio (CdTe), e telureto de zinco (CdZnTe) foram utilizados para construir recursos mais eficazes para determinar raios beta e gama (BARBER et al., 1996; BUTLER, 1997; EISEN; SHOR; MARDOR, 1999; FUNAKI et al., 1999; MATSUMOTO et al., 1998; SIFFERT, 1994).

Outras aplicações já foram discutidas na literatura, como o uso de pontos quânticos fluorescentes na conjugação com porções bioativas (por exemplo, anticorpos, receptores alvo) para investigar eventos biológicos específicos e estruturas celulares, tais como células neoplásicas (GAO et al., 2004; HU et al., 2010; MASHINCHIAN et al., 2014; WU et al., 2003; YONG et al., 2010), peroxissomos (COLTON et al., 2004), DNA (DUBERTRET et al., 2002), receptores de membrana celular (LIDKE et al., 2004) e proteínas (LIU et al., 2014a)

O uso extensivo de pontos quânticos (QDs) em estudos biológicos e em medicina nos últimos anos tem causado grande preocupação em relação ao potencial toxicológico destes elementos em sistemas biológicos. Neste sentido, a toxicidade hematopoiética de CdTe foi investigada e verificou-se redução da hematopoiese, como resultado dos danos causados por espécies reativas (LIU et al., 2014b). Os efeitos toxicológicos dos componentes encontrados em QDs foram observadas em diferentes modelos animais, e deve-se salientar que a espécie humana foi a mais sensível (BRUNEAU et al., 2015) .

Em acordo com estas descobertas, ratos que receberam QD-705, pela via intravenosa, apresentaram alterações na atividade da enzima glutathione peroxidase, redução significativa na atividade da superóxido dismutase, e além disso, alterações na expressão de heme oxigenase-1, 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine, interleucina-6 e TNF-alfa sugerindo estresse oxidativo, dano oxidativo ao DNA e inflamação (LIN et al., 2011).

Muitas aplicações do Te na indústria são baseadas na associação de diferentes tipos de materiais eletrônicos e nanomateriais. Com isso, surge um grande problema de saúde, uma vez que uma grande variedade de elementos tóxicos fazem parte da composição desses materiais e pesquisas direcionadas para a investigação da toxicidade ambiental e ocupacional nas indústrias são escassas

na literatura (BABULA et al., 2008; DOPP et al., 2004; GAGNE et al., 2008; LOVRIC et al., 2005). Outro fator relevante é o destino dos elementos, que é desconhecido. Neste caso, sabe-se que podem ser libertados no ambiente, sob a forma de Te elementar ou como cations mais reativos. A toxicidade elementar do Te e suas formas iônicas também têm sido pouco explorado na literatura (TAYLOR, 1996; WEN; WANG; HUANG, 2013). No ambiente, o Te pode gerar os intermediários biometilados bastante voláteis que, assim, podem ser mobilizado a partir do solo ou por organismos aquáticos, para a atmosfera (CHASTEEN; BENTLEY, 2003; DOPP et al., 2004).

O impacto ambiental é causa de grande preocupação diante das promissoras aplicações do Te e do uso de tecnologias renováveis, além disso, a necessidade de materiais, disponibilidade de recursos e os custos são fatores que também geram apreensão. Grande atenção tem sido dada à possível falta de alguns elementos cruciais na aplicação de tecnologias para geração de energia, de modo que (GRAEDEL et al., 2011) demonstrou a baixa disponibilidade de Te, que é considerado um importante metal de ligação (GRAEDEL et al., 2013).

Como pode ser visto, muitas tecnologias promissoras são baseadas em materiais que apresentam riscos no abastecimento. Com isso, é crescente a preocupação de que a restrição destes materiais possa ameaçar a segurança energética e o crescimento das tecnologias emergentes. Foi demonstrado que se a demanda continuar crescendo, a oferta destes materiais se extinguiria antes do final da década atual. Esta preocupação tem estimulado muitos esforços a fim de gerar melhorias no rendimento de tais produtos, e alternativas como maior taxa de reciclagem, foram propostas. Espera-se que estas alternativas possam minimizar o risco de escassez no abastecimento de telúrio (BUSTAMANTE; GAUSTAD, 2014b; GOE; GAUSTAD, 2014).

Outra alternativa para aumentar o fornecimento deste elemento seria intensificar sua exploração, pois sabe-se que sedimentos rochosos ricos em matéria orgânica são as principais fontes de selênio e telúrio na crosta da Terra (PARNELL et al., 2015).

1.4.3 Síntese orgânica

O primeiro composto orgânico de telúrio foi sintetizado por Friedrich Wöhler em 1840 (WÖHLER, 1840). Desde a sua descoberta, a química de compostos orgânicos de telúrio permaneceu obscura e, devido ao baixo interesse por parte dos pesquisadores, às difíceis condições de síntese destes compostos e, especialmente, pelo mau odor que estes exalavam, poucas são as publicações durante este período.

Os grupos orgânicos de telúrio podem ser facilmente introduzidos a uma grande variedade de substratos orgânicos por espécies nucleofílicas ou eletrofílicas de telúrio. A aplicação de compostos orgânicos de telúrio em síntese orgânica tornou-se atrativa principalmente devido às suas reações serem químio-, regio- e estereosseletivas (FERRARINI; DOS SANTOS; COMASSETO, 2010; NOGUEIRA; ZENI; ROCHA, 2004; RHODEN; ZENI, 2011; ZENI; FORMIGA; COMASSETO, 2000).

Só a partir de 1970, os compostos orgânicos de telúrio vêm sendo explorados por químicos orgânicos, refletindo o crescimento exponencial de artigos publicados desde então (Figura 1 e 2), principalmente relacionando seu uso extensivo em síntese orgânica (NOGUEIRA; ZENI; ROCHA, 2004; PETRAGNANI; LO, 1998; PETRAGNANI; STEFANI, 2005; PRINCIVAL; DOS SANTOS; COMASSETO, 2010; ZENI et al., 2006). Em resultado disso, vários destes compostos, com diferentes características e estruturas químicas vem sendo estudados quanto às suas propriedades fármaco-toxicológicas, incluindo o ditelureto de difenila, que será estudado neste revisão.

1.4.3.1 Ditelureto de difenila

O ditelureto de difenila (PhTe)₂ é um composto orgânico de telúrio, sólido, com peso molecular de 409,2g e altamente hidrofóbico. É amplamente utilizado como um intermediário na síntese orgânica durante um longo tempo e nos últimos 15 anos (ZENI et al., 2001), principalmente na composição de drogas contendo telúrio (MUÑIZ ÁLVAREZ; GARCÍA CALZÓN; FONSECA, 2005).

Este composto foi estudado devido a sua interessante atividade farmacológica e suas propriedades toxicológicas, com o objetivo de desenvolver novos

medicamentos organotelurados, embora esta molécula represente um risco ocupacional para os trabalhadores da indústria química (MEOTTI et al., 2003; TAYLOR, 1996).

1.4.3.1.1 Propriedades Farmacológicas

O átomo de telúrio presente em compostos orgânicos de Te é facilmente oxidado, o que faz com que essas substâncias sejam capazes de atuar como antioxidantes. Compostos orgânicos de Te, por conseguinte, são provavelmente capazes de proteger proteínas e lípidos contra o estresse oxidativo em vários sistemas (KANSKI et al., 2001).

Considerando a possibilidade de uma forte relação entre a formação de espécies reativas e o aparecimento e progressão de várias doenças, é importante investigar novos e potentes antioxidantes que possam ser utilizados na terapia clínica.

Do ponto de vista farmacológico, o Te e seus compostos possuem uma gama de propriedades importantes, que embora pouco exploradas até a data, podem servir de base para o desenvolvimento de medicamentos inovadores no futuro. Poucos organoteluretos estudados até agora são agentes claramente potentes: eles inibem proteínas e enzimas (NOGUEIRA; ZENI; ROCHA, 2004), matam vários microorganismos, incluindo *Plasmodium* (MECKLENBURG et al., 2009) e fungos (ROSSETI et al., 2011), e induzem apoptose em certas células cancerígenas (VIJ; HARDEJ, 2012).

Nos últimos anos tem havido um interesse considerável em compostos orgânicos de Te como potenciais antioxidantes em sistemas vivos contra vários agentes pró-oxidantes. Os compostos orgânicos de Te podem ser oxidados a partir do estado divalente [Te(II)] para o estado tetravalente [Te(IV)]. Esta propriedade química faz com que compostos orgânicos de Te se tornem atraentes como redutores de peróxidos, peróxido de hidrogênio e radicais peroxil. Além disso, alguns compostos de Te são capazes de mimetizar a GPx, às custas de GSH, neutralizando o peróxido de hidrogênio (ANDERSSON et al., 1994b; DE ÁVILA et al., 2006; ENGMAN et al., 1995).

Embora o átomo Te seja geralmente considerado um metalóide tóxico, compostos orgânicos de Te têm sido associados a efeitos antioxidantes em vários

modelos de estresse oxidativo (AVILA et al., 2012; JACOB et al., 2000; SIES et al., 1998), especialmente no cérebro (ÁVILA et al., 2010; DE ÁVILA et al., 2006). A atividade antioxidante dos agentes orgânicos de Te tem estimulado a investigação sobre as propriedades do (PhTe)₂, e de fato, esses efeitos estão de acordo com estudos anteriores do nosso grupo, mostrando que o (PhTe)₂ é um antioxidante eficaz contra o aumento na produção de TBARS em cérebro induzido por diferentes agentes pró-oxidantes *in vitro* (ROSSATO et al., 2002).

Mais recentemente demonstrou-se que o sulfato ferroso (Fe(II)) aumentou significativamente a produção de TBARS em homogeneizados de cérebro de rato e o (PhTe)₂ inibiu a produção de TBARS cerebral induzida por (Fe(II)) de maneira dose dependente (IBRAHIM et al., 2012). Além disso, este composto de Te, diminuiu a carbonilação de proteínas induzida por nitroprussiato de sódio e foi capaz de atuar como eliminador de radicais livres (PINTON; LUCHESE; NOGUEIRA, 2011).

Brito e cols demonstraram que o pré-tratamento de ratos machos com uma única injeção de (PhTe)₂ nas doses de 50, 100 e 150 µmol/kg, reduziu o número de animais que apresentaram convulsões (tônicas e clônicas). Este estudo demonstrou, pela primeira vez, um efeito antioxidante do (PhTe)₂ contra danos oxidativos induzidos no cérebro por 4-aminopiridina, além de um efeito anticonvulsivo. Levando em conta esses fatos e a ação anticonvulsivante do (PhTe)₂ encontrados neste trabalho, é possível presumir que por meio de sua atividade redox, este organocalcogênio pode interagir diretamente com os receptores glutamatérgicos, particularmente o receptor NMDA, modulando seu estado redox (BRITO et al., 2009).

Nosso grupo também mostrou que (PhTe)₂ foi capaz de proteger significativamente contra a peroxidação lipídica em preparação de rim induzida por (Fe (II)) (HASSAN; IBRAHIM; ROCHA, 2009). Este potencial antioxidante do (PhTe)₂ pode ser explicado, como descrito anteriormente, pelo fato de que os compostos orgânicos de Te são facilmente oxidados do estado divalente para o estado tetravalente. Esta propriedade torna-os atrativos como sequestrante de agentes oxidantes reativos e como inibidores da peroxidação lipídica em sistemas químicos e biológicos (JACOB et al., 2000).

Rosseti e cols demonstraram pela primeira vez que o (PhTe)₂ tem capacidade de inibir a proliferação de *Candida albicans*. Este estudo foi realizado sob condições de ausência de geração de EROs e mostrou o efeito de diferentes

compostos organocalcogênio, como o $(\text{PhTe})_2$ sobre o crescimento e formação de tubo germinativo de *C. albicans*. Em sequência, os resultados demonstraram que o $(\text{PhTe})_2$ produziu dano permanente nas células de *C. albicans*, e por sua vez, mostrou o seu potencial fungicida (ROSSETI et al., 2011).

De fato, a primeira atividade farmacológica atribuída aos compostos orgânicos de Te foi descrita em 1824 por Gmelin. Em 1987 Sredni e cols, demonstraram pela primeira vez a potente capacidade imunomoduladora do composto organotelurado, conhecido como, AS-101 (-telurato de amônio tricloro-dioxoetileno-O,O'), em ratos através de efeitos anti-tumorais (SREDNI et al., 1987).

Os teluretos são sugeridos como fármacos anti-tumorais e seus efeitos quimioprotetores podem ser relacionados com as suas propriedades citotóxicas e a sua capacidade em inibir enzimas importantes que são necessárias para o crescimento do tumor (CUNHA et al., 2005; ENGMAN et al., 2000).

No entanto, devido às suas características toxicológicas, o risco-benefício da utilização destes compostos não parece ter grandes retornos positivos. Como mostrado por Tiano e cols, compostos orgânicos de Te em doses baixas podem proteger danos no DNA, no entanto, em doses elevadas mostram uma alta toxicidade (TIANO et al., 2000). Além disso, como demonstrado por Jorge e cols, o $(\text{PhTe})_2$ induz rupturas dos filamentos de DNA, apoptose e necrose em células V79. Como estes resultados sugerem, o $(\text{PhTe})_2$ induz bloqueio do ciclo celular e redução da viabilidade celular que pode ser atribuída à interação com a enzima topoisomerase I (JORGE et al., 2014). Por conseguinte, o $(\text{PhTe})_2$ tem ação apoptótica e é um dos compostos de telúrio mais tóxicos testados, o qual poderia torná-lo um composto não seguro farmacologicamente.

1.4.3.1.2 Propriedades toxicológicas

O $(\text{PhTe})_2$ pode ser altamente tóxico para a saúde humana e do meio ambiente. A relevância da toxicidade ambiental e humana do $(\text{PhTe})_2$ ainda é incerta, mas a dose letal (DL_{50}) deste composto orgânico de Te ($0.65 \mu\text{mol/kg}$ para ratos e de $150 \mu\text{mol/kg}$ para camundongos com administração i.p; $0,9 \mu\text{mol/kg}$ em ratos e $>500 \mu\text{mol/Kg}$ em camundongos sob administração s.c (MEOTTI et al., 2003) é baixa quando comparado a outros contaminantes ambientais conhecidos,

como HgCl_2 , CdCl_2 e NaAsO_2 (MAITI; CHATTERJEE, 2000; STACCHIOTTI et al., 2009).

O composto orgânico de Te $(\text{PhTe})_2$, pode ser extremamente tóxico em diferentes modelos, tanto *in vivo* quanto *in vitro* (COMPARSI et al., 2012; HEIMFARTH et al., 2011, 2012a, 2012b; MACIEL et al., 2000; MORETTO et al., 2007; SCHIAR et al., 2007; STANGHERLIN; ROCHA; NOGUEIRA, 2009; STANGHERLIN et al., 2009; TAYLOR, 1996). As propriedades toxicológicas do $(\text{PhTe})_2$ foram testadas em alguns estudos, em que o composto provocou toxicidade e dano oxidativo em vários tecidos, como o cérebro, que apresentam aspecto enegrecido (Figura 11), fígado, rins e pulmões (LAMPERT; GARRO; PENTSCHEW, 1970; MEOTTI et al., 2003; NOGUEIRA et al., 2001; PINTON et al., 2011; STANGHERLIN et al., 2009), filamentos intermediários (PESSOA-PUREUR; HEIMFARTH; ROCHA, 2014), bem como distúrbios hematológicos em seres humanos (MACIEL et al., 2000; SCHIAR et al., 2009) e em ratos (BORGES et al., 2007) (Figura 12).

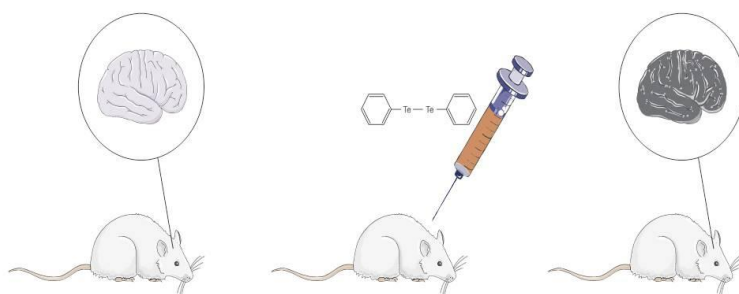


Figure 11 – O composto orgânico de Te, $(\text{PhTe})_2$, causa escurecimento do cérebro de camundongos.

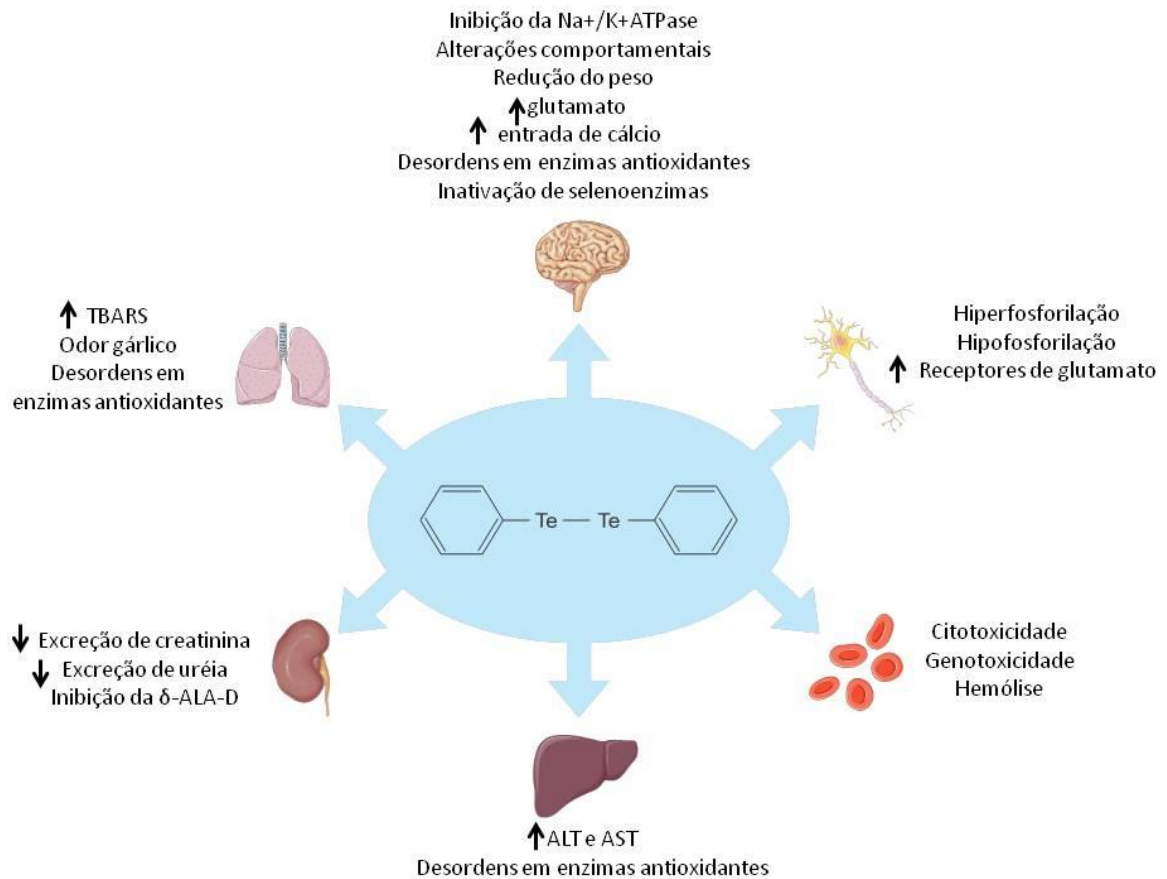


Figure 12 – As propriedades toxicológicas do $(\text{PhTe})_2$ causam distúrbios em vários tecidos, como cérebro, células hematológicas, fígado, rim e pulmões.

Esta toxicidade pode estar relacionada, principalmente, à capacidade do $(\text{PhTe})_2$ em perturbar a homeostase dos grupos tiol em proteínas redox (Figura 13), o que pode afetar uma série de enzimas importantes, uma vez que o mecanismo de oxidação de resíduos de cisteína é importante para o controle e regulação da atividade de enzimas em vários processos celulares (NOGUEIRA; ZENI; ROCHA, 2004). Demonstrou-se que o átomo de telúrio é fundamental para a oxidação catalítica de tióis de baixo peso molecular e de grupos sulfidriolo em cérebro de rato e inibiu a atividade *in vitro* da Na^+ , K^+ -ATPase (QUINES et al., 2013). Na verdade, o $(\text{PhTe})_2$ é capaz de inibir enzimas contendo tiol tais como δ -ALA-D (BARBOSA et al., 1998; MACIEL et al., 2000; MEOTTI et al., 2003; STANGHERLIN et al., 2009), Na^+ , K^+ -ATPase (BORGES; ROCHA; NOGUEIRA, 2005; STANGHERLIN; ROCHA; NOGUEIRA, 2009), lactato desidrogenase (LUGOKENSKI et al., 2011), entre outras.

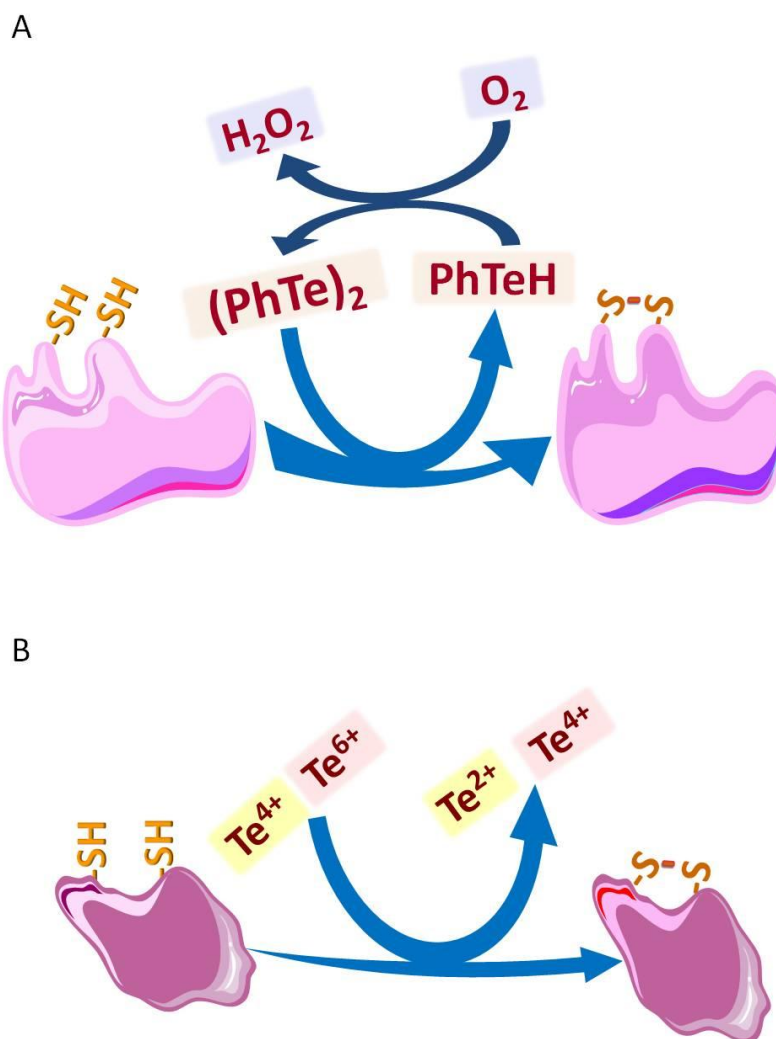


Figure 13 – Oxidação de grupos tióis de proteínas pelo ditelureto de difenila $[(\text{PhTe})_2]$ (A) ou por formas catiônicas de telúrio (Te^{4+} e Te^{6+}) (B). A oxidação dos grupos tióis pode ser catalisada porque a forma reduzida de ditelureto (teluro) pode ser facilmente oxidada formando $(\text{PhTe})_2$ por oxigênio molecular (Pureur et al, 2014).

Desta forma, o sistema nervoso parece ser um dos sistemas mais atingidos devido a lipofilicidade do $(\text{PhTe})_2$, inúmeras enzimas contendo tiol e a elevada sensibilidade deste órgão. Mas outros sistemas podem também ser comprometidos pelos efeitos deste composto de Te.

No que diz respeito a ação do $(\text{PhTe})_2$ em animais, foram relatados vários efeitos sobre sua neurotoxicidade em roedores. Deste modo, $(\text{PhTe})_2$ pode causar

desmielinização. Esta neuropatia periférica e as suas consequências induzidas por compostos orgânicos de Te são devidos à inibição de uma enzima sulfidrílica importante na biossíntese do colesterol, presente principalmente em lípidos na bainha de mielina, a esqualeno monooxigenase. Esta enzima contém grupos sulfidrílica vicinais que são oxidáveis bem como por telúrio elementar ou telúrio inorgânico e pelas formas orgânicas, dicloreto de dimetiltelúrio, cloreto de trimetiltelúrio e dimetiltelureto (GOODRUM, 1998; LADEN; PORTER, 2001; TOEWS et al., 1997).

Este composto pode também afetar a atividade de enzimas importantes no sistema nervoso central, tais como Na⁺K⁺ ATPase que é inibida por (PhTe)₂ de um modo dependente da concentração (MORETTO et al., 2007). A atividade Na⁺K⁺ATPase parece estar envolvida na toxicidade causada por (PhTe)₂, comprometendo a tarefa de reconhecimento induzido. Esta enzima está envolvida no transporte ativo de íons Na⁺ e K⁺ no sistema nervoso central necessário para manter a excitabilidade neuronal (ERECINSKA; SILVER, 1994). Neste contexto, a inibição da atividade da Na⁺K⁺ATPase, pode estar envolvida na inibição da consolidação da memória no hipocampo (WYSE et al., 2004). Alguns estudos também têm relatado que a inibição de Na⁺K⁺ATPase, pode conduzir a déficits cognitivos em doenças degenerativas, tais como a doença de Alzheimer (HATTORI et al., 1998; LEHOTSKY et al., 1999).

Além disso, (PhTe)₂ demonstrou causar: vacuolização de corpos celulares do cérebro, redução do peso cerebral, aumento dos níveis de glutamato na fenda sináptica (NOGUEIRA et al., 2001), aumento do influxo de cálcio em condições despolarizantes e hiperfosforilação da proteína do citoesqueleto no córtex do cérebro (FUNCHAL et al., 2006; MORETTO et al., 2005, 2007). A fosforilação dos filamentos intermediários pode alterar a arquitetura do citoesqueleto e levar à danos celulares (Figura 14) (PESSOA-PUREUR; HEIMFARTH; ROCHA, 2014). Há também mudanças relatadas na memória de ratos no modelo de "reconhecimento de novos objetos" (STANGHERLIN; ROCHA; NOGUEIRA, 2009).

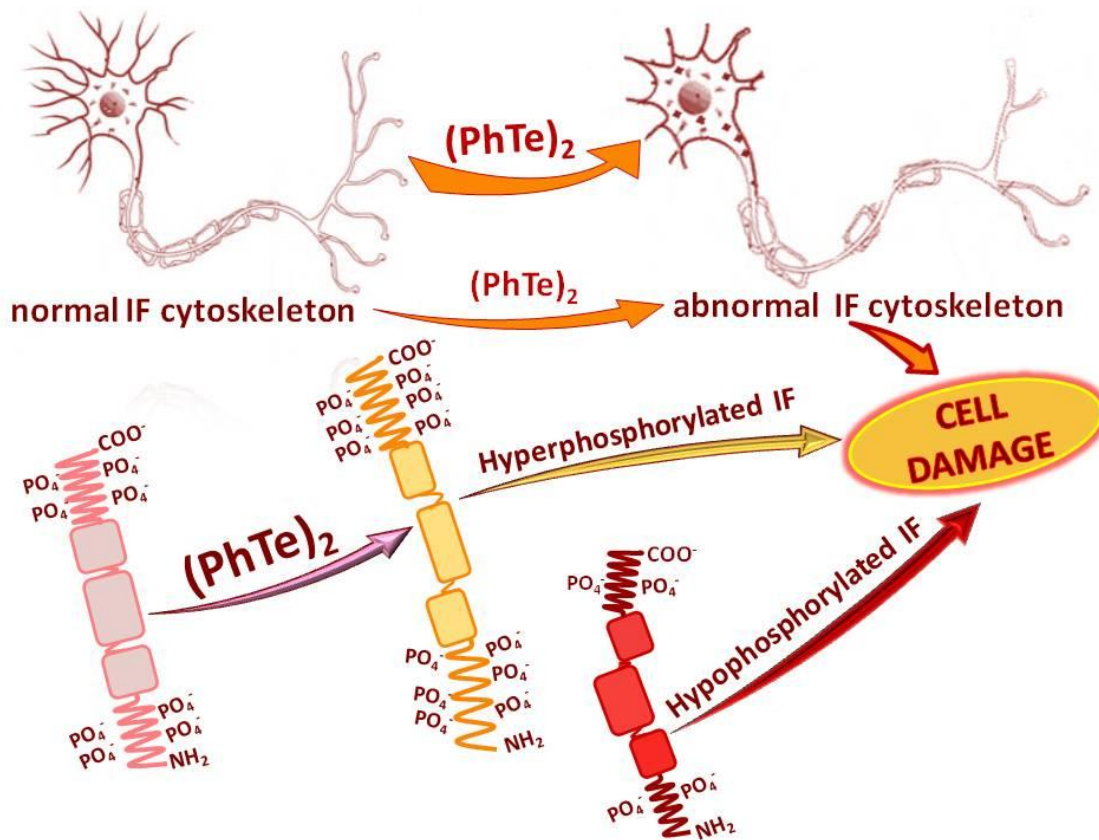


Figure 14 – Representação esquemática de fosforilação de filamentos intermediários (Pureur et al, 2014).

Além disso, o Ca^{2+} intracelular parece ter um papel central na modulação da ação do $(\text{PhTe})_2$ no cérebro de ratos. Mudanças na concentração de Ca^{2+} citoplasmático livre, constituem uma das principais vias pelas quais as informações são transferidas por células animais, de sinais extracelulares para sítios intracelulares (CLAPHAM, 1995; PUTNEY JR.; BIRD, 1993). A neurodegeneração causada por $(\text{PhTe})_2$ em ratos também foi relacionada com a inibição da Akt, caspase-3 ativada e diminuição da absorção de $[3\text{H}]$ glutamato, enfatizando um papel crítico nos níveis de Ca^{2+} neste processo (LAMPERT; GARRO; PENTSCHEW, 1970).

Além disso, tal como discutido anteriormente, o $(\text{PhTe})_2$ modifica o sistema glutamatérgico, tanto *in vitro* quanto *in vivo* (NOGUEIRA et al., 2001). Com base nestes dados, a captação de glutamato por sinaptossomas de ratos foi significativamente reduzida após exposição ao $(\text{PhTe})_2$ (STANGHERLIN; NOGUEIRA, 2014; STANGHERLIN; ROCHA; NOGUEIRA, 2009). O glutamato é o

principal neurotransmissor excitatório no cérebro dos mamíferos (COLLINGRIDGE; LESTER, 1989) e conhecido por desempenhar um papel importante na plasticidade neural das conexões sinápticas (KACZMAREK; KOSSUT; SKANGIEL-KRAMSKA, 1997), cognição, memória e aprendizagem (DAVIS; MURPHEY, 1994; LEDOUX, 1994; MAREN, 1996), além da ansiedade (PITSIKAS, 2014).

Resultados de Stangherlin e cols demonstraram que ratos tratados com $(\text{PhTe})_2$ durante o desenvolvimento pós-natal precoce eram menos ansiosos do que os ratos controle, sugerindo que esta droga induz efeitos ansiolíticos ou tendências desinibitórias (STANGHERLIN et al., 2006a). No entanto, os ratos tratados com $(\text{PhTe})_2$ parecem ser mais ansiosos do que os ratos controle, sugerindo que esta droga provavelmente pode induzir efeitos ansiogênicos (STANGHERLIN; NOGUEIRA, 2014). Curiosamente, estes resultados indicam que o possível efeito ansiogênico/ansiolítico de $(\text{PhTe})_2$ depende da idade dos animais, uma vez que o funcionamento neuronal difere consideravelmente quando comparado o cérebro maduro de um imaturo (em desenvolvimento).

O citoesqueleto cerebral também é uma importante estrutura celular que tem a sua organização e dinâmica alteradas por neurotoxinas, incluindo o $(\text{PhTe})_2$. Este composto modifica a funcionalidade do citoesqueleto cerebral causando efeitos neurotóxicos (HEIMFARTH et al., 2008).

Além do sistema nervoso, outros órgãos podem também ser afetados pelo $(\text{PhTe})_2$. Há evidências de toxicidade hepática observada pelo aumento da atividade das enzimas alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST) no soro, as mesmas tornam-se aumentadas quando há danos nos hepatócitos (MACIEL et al., 2000; MEOTTI et al., 2003). Sugere-se que a vulnerabilidade de lesão química no fígado seja relacionada com a sua proximidade anatômica com o fornecimento de sangue e trato digestivo, bem como a sua capacidade de biotransformar e concentrar xenobióticos (LUSTER et al., 2001).

Além disso, observou-se um aumento nos níveis de creatinina no soro, após exposição de animais à $0,5 \mu\text{mol/kg}$ de $(\text{PhTe})_2$ (MEOTTI et al., 2003) indicando disfunção renal.

Considerando-se que o odor semelhante ao de alho que emana da respiração é o sintoma clínico mais característico do sinal de exposição ao Te (COMPARSI et al., 2012; PINTON et al., 2011), além do mais, isso reforça a hipótese da participação dos pulmões no metabolismo de compostos orgânicos de Te. Este odor

é devido ao metabolismo de Te e a formação do composto orgânico telureto de dimetilo que é exalado (LARNER, 1995). Em outro estudo relacionado, o nosso grupo demonstrou que a exposição ao $(\text{PhTe})_2$, principalmente, nas doses de 0,6 e 0,9 $\mu\text{mol/kg}$, causou estresse oxidativo em pulmões de ratos, demonstrado pelas alterações nos níveis de TBARS, espécies reativas e defesas antioxidantes (PINTON et al., 2011).

Diante do caráter lipofílico do $(\text{PhTe})_2$, uma característica que facilita sua passagem através da barreira placentária e sua excreção pelo leite materno durante a gravidez e no período pós-natal. Desta forma, a associação das características desta molécula a elevada vulnerabilidade dos fetos durante o período inicial de desenvolvimento do cérebro, podem ser fatores decisivos para intoxicação com compostos de Te (STANGHERLIN et al., 2009).

Na verdade, esta molécula orgânica que contém telúrio tem também potencial teratogênico em fetos de ratos, causando hidrocefalia, edema e alterações nas medidas corporais dos fetos, bem como efeitos tóxicos para a mãe. Além disso, eles causam elevadas taxas de mortalidade pré e pós-natal (STANGHERLIN et al., 2005). A exposição a este composto também provoca estresse oxidativo no córtex cerebral, hipocampo e corpo estriado, através da inibição da atividade da enzima superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT) e δ -aminolevulinato desidratase (δ -ALA-D) (STANGHERLIN et al., 2006).

Em relação a atividade da δ -ALA-D, Barbosa e cols (1998) demonstraram que o $(\text{PhTe})_2$ foi capaz de inibir a atividade *in vitro* da enzima δ -ALA-D em homogeneizado de fígado de rato com uma IC_{50} de 10 μM , a qual tem no seu centro ativo, dois resíduos de cisteína que podem ser facilmente oxidados, *in vitro* e *in vivo* (BARBOSA et al., 1998; NOGUEIRA; ZENI; ROCHA, 2004). Esta inibição impede a continuação da cascata de síntese do grupo heme, importantes na hemoglobina, formação de citocromos e síntese da catalase e também leva a um acúmulo do substrato da enzima, ácido aminolevulínico, promovendo uma condição pró-oxidante (EMANUELLI et al., 2001). No modelo *in vivo*, Maciel e cols (2000) mostraram a inibição da δ -ALA-D no fígado, cérebro e rins de ratos, sob administração aguda a uma dose de 500 $\mu\text{mol/kg}$.

Outra característica importante descrita para os compostos orgânicos de Te é citotoxicidade em astrócitos do hipocampo de ratos (ROY; HARDEJ, 2011) e é capaz de afetar a fosforilação e desfosforilação de proteínas em sistemas celulares,

alterando a estrutura e organização celular (MORETTO et al., 2005). Este composto também é capaz de induzir a ativação de caspases em uma concentração de apenas 1 μM (IWASE et al., 2004).

Considerando a importância do mecanismo de toxicidade induzida por organoteluretos, nosso grupo de pesquisa analisou se leucócitos humanos expostos ao $(\text{PhTe})_2$ poderiam demonstrar efeitos citotóxicos e genotóxicos. Neste ponto de vista, foi demonstrado que o $(\text{PhTe})_2$ induz estes efeitos tóxicos, que foi expresso, respectivamente, por uma diminuição da viabilidade celular em teste de azul de Tripán e um aumento do índice de danos no ensaio cometa (CAERAN BUENO et al., 2013). Após a exposição aguda *in vivo* o $(\text{PhTe})_2$ ocorreu genotoxicidade em camundongos (MEINERZ et al., 2014), o que corrobora com os resultados publicados por outras pesquisas experimentais com bactérias, leveduras e cultura de células de mamíferos (DEGRANDI et al., 2010).

Degrandi e cols (2010) também demonstraram importante genotoxicidade, expressa por um aumento nos danos oxidativos do DNA e maior frequência de micronúcleos. Além disso, este composto também induziu aumento da hemólise *in vitro* em eritrócitos humanos (SANTOS et al., 2009). Em um estudo anterior Schiar e cols (2007) examinaram organocalcogênios potencialmente tóxicos para eritrócitos e demonstraram o efeito hemolítico de teluretos, tais como $(\text{PhTe})_2$, o que não se correlacionou positivamente com os níveis de Substâncias Reativas ao Ácido Tiobarbitúrico (TBARS) sugerindo que a Peroxidação Lipídica não está envolvida na hemólise provocada por compostos orgânicos de Te (SCHIAI et al., 2007).

Além disso, os dados do nosso laboratório mostraram pela primeira vez que um ditelureto pode inativar duas selenoenzimas cerebrais, TrxR e GPx, em camundongos (COMPARSI et al., 2012, 2014). Estes estudos fornecem evidências de que os compostos orgânicos de Te, como o $(\text{PhTe})_2$, provavelmente interagem com o grupo selenol/selenolato dessas importantes enzimas antioxidantes, causando sua inativação (Figura 15). Deste modo, estudos adicionais realizados pelo nosso grupo reforçam a hipótese de que a toxicidade de teluretos pode ser associada com a sua atividade pró-oxidante, em particular, a oxidação do tiol e grupos selenol de proteínas (COMPARSI et al., 2012; HASSAN; ROCHA, 2012; NOGUEIRA; ZENI; ROCHA, 2004).

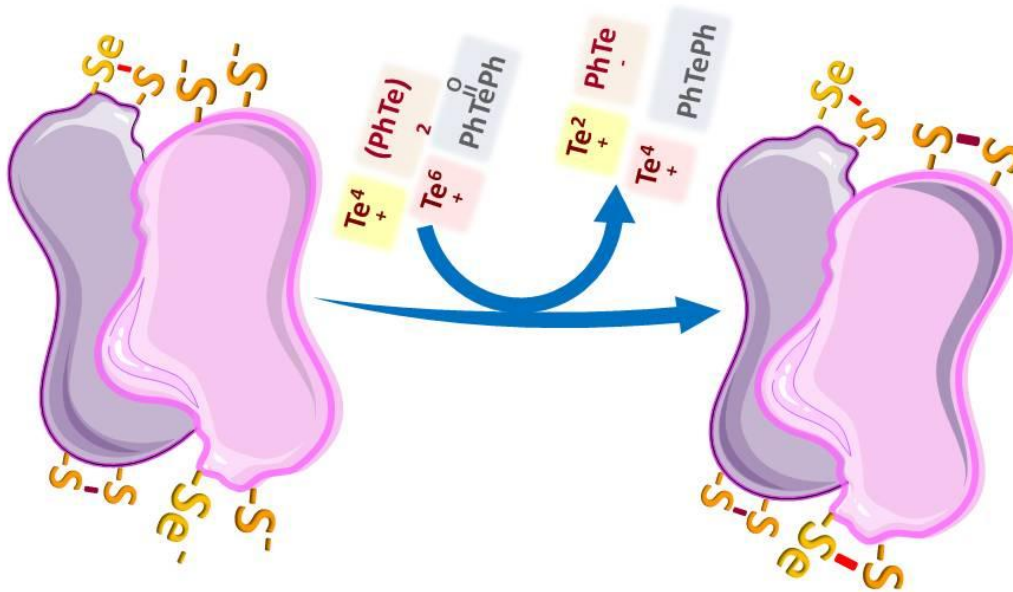


Figure 15 – Oxidação hipotética de grupos tióis e selenol da Tiorredoxina redutase (TrxR) por dímeros inorgânicos (Te^{4+} and Te^{6+}) e orgânicos (ditelureto de difenila $[(\text{PhTe})_2]$ e ditelluroxide). Diferentes formas de telúrio podem ter como alvos os dois grupos tióis ou selenol-tiol vicinais em da enzima (Pureur et al, 2014).

1.5 Defesas antioxidantes

Ao longo de sua evolução os seres vivos desenvolveram mecanismos de tolerância que lhes permitiu adaptar-se a exposição aos ERs e RLs. As defesas contra esses agentes compreendem diversos mecanismos, entre eles, os de prevenção e reparo, em que estão incluídas as defesas antioxidantes enzimáticas e não enzimáticas (HALLIWELL; GUTTERIDGE, 2007; SIES, 1997).

Fazem parte do sistema de defesa enzimático, a enzima superóxido dismutase (SOD), que possui ação na proteção contra o radical superóxido, através da formação de peróxido de hidrogênio (H_2O_2). As enzimas, glutatona peroxidase (GPx) e catalase (CAT), que são responsáveis por degradar o H_2O_2 (BAUD et al., 2004; BEYER; IMLAY; FRIDOVICH, 1991; WOOD, 2006).

A CAT é capaz de decompor o H_2O_2 à água e oxigênio (O_2) (FARBER; KYLE; COLEMAN, 1990). A GPx, por sua vez, desempenha um papel importante no metabolismo do H_2O_2 e de outros peróxidos, pois catalisa reações de doação de elétrons, no qual a glutathiona reduzida (GSH) atua como um agente redutor, formando a glutathiona oxidada (GSSG) (BRIGELIUS-FLOHÉ, 1999). A GPx atua de forma conjunta com a enzima glutathiona redutase (GR), que catalisa a redução de GSSG. Essa reação de redução demanda NADPH como coenzima (WOOD, 2006). Na reação contra os peróxidos atuam também a tioredoxina redutase (TrxR) (ARNÉR; HOLMGREN, 2000) e peroxirredoxina (Prx) (RHEE et al., 2003) (Figura 18).

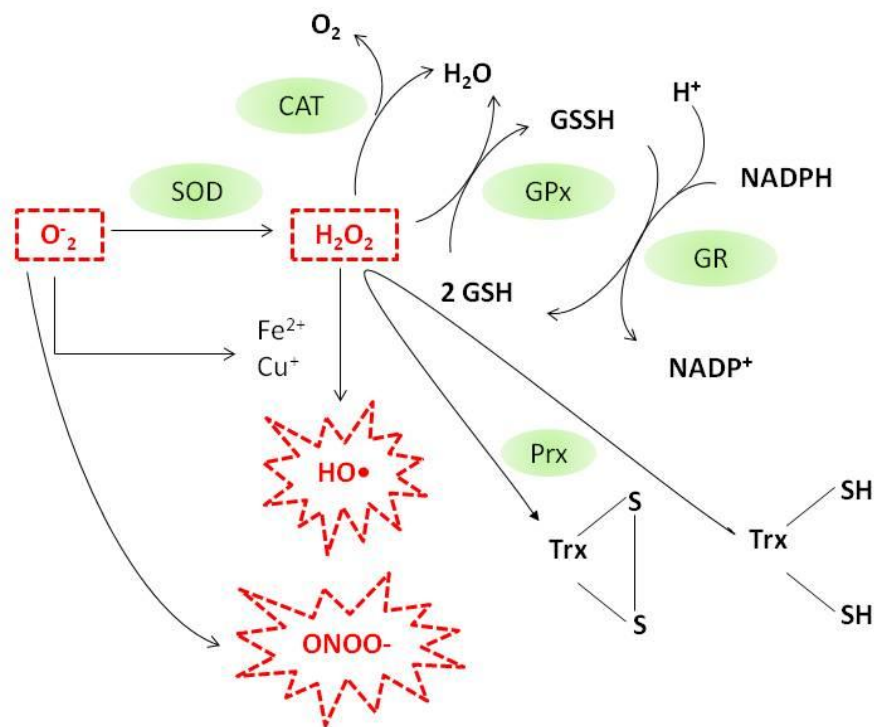


Figura 16 - Esquema de detoxificação de ROS realizada pelas enzimas antioxidantes: Superóxido Dismutase (SOD); Catalase (CAT); Glutathiona Peroxidase (GPx); Glutathiona Redutase (GR); Peroxirredoxina (Prx).

1.5.1 Selenoenzimas

As selenoproteínas apresentam papel fundamental na regulação da sinalização redox (HAWKES; ALKAN, 2010), e embora possuam atividade enzimática diferente, todas elas requerem cofatores redutores que fornecem elétrons para o seu ciclo redox.

As famílias de selenoenzimas melhor caracterizadas e mais abundantes incluem:

- Glutathione Peroxidases (GPXS), cataliza a redução de hidroperóxidos (ROOH e H_2O_2) as custas de equivalentes redutores de glutathione reduzida (GSH) (FLOHÉ; BRIGELIUS-FLOHÉ, 2006);

- Thioredoxina Redutases (TXNRDs), são dependentes de NADPH e agem na regulação redox intracelular, reduzindo thioredoxina (ARNÉR, 2009a);

- Iodotironinas deiodinases (DIOs), função importante no metabolismo dos hormônios tireoideanos (T4 e T3) (KÖHRLE, 2013).

1.5.1.1 Glutathione Peroxidase

A glutathione peroxidase foi a primeira selenoproteína identificada em mamíferos e sua atividade antioxidante se relaciona a presença de selênio (Se) em seu sítio ativo (FORSTROM; ZAKOWSKI; TAPPEL, 1978). O seu ciclo redox envolve a oxidação da selenocisteína presente em seu sítio ativo, onde o selenolato (Se^-) é oxidado a ácido selênico (Se-OH) por peróxido de hidrogênio e hidroperóxidos orgânicos e o selenolato é regenerado as custas de GSH (EPP; LADENSTEIN; WENDEL, 1983).

Das oito formas de GPx identificadas, apenas cinco apresentam selenocisteína em seu sítio ativo, que são: GPx1, citosólica, GPx2, gastrointestinal, GPx3, encontrada no plasma, GPx4, atua sobre os lípidos oxidados, hidroperóxido fosfolípido, GPx6, localizada no epitélio olfatório e nos tecidos embrionários.

Glutathione peroxidase-1 (GPx1): enzima citosólica expressa em níveis mais elevados nos eritrócitos, fígado, rins e pulmões (FLOHÉ, 1989).

Glutathione peroxidase-2 (GPx2): enzima presente predominantemente nos tecidos gastrointestinais, com distribuição mais elevada nas criptas (CHU; DOROSHOW; ESWORTHY, 1993).

Glutathione peroxidase-3 (GPx3): é a segunda selenoproteína mais abundante no plasma e também pode ser encontrada no fígado, rins, coração, pulmões, tireóide, trato gastrointestinal, e também na placenta e no sistema reprodutor masculino (SCHWAAB et al., 1998). Reage com vários substratos, incluindo H_2O_2 , hidroperóxidos de ácidos graxos e hidroperóxidos de fosfolípidios (BRIGELIUS-FLOHE et al., 1994).

Glutathione peroxidase-4 (GPx4): é distribuída em diferentes concentrações pelos tecidos do corpo humano, um importante papel é sugerido na proteção de biomembranas e do tecido cerebral (PAPP; HOLMGREN; KHANNA, 2010). Pode reduzir diretamente hidroperóxidos de colesterol e hidroperóxidos de fosfolípidios, usando elétrons de tióis protéicos, como a glutathione (IMAI; NAKAGAWA, 2003).

Glutathione peroxidase-6 (GPx6): é uma selenoproteína encontrada apenas em humanos e expressa no epitélio olfativo e nos tecidos embrionários (KRYUKOV et al., 2003), é considerada homóloga da GPx-3 e o seu papel continua desconhecido.

1.5.1.2 Tioredoxina Redutase (TrxR)

O sistema tioredoxina, envolve tioredoxina (Trx), tioredoxina redutase (TrxR) e NADPH, e é considerado um importante sistema celular, pois está envolvido em diferentes funções no organismo, como na síntese do DNA, na defesa contra o estresse oxidativo, apoptose e sinalização redox (HOLMGREN; LU, 2010).

A diversidade de funções e características gerais do sistema tioredoxina já foram revisadas anteriormente por Arne Holmgren e cols (HOLMGREN, 1985, 1989, 1995) e comentários sobre a função fisiologia do sistema (ARNÉR; HOLMGREN, 2000), interações com espécies reativas de oxigênio e compostos antioxidantes (NORDBERG; ARNÉR, 2001), papel no câncer (ARNÉR; HOLMGREN, 2006), na saúde e doença (GROMER; URIG; BECKER, 2004; LILLIG; HOLMGREN, 2007), sistemas redox em bactérias (VLAMIS-GARDIKAS, 2008), plantas (ROUHIER et al., 2008) ou levedura (HERRERO et al., 2008) também podem ser encontrados na literatura.

A atividade TrxRs em mamíferos se relaciona com muitos processos celulares, age tanto no controle redox do sítio ativo da tioredoxina, quanto reduzindo diretamente substratos. O mecanismo proposto para redução dependente

de TrxR envolve a transferência de elétrons da NADPH para FAD através do sítio ativo N-terminal de uma subunidade de ligação cisteína-selenocisteína selenil sulfeto com o sítio ativo C-terminal da subunidade oposta e, finalmente, para o substrato Trx (ZHONG; HOLMGREN, 2000).

Três selenoenzimas TrxR foram identificados em maníferos:

- **Tioredoxina redutase 1:** é um oxidoreductase predominantemente citosólica (ARNÉR, 2009b), envolvida na regulação redox celular (SÖDERBERG; SAHAF; ROSÉN, 2000), síntese de DNA (SPYROU; HOLMGREN, 1996), e é capaz de induzir a apoptose se o resíduo de Se da enzima for comprometido ou bloqueado, por um agente quimioterapêutico, por exemplo (ANESTÅL; ARNÉR, 2003).

- **Tioredoxina redutase 2:** localização mitocondrial com níveis mais elevados no tecido prostático, testicular, hepático, uterino e intestinal (na porção do intestino delgado) (MIRANDA-VIZUETE; DAMDIMOPOULOS; SPYROU, 2000).

- **Tioredoxina redutase da glutathione:** reduz glutathione, mas suas funções fisiológicas específicas ainda permanecem desconhecidas (SUN et al., 2001).

O sítio ativo dissulfeto presente na forma oxidada da Trx precisa ser reduzido a um ditiol para que a Trx possa exercer suas funções. Esta redução é catalisada pela tioredoxina redutase (TrxR) que utiliza NADPH como agente redutor. As diferentes funções de Trx são, assim, inteiramente dependentes da atividade de TrxR (LU; HOLMGREN, 2014). Trx fornece elétrons para ribonucleotideo redutase, que é uma enzima essencial para a síntese de DNA, pois catalisa a conversão de ribonucleotideo para desoxirribonucleotideo. Trx também pode reduzir a metionina sulfóxido redutase e tioredoxina peroxidase (peroxiredoxina) e, assim, está envolvida na restauração redox de proteínas da metionina sulfóxido oxidada e sinalização redox via peróxido de hidrogênio (ARNÉR; HOLMGREN, 2000) (HOLMGREN, 1989). Além disso, o sistema de Trx participa em muitas vias de sinalização celular, controlando a atividade de fatores de transcrição que contêm cisteínas em seus sítios de ligação, tais como NF- κ B, AP-1 e p53 (LILLIG; HOLMGREN, 2007).

Diante disso, a TrxR é considerada essencial para a sobrevivência da célula, e por isso é um alvo importante de muitas drogas farmacêuticas, tais como agentes anti-cancerígenos e anti-reumáticos (RALSTON; RAYMOND, 2010).

1.5.1.3 Outras selenoenzimas

Iodotironina deiodinases: envolvida na regulação de funções metabólicas, como o crescimento, desenvolvimento, termogênese e taxa metabólica basal e classificada em três tipos (KÖHRLE, 2000). A primeira identificada foi a Desiodase do tipo I (DIO 1) (BEHNE et al., 1990) que é uma proteína encontrada principalmente no fígado, rins, tiróide e tecido gorduroso marrom e desempenha função importante no metabolismo dos hormônios tireoideanos, convertendo T4 inativo em uma forma ativa, 3,3-5'triiodothyronine (T3), catalisando a remoção de um iodo da molécula de T4 (BEHNE et al., 1990; KOENIG, 2005; KÖHRLE, 1999). A Desiodase do tipo II (DIO 2) é abundante no sistema nervoso central sistema, tiróide e músculos esqueléticos, possui função reguladora importante no cérebro e sistema nervoso central e também ativam hormônios da tiróide. Ambas, DIO1 e DIO2, podem converter T3 reversa em 3,3 'diiodothyronine (KUIPER et al., 2005). Deiodinase III (DIO 3) está localizada na placenta, útero, feto e sistema nervoso central (SALVATORE et al., 1995), participa na desativação dos hormônios tireoidianos (T3 converte hormônio da tireóide para inativo rT3 catalisando a remoção do iodo T3). Além disso, esta enzima pode também converter T4 em T3 reversa e também T3 em 3,3'-diiodothyronine (KUIPER et al., 2005).

Selenofosfo sintetase 2 (SPS2) é uma enzima envolvida na biosíntese de selenoproteínas (REEVES; HOFFMANN, 2009), catalisa a ativação de seleneto através da transferência de adenosina 5'-trifosfato (ATP) para gerar selenofosfato, o doador essencial de Se para a formação de selenocisteína (Sec) e sintetiza o SePO₄²⁻ precursor necessário na síntese de novas selenoproteínas (ROMAN; JITARU; BARBANTE, 2014).

Redutase R-sulfóxido de metionina (MsrB1, também conhecido como SelR ou SelX) é uma selenoproteína que contém selenocisteína no lugar do resíduo de cisteína normalmente presentes em outros MsrBs. MsrB1 está presente no citosol e núcleo das células e apresenta grande atividade catalítica devido à presença de selenocisteína em seu sítio ativo (LEE et al., 2009). Sua expressão é estimulada por estresse oxidativo, e também possui ação no controle do envelhecimento e distúrbios neurológicos (RALSTON; RAYMOND, 2010).

1.5.1.4 Inibição das selenoenzimas glutathiona peroxidase e tioredoxina redutase pelo telúrio

Pouco se sabe sobre as interações químicas entre o Te e moléculas contendo selênio no organismo. De acordo com Gaberg e cols (1999), o telúrio interage com selenoproteínas, particularmente com a GPx, e é responsável pela inibição da capacidade desta enzima em reduzir peróxido de hidrogênio. Este mecanismo tem sido fortemente associado as propriedades tóxicas do telúrio em sistemas biológicos (GARBERG et al., 1999).

Neste sentido, o organocalcogênio, 3-butyl-1-phenyl-2-(fenilteluro)oct-en-1-one, foi capaz de reduzir a atividade da GPx *in vitro* em soro humano (CARVALHO et al., 2009) e *in vivo* em córtex de rato nas concentrações de 1, 10 e 30 μM (PENZ et al., 2009) indicando que este composto é potencialmente tóxico.

Em acordo com os estudos citados anteriormente (COMPARSI et al., 2012, 2014), demonstraram em estudo *in vivo* que o ditelureto de difenila tem capacidade de inibir as selenoenzimas, TrxR e GPx, em cérebro de camundongos. (KAUR et al., 2003), relatam que o tellurite de sódio também reduziu a atividade da GPx em cérebro, cerebelo e tronco encefálico de ratos. Em outro estudo realizado por (MEINERZ et al., 2013), o composto de orgânico telúrio (S)-dimetil 2-(3-(phenyltellanyl) propanamida) succinato, também causou toxicidade e diminuiu a atividade de TrxR cerebral em camundongos. Por outro lado, estudos experimentais tem demonstrado que a inibição de selenoenzimas, como a Tioeredoxina redutase, são mecanismos atraentes para o desenvolvimento de drogas anti-tumorais (ENGMAN et al., 1997).

Neste sentido, Engman e cols já demonstraram a capacidade de compostos orgânicos de telúrio em inibir o crescimento de células tumorais mamárias (MCF-7), e de adenocarcinoma colorretal (HT-29) (ENGMAN et al., 1997, 2000, 2003, 2006; MCNAUGHTON et al., 2004), além disso, a inibição da TrxR/Trx e do crescimento das células tumorais foi obtido em concentrações na faixa de micromolar (ENGMAN et al., 2003; MCNAUGHTON et al., 2004).

Também, (LIN et al., 2013) descrevem que o composto, 6-(4-N, N-dimethylaminophenyltelluro) -6-desoxi- β -ciclodextrina (DTCD), um telureto orgânico derivado de ciclodextrina, tem sido caracterizado como um excelente inibidor da TrxR, e capaz de sensibilizar células tumorais ovárianas resistentes a apoptose.

Com isso os resultados encontrados por Engman e cols e Lin e cols sugerem que o sistema de inibição da TrxR pode desempenhar um papel crucial na apoptose de células tumorais e estes autores discutem a possibilidade de que estes compostos possam ser estratégias promissora no tratamento de tumores.

1.5.2 Defesas não-enzimáticas

Os antioxidantes não-enzimáticas são representados pelo ácido ascórbico (vitamina C), α -tocoferol (vitamina E), glutathione (GSH), carotenóides, flavonóides, e outros antioxidantes. Entre os antioxidantes não enzimáticos podemos destacar alguns, como por exemplo, a glutathione (GSH) que é um triptídeo de ácido α -glutâmico, cisteína e glicina. A forma oxidada da glutathione GSSG é, dissulfureto de glutathione. A glutathione é altamente abundante no citosol (1-11 mM), núcleo (3-15 mM), e mitocôndrias (5-11 mM) e é o principal antioxidante solúvel encontrado nestes compartimentos celulares (NOCTOR et al., 2011; VALKO et al., 2007).

No núcleo, a GSH é responsável por manter o estado redox de proteínas sulfidrílicas que estão envolvidas na expressão e reparo do DNA. A glutathione (GSH) desempenha um papel importante em uma grande variedade de processos celulares, incluindo a diferenciação celular, proliferação e apoptose (CACCIATORE et al., 2010; VALKO et al., 2007)

Além disso, os níveis de glutathione oxidada (GSSG) acumulados no interior das células, que podem ser estimados através da proporção de GSH/GSSG, refletem o estresse oxidativo de um organismo (FRANCO; CIDLOWSKI, 2012; JONES et al., 2000; NOGUEIRA; ZENI; ROCHA, 2004). Alterações nas concentrações de GSH apresentam implicações em diversas etiologias e/ou progressão de um número de doenças humanas, incluindo câncer, doenças do envelhecimento, fibrose cística, e doenças cardiovasculares, inflamatórias, imunológicas, metabólicas e doenças neurodegenerativas (BALLATORI et al., 2009; FRANCO et al., 2007; LU, 2009, 2013).

As principais funções de proteção de glutathione envolvem os seguintes fatores (MASELLA et al., 2005; MEYER, 2008; PASTORE et al., 2003):

- age como um co-factor de vários enzimas desintoxicantes contra estresse oxidativo, por exemplo, glutathione peroxidase (GPx), glutathione transferase e outras;

- participa como aminoácido de transporte através da membrana plasmática;
- capacidade em eliminar radical hidroxila e oxigênio singleto diretamente, remoção de peróxido de hidrogênio e peróxidos lipídicos pela ação catalítica da glutationala peroxidase;
- regenera os antioxidantes, vitaminas C e E, de volta a sua forma ativa.

Podemos dizer então, que manter concentrações elevadas de GSH pode assegurar maior proteção contra o dano oxidativo, através de uma via não enzimática (HALLIWELL, 2006; HALLIWELL et al., 1995). Visto que os antioxidantes possuem importante função na prevenção e neutralização do dano oxidativo, o uso destas substâncias na prevenção ou tratamento de doenças e intoxicações em que o estresse oxidativo esteja envolvido parece ser uma alternativa viável na tentativa de minimizar ou reverter os danos. Neste contexto, uma das substâncias que apresenta tais propriedades é a N-acetilcisteína.

1.5.2.1 N-acetilcisteína

A N-acetilcisteína (também conhecida como N-acetil cisteína, N-acetil-L-cisteína ou NAC) é um precursor acetilado do aminoácido L-cisteína que ocorre naturalmente (GILLISSEN; NOWAK, 1998). A N-acetilcisteína apresentou grande aplicação na prática clínica por muitas décadas, é útil como um agente mucolítico para o tratamento de bronquite crônica e outras doenças pulmonares que apresentam produção excessiva de muco (HOLDINESS, 1991).

É também utilizada na terapia de diversas outras desordens, como um antídoto na intoxicação por paracetamol (acetaminofeno), cardiotoxicidade induzida por doxorubicina, isquemia-reperfusão cardíaca, toxicidade induzida pela quimioterapia, HIV/AIDS, na toxicidade por metais pesados, distúrbios psiquiátricos, entre outros (BERK et al., 2013; DEAN; GIORLANDO; BERK, 2011; FLANAGAN; MEREDITH, 1991; FLORA, 2011; HOLDINESS, 1991; LARSON, 2007; NAKAMURA; MASUTANI; YODOI, 2002; NG et al., 2008; ROEDERER et al., 1993; SAMUNI et al., 2013).

Disponível farmacologicamente pelas vias intravenosa, oral e inalatória, apresenta toxicidade relativamente baixa e efeitos adversos leves, como náuseas, vômito, prurido e taquicardia. A meia-vida de NAC após uma única administração intravenosa é de 5,6 h, quando 30% da droga é eliminada por excreção renal

(ATKURI et al., 2007; HOLDINESS, 1991).

A baixa biodisponibilidade de NAC (HOLDINESS, 1991) pode ser relacionada a dois fatores principais, a N-desacetilação na mucosa intestinal e ao metabolismo hepático (SAMUNI et al., 2013). O plasma é um meio bastante pró-oxidante e, portanto, reações redox de troca entre NAC, cistina e cisteína resultam na produção de cisteína (WHILLIER et al., 2009). A cisteína, por sua vez, pode atravessar a membrana das células epiteliais e sustentar a síntese de glutathiona (GSH), que é o tiol de baixo peso molecular mais abundante no organismo e um importante antioxidante envolvido em inúmeros processos fisiológicos (AOYAMA; NAKAKI, 2013; ESTRELA; ORTEGA; OBRADOR, 2006; FRANCO et al., 2007; WU et al., 2004).

Além de ser um composto doador de cisteína e que atua como um precursor na síntese de GSH celular, a NAC, também apresenta atividade quelante com metais pesados (KELLY, 1998), capacidade de reduzir ligações dissulfureto em proteínas (SAMUNI et al., 2013) e limpar radicais livres (MUNIROH et al., 2015), estas características permitem sua utilização como agente antioxidante em condições de estresse oxidativo (LI et al., 2015; RODRIGUES et al., 2015).

A NAC tem o potencial de interagir diretamente com oxidantes, tais como H_2O_2 e óxido nítrico (ARUOMA et al., 1989; GILLISSEN et al., 1997; XUE et al., 2011) (ARUOMA et al., 1989; GILLISSEN et al., 1997). Na reação com H_2O_2 , por exemplo, duas moléculas de NAC são oxidadas formando uma ligação dissulfeto (Figura 19).

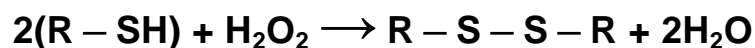


Figura 17 - Reação entre a NAC e o H_2O_2 , nesta reação o grupamento SH de duas moléculas de NAC são oxidadas para formar uma ligação dissulfureto (R = resíduo).

Embora, a utilização da NAC como agente antioxidante seja tradicional e com efeitos benéficos comprovados em diversas condições clínicas e modelos experimentais, esta terapia apresenta algumas limitações e por isso requer certos

cuidados. Neste sentido, alguns estudos já demonstraram que a NAC aumenta a geração de radical hidroxila (SPRONG et al., 1998), pode causar oxidação de proteína (OZGUR et al., 2015) e dano hepático após administração de etanol (WANG et al., 2006). Além disso, a co-administração de moléculas tiólicas de baixo peso molecular (Cys, homocisteína e NAC) com o mercúrio aumentaram a concentração do metal no tecido renal, sugerindo que o complexo tiol-mercúrio seria mais facilmente transportado pelos túbulos renais do que o metal somente (ZALUPS, 1998).

As vias de ação da NAC descritas até o momento, explicam apenas parcialmente os efeitos biológicos divergentes atribuídos a esta molécula, mais estudos são necessários para determinar claramente sua capacidade em interagir nos sistemas biológicos.

OBJETIVOS

Objetivo geral

Este trabalho visa avaliar a toxicidade da exposição *in vivo* ao (PhTe)₂ a partir de biomarcadores de estresse oxidativo e parâmetros comportamentais em camundongos adultos e o possível efeito protetor da N-acetilcisteína (NAC).

Objetivos específicos

- (1) Determinar os efeitos do (PhTe)₂ sobre a atividade das selenoenzimas, GPx e Trx R, como marcadores de estresse oxidativo;
- (2) Estudar a toxicidade induzida pelo (PhTe)₂ e o possível efeito protetor da N-acetilcisteína (NAC) sobre a atividade das enzimas antioxidantes, catalase e glutathione redutase;
- (3) Investigar a toxicidade induzida pelo (PhTe)₂ e o possível efeito protetor da N-acetilcisteína (NAC) sobre os parâmetros comportamentais locomotores, de coordenação e de sustentação em camundongos adultos.
- (4) Revisar através da literatura a ocorrência, biotransformação no ambiente, principais aplicações e tipos de interações biológicas do telúrio;

2. ARTIGO CIENTÍFICO

Os resultados que fazem parte desta tese estão apresentados sob a forma de artigo científico. Os itens Materiais e Métodos, Resultados, Discussão dos Resultados e Referências Bibliográficas, encontram-se no próprio artigo.

O **ARTIGO** está disposto na forma em que foi publicado na Revista Toxicology Mechanisms and Methods.

2.1 Artigo

N-ACETILCISTEÍNA NÃO PROTEGE DOS EFEITOS TOXICOLÓGICOS COMPORTAMENTAIS E BIOQUÍMICOS APÓS EXPOSIÇÃO AGUDA AO DITELURETO DE DIFENILA

N-acetylcysteine does not protect behavioral and biochemical toxicological effect
after acute exposure of diphenyl ditelluride

Comparsi, Bruna; Meinerz, Daiane F; Dalla Corte, Cristiane L; Prestes, Alessandro
S¹; Stefanello, Sílvio T; Santos, Danúbia B; Farina, Marcelo; Dafre, Alcir L; Posser,
Thaís; Franco, Jeferson L; Rocha, João B T

Toxicol Mech Methods, 2014; 24(8): 529–535

RESEARCH ARTICLE

***N*-acetylcysteine does not protect behavioral and biochemical toxicological effect after acute exposure of diphenyl ditelluride**

Bruna Comparsi¹, Daiane F. Meinerz¹, Cristiane L. Dalla Corte¹, Alessandro S. Prestes¹, Sílvio T. Stefanello¹, Danúbia B. Santos², Diego De Souza¹, Marcelo Farina², Alcir L. Dafre², Thaís Posser³, Jeferson L. Franco³, and João B. T. Rocha¹

¹Departamento de Bioquímica e Biologia Molecular, Centro de Ciências Naturais e Exatas, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS, Brazil, ²Departamento de Bioquímica, Centro de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC, Brazil, and ³Campus São Gabriel, Universidade Federal do Pampa, São Gabriel, RS, Brazil

Abstract

Diphenyl ditelluride (PhTe)₂ is a versatile molecule used in the organic synthesis and it is a potential prototype for the development of novel biologically active molecules. The mechanism(s) involved in (PhTe)₂ toxicity is(are) elusive, but thiol oxidation of critical proteins are important targets. Consequently, the possible remedy of its toxicity by thiol-containing compounds is of experimental and clinical interest. The present study aimed to investigate putative mechanisms underlying the toxicity of (PhTe)₂ *in vivo*. We assessed behavioral and oxidative stress parameters in mice, including the modulation of antioxidant enzymatic defense systems. In order to mitigate such toxicity, *N*-acetylcysteine (NAC) was administered before (3 d) and simultaneously with (PhTe)₂ (7 d). Mice were separated into six groups receiving daily injections of (1) TFK (2.5 ml/kg, intraperitoneally (i.p.)) plus canola oil (10 ml/kg, subcutaneously (s.c.)), (2) NAC (100 mg/kg, i.p.) plus canola oil s.c., (3) TFK i.p. plus (PhTe)₂ (10 μmol/kg, s.c.), (4) TFK i.p. plus (PhTe)₂ (50 μmol/kg, s.c.), (5) NAC plus (PhTe)₂ (10 μmol/kg, s.c.), and (6) NAC plus (PhTe)₂ (50 μmol/kg, s.c.). (PhTe)₂ treatment started on the fourth day of treatment with NAC. Results demonstrated that (PhTe)₂ induced behavioral alterations and inhibited important selenoenzymes (thioredoxin reductase and glutathione peroxidase). Treatments produced no or minor effects on the activities of antioxidant enzymes catalase and glutathione reductase. Contrary to expected, NAC co-administration did not protect against the deleterious effects of (PhTe)₂. Other low-molecular-thiol containing molecules should be investigated to determine whether or not they can be effective against ditellurides.

Introduction

Tellurium (Te) is a metalloid, belonging to a group of elements referred as chalcogens and exists in four main forms in the environment: elemental (Te⁰) and three ionic forms, i.e. telluride (Te²⁻), tellurite (TeO₃²⁻), and tellurate (TeO₄²⁻). Small concentrations of organic forms, such as dimethyl telluride (CH₃TeCH₃) and dimethyl ditelluride (CH₃TeTeCH₃), can also be found in the environment. These methylated and volatile tellurides are derived from the metabolism of inorganic tellurium by living cells (Chasteen et al., 2009). However, little is known about the exact molecular targets of tellurium toxicity.

The industrial use of tellurium is increasing, for instance, in the composition of quantum dots (QD) in thermoelectric

Keywords

Glutathione peroxidase, organotellurium compounds, oxidative stress, thioredoxin reductase, toxicity

History

Received 27 January 2014
Revised 19 April 2014
Accepted 27 April 2014
Published online 9 September 2014

materials and in digital versatile disk-random access memory (DVD-RAM), and DVD-recordable disks (DVD-RW) (Hardman, 2006; Klaine et al., 2008; Ogra, 2009). Consequently, the risk of occupational and environmental exposure to these substances containing tellurium is raising, but data about their toxicity are scarce in the literature and its fate in the environment and metabolism in different organisms are poorly understood.

Tellurium was used medicinally in the treatment of syphilis and leprosy in the early 1930s (Frazer, 1930), but the organic and inorganic derivatives of tellurium have a reputation for being toxic to humans. Such concerns may have led the pharmacy industry to desist from considering tellurium compounds for drug development. However, the pharmacological and therapeutic use of tellurium-containing molecules is still debatable (Avila et al., 2012; Cunha et al., 2009; De Avila et al., 2006; Jamier et al., 2010; Salerno et al., 2012).

Although the tellurium atom is generally regarded as a toxic metalloid, it has nevertheless been proposed to have

Address for correspondence: João Batista Teixeira da Rocha, Departamento de Química, Centro de Ciências Naturais e Exatas, Universidade Federal de Santa Maria, 97105-900 Santa Maria, RS, Brasil. Tel: +55 55 3220 8140. Fax: +55 55 3220 8978. E-mail: jbtrocha@yahoo.com.br

potential pharmacological role in some biological systems. For instance, organotellurium compounds have been probed as redox chemotherapeutics and may be used as an adjuvant for cancer treatments (Doering et al., 2012; Hayun et al., 2009; Jamier et al., 2010). As a result of their interesting redox properties, their capacity to inhibit both human and malaria parasite thioredoxin reductase, they have been proposed as an anti-malarial (McMillan et al., 2009; Mecklenburg et al., 2009) and anti-cancer (Engman et al., 2003a,b; McNaughton et al., 2004) agent.

Thioredoxins are a family of small proteins that catalyze thiol-disulfide oxidoreductions by using redox-active cysteine and selenocysteine residues in their active site (Holmgren, 1968; Holmgren & Lu, 2010). Thioredoxin (Trx) is the major disulfide reductase with a large number of functions in cells. These involve DNA synthesis via ribonucleotide reductase, reduction of methionine sulfoxide reductase, and particularly defense against oxidative stress by providing the electrons to peroxiredoxins (Prxs) (Du et al., 2013).

On one hand, the organic compound of tellurium, diphenyl ditelluride (PhTe)₂, has been appointed to possess very interesting biological activities, such as anticonvulsant (Brito et al., 2009) and antioxidant properties (Ávila et al., 2011), and neuroprotective activities (Ávila et al., 2010; Souza et al., 2010). On the other hand, administration of high doses of (PhTe)₂ was reported to be toxic to mice (Maciel et al., 2000; Meotti et al., 2003) and rats (Meotti et al., 2003). Accordingly, (PhTe)₂ can cause cytotoxicity and malformations in the brain of rat and chicken embryos (Caeran et al., 2013; Prauchner et al., 2013; Stangherlin et al., 2005). (PhTe)₂ can also disrupt the phosphorylation/dephosphorylation of the intermediate filament from neuronal cytoskeleton of rats both after *in vivo* and *in vitro* exposures (Heimfarth et al., 2008, 2011, 2012a–c, 2013; Moretto et al., 2005a,b). Furthermore, (PhTe)₂ and related tellurium containing molecules have been reported as inhibitors of thiol-containing enzymes, such as aminolevulinic dehydratase (ALA-D) (Rocha et al., 2012), Na⁺/K⁺-ATPase (Borges et al., 2005; Quines et al., 2013), cathepsin B (Cunha et al., 2005), and squalene monooxygenase (Laden & Porter, 2001). Recently, we have demonstrated that (PhTe)₂ inhibited the activity of the antioxidant enzyme TrxR in brain (Comparsi et al., 2012) suggesting a possible involvement of oxidative stress in brain injury caused by (PhTe)₂ or, alternatively, the targeting of selenoenzymes by (PhTe)₂. Altogether, these findings highlight the complexity of the actions of this organocalcogen and indicate that the brain is an important target for its toxic effects.

Antioxidant supplementation has been studied extensively as a method to counter disease-associated oxidative stress. In addition, NAC also has been used in the clinic to treat a variety of conditions including drug toxicity (acetaminophen toxicity; Prescott, 2005). Interestingly in a recent study, instead of protecting, NAC potentiated the toxic effects of telluroamino acid derivative (Meinerz et al., 2013), those authors suggested that the exacerbation of toxicity by NAC may be associated with the formation of intermediate(s) with higher toxicity ((PhTe)₂ – that was used in this present study) or generating a more toxic inorganic form (Te (IV)). Then, additional studies are necessary to determine the precise

mechanisms of tellurium compounds' toxicity and its interaction with NAC. The elucidation of such mechanisms would contribute to understanding the events mediating the therapeutic and toxic effects of tellurium compounds.

In order to elucidate the mechanisms mediating the biological effects of (PhTe)₂, the present study aimed to investigate putative mechanisms underlying the toxicity of (PhTe)₂ *in vivo*. We assessed behavioral and oxidative stress parameters in mice, including the modulation of antioxidant enzymatic defense systems. We also evaluated the potential protective effect of *N*-acetylcysteine (NAC), a thiol-containing antioxidant that is largely being used to mitigate the effects of oxidative stress triggered by different pro-oxidants (Flora et al., 2004) due to its ability to stimulate glutathione (GSH) synthesis.

Methods

Chemicals

The (PhTe)₂ was synthesized by the method previously described (Petragani, 1994). This drug was dissolved in canola oil, which was obtained from a standard commercial supplier. All other chemicals were of analytical grade and obtained from standard commercial suppliers.

Animals

Swiss adult male mice (45-d old), weighing 30–40 g, were used in the experiments. All mice were obtained from and maintained in the animal facilities of UFSM. Mice (5 per group) were kept in separate cages on 12-h light/dark cycle, controlled temperature (22 ± 3 °C), and *ad libitum* access to food and water. The animals were used according to the guidelines of the institutional board for animal care and use (CEUA) of the Federal University of Santa Maria, Brazil (23081.002435/2007-16).

In vivo exposure

Mice were separated into six groups, with five animals each, receiving daily injections of: (1) TFK 2.5 ml/kg, i.p. plus canola oil, 10 ml/kg, s.c. (vehicles of NAC and (PhTe)₂, respectively); (2) NAC (100 mg/kg, i.p.) plus canola oil, 10 ml/kg, s.c.; (3) TFK i.p. plus 10 μmol/kg of (PhTe)₂, s.c.; (4) TFK i.p. plus 50 μmol/kg of (PhTe)₂, s.c.; (5) NAC, i.p. plus 10 μmol/kg of (PhTe)₂, s.c.; (6) NAC, i.p. plus 50 μmol/kg of (PhTe)₂, s.c.

Treatment with (PhTe)₂ started just after the third day of NAC administration, doses were based on previous studies (Maciel et al., 2000; Meotti et al., 2003), 1/50 and correspond to 1/10 of LD₅₀. The animals were weighted daily and monitored for the appearance of signs of toxicity, such as exhalation of garlic odor, partial or total paralysis of lower limbs, diarrhea, tremors, hair loss, weight loss, and mortality. Behavioral evaluation was performed 24 h after the end of the treatment.

Behavioral tests

Open field

One day after the last injection, the animals were acclimated to the experimental room for at least 2 h prior to the beginning

of the open-field test. Open-field tests were performed in a separated room with no interference noise or human activity. The locomotor activity was assessed during the treatment in sessions of 2 min using an open-field box measuring 56 (long) × 42 (wide) × 40 cm (high) with the floor divided into 12 squares. The number of squares crossed with the four paws was used as a measure of locomotor activity (Farina et al., 2005).

Rota-rod

After the open-field test, mice were subjected to the rota-rod task which was based on the study of Duhan and Miya (1957), with minor modifications. In short, the homemade apparatus consisted of a bar with a diameter of 2.5 cm subdivided into four compartments by disks of 25 cm with diameters. The bar was rotated at a constant speed of 17 rpm and the duration mice remained on the apparatus was recorded. Each mice was subjected to three trials and the mean of their values for remaining on the apparatus was used in the statistical analysis as an actual value.

Forelimb support

Mice forepaws were placed on a horizontally suspended wire (1 mm in diameter), 47 cm above a soft foam rubber landing area. Each mice was timed from the moment it was placed on the wire until it was unable to remain on the wire (Fox, 1965). This test reflects muscular strength in mice.

Antioxidant enzyme assays and protein determination

On the 11th day, following the behavior evaluation, the animals were euthanized, the brain were dissected, weighed, homogenized in Tris-HCl 50 mM buffer, pH 7.4, and centrifuged at 4000 × *g* for 10 min at 4 °C. The low speed supernatant (S1) was collected and kept on ice until used for the enzyme assays.

The activities of the antioxidant enzymes catalase (Aebi, 1984), GPx (Wendel, 1981), glutathione reductase (GR) (Carlberg & Mannervik, 1985), and thioredoxin reductase (TrxR) (Holmgren & Björnstedt, 1995) were determined in the S1 fraction of mice brain as described elsewhere.

Protein concentration was determined by the method of Lowry et al. (1951), using bovine serum albumin as the standard.

Statistical analysis

Data were analyzed by the two-way ANOVA followed by the Newman-Keuls or Bonferroni post hoc test when appropriate. Differences were considered significant when $p < 0.05$.

Results

Body weight gain

No mortality occurred after repeated administration of NAC and/or (PhTe)₂ to mice. The body weight gain of the mice was monitored during the entire period of the experiment. Treatment with 50 μmol/kg of (PhTe)₂ for 7 d (days 4–10) caused a significant decrease in the body weight gain, which started to be statistically significant from the fifth day after

Table 1. Effects of (PhTe)₂ and NAC on body weight gain of mice.

	Body weight gain (%)
TFK/Oil	0.09 ± 0.05
NAC/Oil	0.69 ± 0.09
10 μmol/kg of (PhTe) ₂	0.25 ± 0.17
50 μmol/kg of (PhTe) ₂	-2.02 ± 0.05 *** ###
NAC/10 μmol/kg of (PhTe) ₂	0.018 ± 0.12
NAC/50 μmol/kg of (PhTe) ₂	-0.832 ± 0.16 * ### ^{aaa}

Results are mean ± S.E.M., $n = 5$ per group. % of the body weight change.

* $p < 0.05$, *** $p < 0.001$ represent significant differences from TFK/oil. ### $p < 0.001$ means significant differences from NAC/oil and ^{aaa} $p < 0.001$ represents significant differences from 50 μmol/kg of (PhTe)₂ group (the two-way ANOVA/Newman-Keuls).

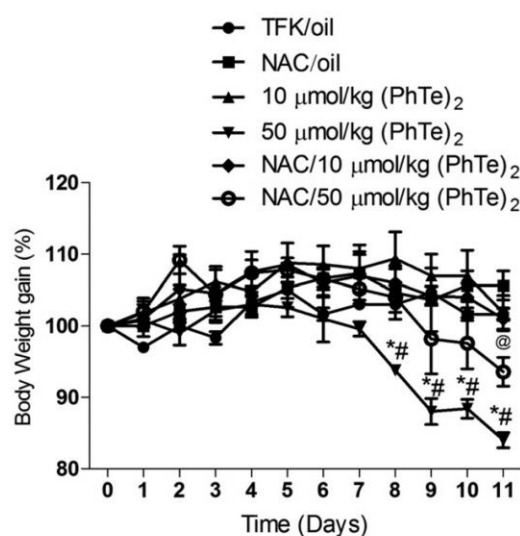


Figure 1. Effect of (PhTe)₂ on the body weight gain of adult mice. Data are reported as percentage ± S.E.M. of five animals per group. * $p < 0.05$ represents significant differences from TFK/oil, # $p < 0.05$ significant differences from NAC/oil, and @ $p < 0.001$ represents significant differences from 50 μmol/kg of the (PhTe)₂ group (the two-way ANOVA/Newman-Keuls).

the first administration of (PhTe)₂ (day 8). The body weight gain decreased continuously until the end of the experiment and at the end of the treatment, mice treated with 50 μmol/kg of (PhTe)₂ presented a marked reduction in body weight gain (-2, 02%) in relation from the first day after the administration of (PhTe)₂ (Table 1). Administration of NAC restored partly the body weight gain of mice. Indeed, mice treated with NAC plus 50 μmol/kg of (PhTe)₂ presented significant reduction of body weight only at 7 d after the first administration (day 11) (Figure 1).

Behavioral tests

The two-way ANOVA of locomotor activity in the open-field [(3 control, 10 or 50 μmol/kg of (PhTe)₂) × 2(control/NAC)] revealed a significant main effect of (PhTe)₂ administration ($F(2,24) = 19,52$; $p < 0.001$). In effect, (PhTe)₂ administration decreased the activity of mice and NAC did not modify the

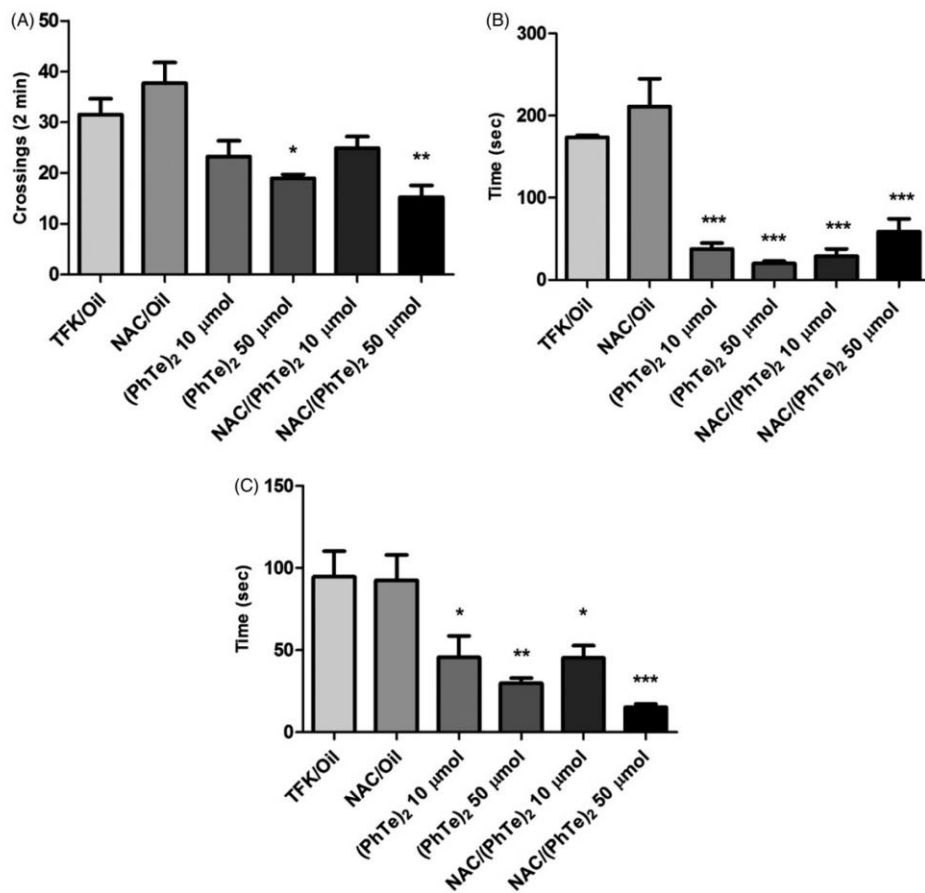


Figure 2. Effects of (PhTe)₂ on behavioral tests in adult mice. (A) *Open-field test*: the number of crossings in 2 min. Values of the number of crossings are presented as mean \pm SEM, $n = 5$ per group. (B) *Rota-rod test*: in the rota-rod test, each mouse was subjected to three trials and the mean of latency to fall from the apparatus was used in the statistical analysis. The latency to fall is expressed in seconds (mean \pm SE), $n = 5$ per group. (C) *Forelimb support test*: time of permanence of wire in seconds (mean \pm SE), $n = 5$ per group. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, and *** $p < 0.001$ represent significant differences from TFK/oil (the two-way ANOVA/Newman–Keuls).

overall effect of (PhTe)₂. This was confirmed by the non-significant main effect of NAC ($F(1,24) = 0.39$; $p = 0.53$) and the non-significant interaction of NAC \times (PhTe)₂ ($F(2,24) = 1.63$; $p = 0.22$; Figure 2A).

The two-way ANOVA of latency to fall in the rota-rod [(3 control, 10 or 50 $\mu\text{mol/kg}$ of (PhTe)₂) \times 2 (control/NAC)] revealed a significant main effect of (PhTe)₂ administration ($F(2,24) = 10.8$; $p = 0.001$). (PhTe)₂ administration decreased the latency to fall in the rota-rod apparatus. NAC tended to increase the latency of mice to fall in the rota-rod, particularly in the control (oil), and the group injected with 50 μmol of (PhTe)₂/kg. This was confirmed by the significant main effect of NAC ($F(1,24) = 4.87$; $p = 0.038$). The interaction of NAC \times (PhTe)₂ ($F(2,24) = 2.46$; $p = 0.099$) was not significant (Figure 2B).

The two-way ANOVA of the latency to fall from the grid in the forelimb support test [(3 control, 10 or 50 $\mu\text{mol/kg}$ of (PhTe)₂) \times 2 (control/NAC)] revealed a significant main effect of (PhTe)₂ ($F(2,24) = 24.13$; $p < 0.001$). (PhTe)₂ exposure decreased the time that mice stayed grasped to the metal grid and NAC did not modify the overall effect of (PhTe)₂.

This was confirmed by the non-significant main effect of NAC ($F(1,24) = 0.47$; $p = 0.49$) and the non-significant interaction of NAC \times (PhTe)₂ ($F(2,24) = 0.32$; $p = 0.72$; Figure 2C).

Antioxidant enzymes activity

The two-way ANOVA of GPx activity [(3 control, 10 or 50 $\mu\text{mol/kg}$ of (PhTe)₂) \times 2 (control/NAC)] revealed a significant main effect of (PhTe)₂ administration ($F(2,24) = 10.8$; $p = 0.001$). In effect, (PhTe)₂ administration decreased the activity of GPx and NAC did not modify the overall effect of (PhTe)₂. This was confirmed by the non-significant main effect of NAC ($F(1,24) = 0.001$; $p = 0.96$) and the non-significant interaction of NAC \times (PhTe)₂ ($F(2,24) = 0.56$; $p = 0.57$; Figure 3).

The two-way ANOVA of brain TrxR activity [(3 control, 10 or 50 $\mu\text{mol/kg}$ of (PhTe)₂) \times 2 (control/NAC)] revealed a significant main effect of (PhTe)₂ administration ($F(2,24) = 16.1$, $p < 0.001$). (PhTe)₂ administration caused a marked decrease in the activity of cerebral TrxR and NAC did

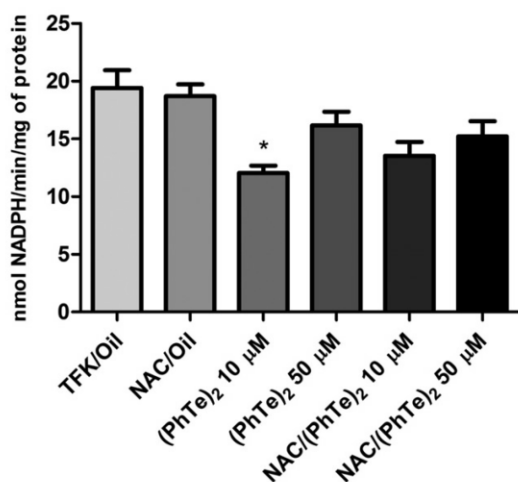


Figure 3. Effects of (PhTe)₂ and NAC on the activity of the antioxidant enzyme GPx in brain of adult mice. Data are reported as mean ± SE, $n = 5$ per group. The two-way ANOVA followed by the Bonferroni post hoc test. * $p < 0.05$ represents significant differences from TFK/oil.

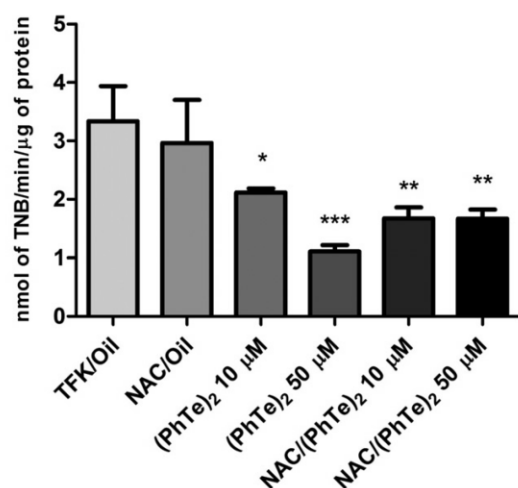


Figure 4. Effects of (PhTe)₂ on the activity of the antioxidant enzyme TrxR in brain of adult mice. Data are reported as mean ± SE, $n = 5$ per group. The two-way ANOVA followed by the Bonferroni post hoc test. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, and *** $p < 0.001$ represent significant differences from TFK/oil.

not modify the effect of (PhTe)₂. This was confirmed by the non-significant main effect of NAC ($F(1,24) = 0.12$; $p = 0.73$) and the non-significant interaction of NAC × (PhTe)₂ ($F(2,24) = 1.94$; $p = 0.17$; Figure 4).

The two-way ANOVA of brain catalase [(3 control, 10 or 50 μmol/kg of (PhTe)₂) × 2 (control/NAC)] yielded non-significant main effects of (PhTe)₂ ($F(2,24) = 0.74$; $p = 0.48$); NAC ($F(1,24) = 0.34$; $p = 0.56$) and NAC × (PhTe)₂ interaction ($F(2,24) = 0.03$; $p = 0.97$; Table 2). Similarly, ANOVA of brain GR activity yielded non-significant main effects of (PhTe)₂ ($F(2,24) = 0.65$; $p = 0.53$); NAC ($F(1,24) = 0.11$;

Table 2. Effect of (PhTe)₂ and NAC on the activity of catalase and GR from adult mice.

Treatment	Catalase activity ^a	GR activity ^b
TFK/oil	0.45 ± 0.09	43.49 ± 1.41
NAC/oil	0.60 ± 0.12	43.19 ± 0.19
(PhTe) ₂ 10 μM	0.45 ± 0.05	36.95 ± 0.16
(PhTe) ₂ 50 μM	0.61 ± 0.16	40.46 ± 1.17
NAC/(PhTe) ₂ 10 μM	0.65 ± 0.25	37.26 ± 1.22
NAC/(PhTe) ₂ 50 μM	0.66 ± 0.22	37.51 ± 1.52

Results are mean ± S.E.M., $n = 5$ per group. The two-way ANOVA/ Newman-Keuls.

^aCatalase activity is expressed as μmol H₂O₂/min/mg of protein.

^bGR activity is expressed as nmol NADPH/min/mg of protein.

$p = 0.74$) and NAC × (PhTe)₂ interaction ($F(2,24) = 0.14$; $p = 0.87$; Table 2).

Discussion

The present study showed that exposure to (PhTe)₂ for 7 d caused significant changes in body weight gain, behavioral alterations, as well as reduction in the activity of cerebral selenoenzyme TrxR and Gpx, whereas NAC administration did not protect against the deleterious effects of (PhTe)₂ on the evaluated parameters cited above. The reduction in body weight indicated systemic toxicity of (PhTe)₂. Previous studies have demonstrated that exposure to 50 μmol/kg caused weight loss and death in adult mice starting after 7 d of treatment with (PhTe)₂ (Maciel et al., 2000).

Literature data have shown that (PhTe)₂ causes both central and peripheral neurotoxicities in rodents (Heimfarth et al., 2008, 2011, 2012a–c, 2013; Penz et al., 2009; Stangherlin et al., 2009). Thus, we investigated the effects of (PhTe)₂ in the exploratory activity, in motor coordination and in muscular strength in mice. The present study demonstrated a general impairment in exploratory activity and in motor coordination after exposure to (PhTe)₂, which can be related to the neurotoxicity of (PhTe)₂ (Comparsi et al., 2012; Heimfarth et al., 2008, 2011, 2012a–c, 2013; Pinton et al., 2010). Accordingly, exposure to tellurium compounds can lead to general motor impairments in experimental animals mainly by their demyelinating properties (Pinton et al., 2010).

The molecular mechanism(s) involved in the neurotoxicity of tellurium and (PhTe)₂ is (are) unknown. But Te compounds can induce the formation of reactive oxygen species (ROS) (Chen et al., 2001; Funchal et al., 2010) and the catalytic oxidation of thiol groups by tellurium compounds is thought to be involved in tellurium toxicity. Indeed, (PhTe)₂ and other tellurides can inhibit thiol-containing enzymes (for review see de Andrade et al., 2012; Funchal et al., 2011; Nogueira et al., 2004; Rocha et al. 2012). Thus, thiol/thiolate groups of biomolecules are non-specific, but important target of tellurium toxicity (Nogueira et al., 2004). In view of this, we have treated mice with NAC (a thiol containing molecule that stimulates the synthesis of GSH) expecting that NAC could decrease the neurotoxicity of (PhTe)₂ by protecting endogenous thiol and selenol containing proteins from the pro-oxidant effect of (PhTe)₂. However, NAC had no evident protective effect in either behavioral or biochemical determinations. The only modest effect of NAC was observed in the latency to

fall from the rota-rod, where NAC tended to increase the latency of control and 50 μmol (PhTe)₂ mice to fall from the rota-rod. Consequently, this fairly small effect of NAC was probably not related to a direct interaction with (PhTe)₂.

Regarding the antioxidant enzymes, (PhTe)₂ did not modify catalase and GR activities, but inhibited two selenoenzyme, i.e. Gpx and TrxR. The inhibitory effect of (PhTe)₂ on Gpx was less marked than in TrxR. The inhibitory effect of (PhTe)₂ in TrxR can be related to the high affinity of tellurium compounds for thiol and selenol groups found in the active dimmer of mammalian TrxR. Indeed, Te compounds can inhibit TrxR and cause cytotoxicity *in vitro*, probably due to the high affinity of Te compounds for the thiol and selenol groups found in TrxR (Engman et al., 2000, 2003a). Inhibition of the Trx system can result in modulation of the intracellular redox state, which can facilitate cell entry in apoptosis due to an accumulation of ROS. Recent studies have demonstrated the crucial role of this antioxidant system in performing peroxide detoxification in the brain (Kudin et al., 2012). In line with this evidence, the inhibition of brain TrxR by (PhTe)₂ observed in this and other studies might be, at least in part, considered a potential mechanism of neurotoxicity induced by this organotelluride (Comparsi et al. 2012; Meinerz et al., 2013).

There is abundant evidence regarding the use of NAC as an antioxidant. It is a thiol-containing molecule that has been widely used for promoting GSH synthesis (Atkuri et al., 2007; Moldeus et al., 1986; Sathish et al., 2011). The rationale for the use of NAC in the present study was that it would be able to protect against the deleterious effects of (PhTe)₂. But the results of this study demonstrate that NAC did not significantly alter biomarkers of oxidative stress, antioxidant enzymes, and behavioral performances.

On one hand, these results are in contrast with *in vitro* data reported by Degrandi et al. (2010), in which pre-incubation with NAC reduced the oxidative, genotoxic, and mutagenic effects of (PhTe)₂ in yeast and V79 cells. On the other hand, Meinerz et al. (2013) have indicated that the toxicity of organic compounds of Te, (*S*)-dimethyl-2-(3-(phenyltellanyl)propanamide) succinate, was potentiated by NAC. Consequently, the thiol group of NAC could interact with the tellurium atom in (*S*)-dimethyl-2-(3-(phenyltellanyl)propanamide) succinate either by changing it to a more toxic compound or by forming a complex that could cause greater toxicity to cells of target organs (Meinerz et al., 2013). Thus, NAC could exert their toxic effects due to the formation of complexes with organic compounds of Te, which could be more toxic than the isolated components and oxidative stress appears to play a central role in this process. However, here we have not observed any potentiation of (PhTe)₂ neurotoxicity. The potential protective of other low-molecular-thiol containing molecules should be investigated to determine whether or not they can be effective against ditellurides. These studies will provide experimental data to generate a theoretical framework about the potential treatment of tellurium poisoning with thiol compounds.

Declaration of interest

The authors declare no competing financial interest.

References

- Aebi H. (1984). Catalase *in vitro*. *Methods Enzymol* 105:121–6.
- Atkuri KR, Mantovani JJ, Herzenberg LA, Herzenberg LA. (2007). *N*-Acetylcysteine – a safe antidote for cysteine/glutathione deficiency. *Curr Opin Pharmacol* 7:355–9.
- Avila DS, Benedetto A, Au C, et al. (2012). Organotellurium and organoselenium compounds attenuate Mn-induced toxicity in *Caenorhabditis elegans* by preventing oxidative stress. *Free Radic Biol Med* 52:1903–10.
- Ávila DS, Colle D, Gubert P, et al. (2010). A possible neuroprotective action of a vinylic telluride against Mn-induced neurotoxicity. *Toxicol Sci* 115:194–201.
- Ávila DS, Palma AS, Colle D, et al. (2011). Hepatoprotective activity of a vinylic telluride against acute exposure to acetaminophen. *Eur J Pharmacol* 661:92–101.
- Borges VC, Rocha JBT, Nogueira CW. (2005). Effect of diphenyl diselenide, diphenyl ditelluride and ebselen on cerebral Na⁺K⁺ ATPase activity in rats. *Toxicology* 215:191–7.
- Brito VB, Rocha JB, Folmer V, Erthal F. (2009). Diphenyl diselenide and diphenyl ditelluride increase the latency for 4-aminopyridine-induced chemical seizure and prevent death in mice. *Acta Biochim Pol* 56: 125–34.
- Caeran Bueno D, Meinerz DF, Allebrandt J, et al. (2013). Cytotoxicity and genotoxicity evaluation of organochalcogens in human leukocytes: a comparative study between ebselen, diphenyl diselenide, and diphenyl ditelluride. *Biomed Res Int* 2013, ID 537279, 6 pages. doi:10.1155/2013/537279.
- Calberg I, Mannervik B. (1985). Glutathione reductase. *Methods Enzymol* 113:484–90.
- Chasteen TG, Fuentes DE, Tantaleán JC, Vásquez CC. (2009). Tellurite: history, oxidative stress, and molecular mechanisms of resistance. *FEMS Microbiol Rev* 33:820–32.
- Chen F, Vallyathan V, Castranova V, Shi X. (2001). Cell apoptosis induced by carcinogenic metals. *Mol Cell Biochem* 221:183–8.
- Comparsi B, Meinerz DF, Franco JL, et al. (2012). Diphenyl ditelluride targets brain selenoproteins *in vivo*: inhibition of cerebral thioredoxin reductase and glutathione peroxidase in mice after acute exposure. *Mol Cell Biochem* 370:173–82.
- Cunha RL, Gouvea IE, Juliano L. (2009). A glimpse on biological activities of tellurium compounds. *An Acad Bras Cienc* 81:393–407.
- Cunha RL, Urano ME, Chagas JR, et al. (2005). Tellurium-based cysteine protease inhibitors: evaluation of novel organotellurium(IV) compounds as inhibitors of human cathepsin B. *Bioorg Med Chem Lett* 15:755–60.
- de Andrade RB, Gemelli T, Guerra RB, et al. (2012). Kinetic studies on the inhibition of creatine kinase activity by 3-butyl-1-phenyl-2-(phenyltelluro)oct-en-1-one in the cerebral cortex of rats. *Food Chem Toxicol* 50:3468–74.
- De Avila DS, Beque MC, Folmer V, et al. (2006). Diethyl 2-phenyl-2-tellurophenyl vinylphosphonate: an organotellurium compound with low toxicity. *Toxicology* 224:100–7.
- Degrandi TH, de Oliveira IM, D'almeida GS, et al. (2010). Evaluation of the cytotoxicity, genotoxicity and mutagenicity of diphenyl ditelluride in several biological models. *Mutagenesis* 25:257–69.
- Doering M, Diesel B, Gruhlke MCH, et al. (2012). Selenium- and tellurium-containing redox modulators with distinct activity against macrophages: possible implications for the treatment of inflammatory diseases. *Tetrahedron* 68:10577–85.
- Du Y, Zhang H, Zhang X, et al. (2013). Thioredoxin 1 is inactivated due to oxidation induced by peroxiredoxin under oxidative stress and reactivated by the glutaredoxin system. *J Biol Chem* 288: 32241–7.
- Duhan NW, Miya TS. (1957). A note on a simple apparatus for detecting neurological deficit in rats and mice. *J Am Pharm Assoc* 46:208–9.
- Engman L, Al-Maharik N, McNaughton M, et al. (2003a). Thioredoxin reductase and cancer cell growth inhibition by organotellurium antioxidants. *Anticancer Drugs* 14:153–61.
- Engman L, Al-Maharik N, McNaughton M, et al. (2003b). Thioredoxin reductase and cancer cell growth inhibition by organotellurium compounds that could be selectively incorporated into tumor cells. *Bioorg Med Chem* 11:5091–100.
- Engman L, Kanda T, Gallegos A, et al. (2000). Water-soluble organotellurium compounds inhibit thioredoxin reductase and the growth of human cancer cells. *Anticancer Drug Des* 15:323–30.

- Farina M, Cereser V, Portela LV, et al. (2005). Methylmercury increases S100B content in rat cerebrospinal fluid. *Environ Toxicol Pharmacol* 19:249–53.
- Flora SJS, Pande M, Kannan GM, Mehta A. (2004). Lead induced oxidative stress and its recovery following co-administration of melatonin or *n*-acetylcysteine during chelation with succimer in male rats. *Cell Mol Biol* 50, on line: OL543–51.
- Fox WM. (1965). Reflex-ontogeny and behavioural development of the mouse. *Anim Behav* 13:234–41.
- Frazer AD. (1930). Tellurium in the treatment of syphilis. *Lancet* 216: 133–4.
- Funchal C, Carvalho CA, Gemelli T, et al. (2010). Effect of acute administration of 3-butyl-1-phenyl-2-(phenyltelluro)oct-en-1-one on oxidative stress in cerebral cortex, hippocampus, and cerebellum of rats. *Cell Mol Neurobiol* 30:1135–42.
- Funchal C, de Andrade RB, Turcatel E, et al. (2011). Acute treatment with the organochalcogen 3-butyl-1-phenyl-2-(phenyltelluro)oct-en-1-one produces behavioral changes and inhibition of creatine kinase activity in the brain of rats. *Int J Dev Neurosci* 29:903–7.
- Hardman R. (2006). A toxicologic review of quantum dots: toxicity depends on physicochemical and environmental factors. *Environ Health Perspect* 114:165–72.
- Hayun M, Saida H, Albeck M, et al. (2009). Induction therapy in a multiple myeloma mouse model using a combination of AS101 and melphalan, and the activity of AS101 in a tumor microenvironment model. *Exp Hematol* 37:593–603.
- Heimfarth L, Loureiro SO, Dutra MF, et al. (2012a). *In vivo* treatment with diphenyl ditelluride induces neurodegeneration in striatum of young rats: implications of MAPK and Akt pathways. *Toxicol Appl Pharmacol* 264:143–52.
- Heimfarth L, Loureiro SO, Dutra MF, et al. (2013). Disrupted cytoskeletal homeostasis, astrogliosis and apoptotic cell death in the cerebellum of preweaning rats injected with diphenyl ditelluride. *Neurotoxicology* 34:175–88.
- Heimfarth L, Loureiro SO, Reis KP, et al. (2011). Cross-talk among intracellular signaling pathways mediates the diphenyl ditelluride actions on the hippocampal cytoskeleton of young rats. *Chem Res Toxicol* 24:1754–64.
- Heimfarth L, Loureiro SO, Reis KP, et al. (2012b). Diphenyl ditelluride induces hypophosphorylation of intermediate filaments through modulation of DARPP-32-dependent pathways in cerebral cortex of young rats. *Arch Toxicol* 86:217–30.
- Heimfarth L, Loureiro SO, Zamoner A, et al. (2008). Effects of *in vivo* treatment with diphenyl ditelluride on the phosphorylation of cytoskeletal proteins in cerebral cortex and hippocampus of rats. *Neurotoxicology* 29:40–7.
- Heimfarth L, Reis KP, Loureiro SO, et al. (2012c). Exposure of young rats to diphenyl ditelluride during lactation affects the homeostasis of the cytoskeleton in neural cells from striatum and cerebellum. *Neurotoxicology* 33:1106–16.
- Holmgren A. (1968). Thioredoxin. 6. The amino acid sequence of the protein from *Escherichia coli* B. *Eur J Biochem* 6:475–84.
- Holmgren A, Björnstedt M. (1995). Thioredoxin and thioredoxin reductase. *Methods Enzymol* 252:199–208.
- Holmgren A, Lu J. (2010). Thioredoxin and thioredoxin reductase: current research with special reference to human disease. *Biochem Biophys Res Commun* 396:120–4.
- Jamier V, Ba LA, Jacob C. (2010). Selenium- and tellurium-containing multifunctional redox agents as biochemical redox modulators with selective cytotoxicity. *Chemistry* 16:10920–8.
- Klaire SJ, Alvarez PJ, Batley GE, et al. (2008). Nanomaterials in the environment: behavior, fate, bioavailability, and effects. *Environ Toxicol Chem* 27:1825–51.
- Kudin AP, Augustynak B, Lehmann AK, et al. (2012). The contribution of thioredoxin-2 reductase and glutathione peroxidase to H(2)O(2) detoxification of rat brain mitochondria. *Biochim Biophys Acta* 1817: 1901–6.
- Laden BP, Porter TD. (2001). Inhibition of human squalene monooxygenase by tellurium compounds: evidence of interaction with vicinal thiols. *J Lipid Res* 42:235–40.
- Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. (1951). Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem* 193:265–75.
- Maciel EN, Bolzan RC, Braga AL, Rocha JB. (2000). Diphenyl diselenide and diphenyl ditelluride differentially affect delta-aminolevulinic acid dehydratase from liver, kidney, and brain of mice. *J Biochem Mol Toxicol* 14:310–19.
- McMillan PJ, Patzewitz EM, Young SE, et al. (2009). Differential inhibition of high and low M. *Parasitology* 136:27–33.
- McNaughton M, Engman L, Birmingham A, et al. (2004). Cyclodextrin-derived diorganyl tellurides as glutathione peroxidase mimics and inhibitors of thioredoxin reductase and cancer cell growth. *J Med Chem* 47:233–9.
- Mecklenburg S, Shaaban S, Ba LA, et al. (2009). Exploring synthetic avenues for the effective synthesis of selenium- and tellurium-containing multifunctional redox agents. *Org Biomol Chem* 7: 4753–62.
- Meinerz DF, Comparsi B, Allebrandt J, et al. (2013). Sub-acute administration of (*S*)-dimethyl 2-(3-(phenyltellanyl) propanamido) succinate induces toxicity and oxidative stress in mice: unexpected effects of *N*-acetylcysteine. *Springerplus* 2:182–9.
- Meotti FC, Borges VC, Zeni JBT, Nogueira CW. (2003). Potential renal and hepatic toxicity of diphenyl diselenide, diphenyl ditelluride and ebelsen for rats and mice. *Toxicol Lett* 143:9–16.
- Moldeus P, Cotgreave IA, Berggren M. (1986). Lung protection by a thiolcontaining antioxidant: *N*-acetylcysteine. *Respiration* 50:31–42.
- Moretto MB, Funchal C, Zeni G, et al. (2005a). Selenium compounds prevent the effects of methylmercury on the *in vitro* phosphorylation of cytoskeletal proteins in cerebral cortex of young rats. *Toxicol Sci* 85:639–46.
- Moretto MB, Funchal C, Zeni G, et al. (2005b). Organoselenium compounds prevent hyperphosphorylation of cytoskeletal proteins induced by the neurotoxic agent diphenyl ditelluride in cerebral cortex of young rats. *Toxicology* 210:213–22.
- Nogueira CW, Zeni G, Rocha JBT. (2004). Organoselenium and organotellurium compounds: toxicology and pharmacology. *Chem Rev* 104: 6255–85.
- Ogra Y. (2009). Toxicometalomics for research on the toxicology of exotic metalloids based on speciation studies. *Anal Sci* 25:1189–95.
- Penz J, Gemelli T, Carvalho CA, et al. (2009). Effect of 3-butyl-1-phenyl-2-(phenyltelluro)oct-en-1-one on oxidative stress in cerebral cortex of rats. *Food Chem Toxicol* 47:745–51.
- Petraghani N. (1994). Preparation of the principal classes of organic tellurium compounds. In: Katritzky AR, Meth-Cohn O, Rees CW, eds. *Tellurium in organic synthesis*. London: Academic Press.
- Pinton S, Luchese C, Stangherlin EC, et al. (2010). Diphenyl ditelluride induces neurotoxicity and impairment of developmental behavioral in rat pups. *J Braz Chem Soc* 21:2130–7.
- Prauchner CA, Prestes Ade S, Nogueira CW, Rocha JB. (2013). Effects of diphenyl diselenide and diphenyl ditelluride on chicken embryo development. *Toxicol Mech Methods* 23:660–4.
- Prescott L. (2005). Oral or intravenous *N*-acetylcysteine for acetaminophen poisoning? *Ann Emerg Med* 45:409–13.
- Quines CB, Rosa SG, Neto JS, et al. (2013). Phenylethynyl-butyltellurium inhibits the sulfhydryl enzyme Na⁺, K⁺-ATPase: an effect dependent on the tellurium atom. *Biol Trace Elem Res* 155: 261–6.
- Rocha JB, Saraiva RA, Garcia SC, et al. (2012). Aminolevulinic acid dehydratase (ALA-D) as marker protein of intoxication with metals and other pro-oxidant situations. *Toxicology Res* 1:85–102.
- Salerno Pimentel IA, Paladi Cde S, Katz S, et al. (2012). *In vitro* and *in vivo* activity of an organic tellurium compound on *Leishmania* (*Leishmania*) chagasi. *PLoS One* 7:e48780.
- Sathish P, Paramasivan V, Palani V, Sivanesan K. (2011). *N*-Acetylcysteine attenuates dimethylnitrosamine induced oxidative stress in rats. *Eur J Pharmacol* 654:181–6.
- Souza AC, Stangherlin EC, Ardais AP, Nogueira CW. (2010). Diphenyl diselenide and diphenyl ditelluride: neurotoxic effect in brain of young rats, *in vitro*. *Mol Cell Biochem* 340:179–85.
- Stangherlin EC, Favero AM, Zeni G, et al. (2005). Teratogenic vulnerability of Wistar rats to diphenyl ditelluride. *Toxicology* 2: 231–9.
- Stangherlin EC, Rocha JBT, Nogueira CW. (2009). Diphenyl ditelluride impairs short term memory and alters neurochemical parameters in young rats. *Pharmacol Biochem Behav* 91:430–5.
- Wendel A. (1981). Glutathione peroxidase. *Methods Enzymol* 77: 325–33.

3. DISCUSSÃO

Considerando o interesse pelo uso terapêutico de compostos de orgânicos de Te e a crescente exposição de humanos a estes compostos devido ao seu papel como importante intermediário na síntese orgânica, o qual pode provocar risco ocupacional e ambiental a saúde humana (ZENI et al., 2006), no presente estudo investigamos os potenciais efeitos toxicológicos da exposição *in vivo* ao $(\text{PhTe})_2$ e se a co-administração com NAC reverteria os efeitos tóxicos do composto em camundongos.

Grande parte dos compostos de Te apresentam toxicidade por consumir grupos tióis celulares (BLAIS; ONISCHUK; DEMEIO, 1972; DEUTICKE; LUTKEMEIER; POSER, 1992) e a NAC pode ser utilizada como antioxidante em condições de estresse oxidativo (MOLDÉUS; COTGREAVE; BERGGREN, 1986) pela capacidade em doar tiol e/ou estimular a síntese de glutatona (MOLDÉUS; COTGREAVE; BERGGREN, 1986). Baseando-se nestes fatos, nossa hipótese inicial fundamentou-se na possibilidade de que o tratamento com NAC reverteria os efeitos tóxicos do $(\text{PhTe})_2$. No entanto, nossos resultados demonstraram que o tratamento com NAC não apresentou qualquer efeito significativo diante da toxicidade do composto.

As avaliações toxicológicas para compostos orgânicos de telúrio tem sido baseadas na toxicidade relativa usando animais de experimentação, tais como, ratos (MORGAN et al., 1995; NOGUEIRA et al., 2001), camundongos (MACIEL et al., 2000; ROMAN et al., 2007a), avaliação do efeito da dose em tecidos biológicos (BARBOSA et al., 1998) ou inibição do crescimento celular em cultura (SAILER et al., 2003).

Nosso grupo de estudos tem obtido evidências de que o $(\text{PhTe})_2$ é neurotóxico em camundongos (MORETTO et al., 2003; PINTON et al., 2010; ROMAN et al., 2007b) e teratogênico em fetos de ratos (STANGHERLIN et al., 2005). Entretanto, as alterações bioquímicas, os sinais clínicos da exposição e mecanismos de toxicidade deste composto não estão bem claros. Apesar do aparente envolvimento no desequilíbrio do sistema redox na toxicidade do $(\text{PhTe})_2$ e da capacidade que compostos de telúrio possuem em interagir com grupos tiólicos,

relatos da interação do $(\text{PhTe})_2$ com o sistema Tiorredoxina e a atividade da glutatona redutase são limitados.

Neste estudo, o tratamento com $(\text{PhTe})_2$ por sete dias, causou neurotoxicidade em camundongos, como determinado a partir das alterações nos parâmetros cerebrais e comportamentais. Ainda, o $(\text{PhTe})_2$ promoveu significativa redução do ganho de peso corporal, o que já havia sido anteriormente correlacionado com sua toxicidade (MACIEL et al., 2000). A paralisia parcial dos membros e tremores poderia estar relacionada com dano neuronal (PINTON et al., 2010), já que estes sinais foram acompanhados por alterações comportamentais nos animais exposto ao $(\text{PhTe})_2$.

A coordenação motora foi avaliada através do teste de cilindro giratório, que revelou alterações motoras graves nos animais tratados com $(\text{PhTe})_2$ independente da dose administrada. O comprometimento da atividade locomotora e de coordenação motora após a exposição ao $(\text{PhTe})_2$, indicam toxicidade neurocomportamental em camundongos. Estes resultados corroboram com dados da literatura que evidenciam que compostos de Te exercem efeitos tóxicos sobre o sistema nervoso central (NOGUEIRA et al., 2002; PINTON et al., 2010).

Com relação ao desempenho comportamental no teste de sustentação na barra, pôde-se observar que o $(\text{PhTe})_2$ desencadeou efeitos prejudiciais sobre a performance comportamental destes animais. Estudos anteriores demonstram que a exposição a compostos de Te pode levar a deficiência motora em camundongos, principalmente devido ao processo de desmielinização (RAWLINS; SMITH, 1971; SAID; DUCKETT; SAURON, 1981). Estes efeitos nocivos foram verificados por uma consistente disfunção sensorio-motora durante a execução das tarefas nos testes de campo aberto, cilindro giratório e sustentação na barra.

Um mecanismo proposto para a toxicidade de compostos de Te, está relacionado a geração de radicais livres como produto de sua interação com tióis (TANTALEÁN et al., 2003; TURNER et al., 2001) e, assim, testou-se se os efeitos antioxidantes da NAC teriam ação sobre o dano causado pelo $(\text{PhTe})_2$. NAC inibição a toxicidade mediada por telúrio em células de hepatocarcinoma, sugerindo um papel importante do estresse oxidativo nos mecanismos de morte celular promovida por este composto (SANDOVAL et al., 2010). Entretanto, NAC reage de forma relativamente lenta com superóxido, peróxido de hidrogênio e peroxinitrito, e

esta característica torna dúvida a importância dessas reações sob condições fisiológicas (SAMUNI et al., 2013). De fato, os resultados deste estudo demonstram que a NAC não alterou significativamente o desempenho comportamental, biomarcadores de estresse oxidativo e atividade de enzimas antioxidantes.

Além disso, a penetração da substância no cérebro é de extrema importância para obtenção dos efeitos farmacológicos ou toxicológicos. Nesse sentido, a disponibilidade de NAC para o tecido cerebral poderia estar reduzida, devido a sua capacidade limitada em ultrapassar a barreira hematoencefálica. Outro fator importante, é a via de administração e o modelo experimental utilizado, evidências na literatura indicam diferentes efeitos de compostos utilizando diferentes vias de administração e modelos experimentais (PRIGOL et al., 2012).

Enzimas antioxidantes são consideradas a defesa primária que previne as macromoléculas biológicas do dano oxidativo. O cérebro possui maior atividade da enzima GPx do que outros órgãos (BENZI; MORETTI, 1995). Este fato, associado à menor atividade da catalase indica que o cérebro seja um órgão bastante vulnerável ao H_2O_2 . O $(PhTe)_2$ causou redução da atividade antioxidante da enzima TrxR, sugerindo um possível envolvimento do estresse oxidativo na lesão cerebral causada pelo composto. Estes achados corroboram com estudos prévios, que indicaram que o $(PhTe)_2$ é um composto neurotóxico em ratos e camundongos (MORETTO et al., 2003; NOGUEIRA et al., 2001, 2002).

O sistema da Tiorredoxina é composto pela enzima TrxR, Trx e NADPH. Este sistema desempenha importantes funções na regulação do metabolismo redox e de inúmeros processos celulares, tais como a síntese de DNA, proliferação celular e processos apoptóticos. E esta largamente distribuído em diferente tecidos e órgãos em mamíferos (ROZELL et al., 1985), apresenta funcionamento crítico para resposta celular ao estresse, reparo de proteínas e proteção contra o dano oxidativo (ARNÉR; HOLMGREN, 2000; LILLIG; HOLMGREN, 2007).

Além disso, estudos realizados por CARVALHO et al., 2008 e DU et al., 2009 indicam que a inibição da TrxR pode levar a efeitos deletérios nas células, levando a citotoxicidade e morte celular. De importância particular, a TrxR possui em

suas subunidades grupos tiólicos e um grupo selenol/selenolato, o que a torna alvo em potencial a agentes que possuem a capacidade de oxidar tióis ou selenóis.

De fato, compostos de Te podem inibir a TrxR e promover citotoxicidade *in vitro*, provavelmente devido a elevada afinidade dos compostos de Te aos grupamentos tiólicos e selenol encontrados na TrxR (ENGMAN et al., 2000, 2003). Assim a inibição da TrxR pelo $(\text{PhTe})_2$ pode favorecer a susceptibilidade do cérebro ao estresse oxidativo, o que pode, pelo menos em parte, ser considerado um potencial mecanismo de neurotoxicidade deste composto, já que este sistema antioxidante tem demonstrado papel essencial na detoxificação de peróxidos no cérebro (KUDIN et al., 2012).

Em resumo, este estudo demonstrou que o $(\text{PhTe})_2$ causa significativas alterações comportamentais, associado a inibição de enzimas antioxidantes, como a GPx e TrxR. Diante disso, estabelecemos maior sensibilidade do tecido cerebral frente aos danos causados pelo $(\text{PhTe})_2$. Nossos resultados, apontam um possível mecanismo molecular envolvido na toxicidade causada pelo $(\text{PhTe})_2$ em camundongos adultos. Os efeitos protetores da NAC e outras moléculas contendo tiol devem ser melhor investigados para determinar se podem ser eficazes diante dos efeitos tóxicos do $(\text{PhTe})_2$.

4. CONCLUSÕES

De acordo com os resultados apresentados nesta tese podemos sugerir que a co-administração com NAC, através da via intraperitoneal e na concentração de 100 mg/kg, não protege contra os efeitos toxicológicos comportamentais e bioquímicos do ditelureto de difenila em encéfalo de ratos adultos.

O (PhTe)₂ inibiu importante selenoenzimas, tioredoxina redutase e glutathione peroxidase, entretanto a NAC não foi capaz de modificar esta inibição. Além disso, as tarefas comportamentais avaliadas através dos testes de atividade locomotora, coordenação e sustentação indicaram que o (PhTe)₂ foi capaz de promover alterações no perfil comportamental, evidenciado pelo menor desempenho dos animais nos testes.

A co-administração com NAC na tentativa de minimizar os efeitos toxicológicos *in vivo* do (PhTe)₂ devem ser testados utilizando outra via de administração e além disso, outros tióis de baixo peso molecular devem ser investigados para determinar se eles podem ser eficientes contra a toxicidade do ditelureto de difenila.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABONDANZA, T. S. et al. Bcl-2 expression and apoptosis induction in human HL60 leukaemic cells treated with a novel organotellurium(IV) compound RT-04. **Food and Chemical Toxicology**, v. 46, n. 7, p. 2540–2545, 2008.

AG, D. et al. Biofunctional quantum dots as fluorescence probe for cell-specific targeting. **Colloids and surfaces. B, Biointerfaces**, v. 114, p. 96–103, 1 fev. 2014.

ALBERTO, E. E.; NASCIMENTO, V. DO; BRAGA, A. L. Catalytic application of selenium and tellurium compounds as glutathione peroxidase enzyme mimetics. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 21, n. 11, p. 2032–2041, 2010.

ANDERSSON, C. M. et al. Glutathione peroxidase-like activity of diaryl tellurides. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 3, n. 12, p. 2553–2558, 1993.

ANDERSSON, C. M. et al. Diaryl tellurides as inhibitors of lipid peroxidation in biological and chemical systems. **Free Radic Res**, v. 20, n. 6, p. 401–410, 1994a.

ANDERSSON, C. M. et al. Diaryl Tellurides as Inhibitors of Lipid-Peroxidation in Biological and Chemical-Systems. **Free Radical Research**, v. 20, n. 6, p. 401–410, 1994b.

ANESTÅL, K.; ARNÉR, E. S. J. Rapid induction of cell death by selenium-compromised thioredoxin reductase 1 but not by the fully active enzyme containing selenocysteine. **The Journal of biological chemistry**, v. 278, n. 18, p. 15966–72, 2 maio 2003.

AOYAMA, K.; NAKAKI, T. **Impaired glutathione synthesis in neurodegeneration** *International Journal of Molecular Sciences*, 2013.

ARAIE, H.; SHIRAIWA, Y. **Selenium utilization strategy by microalgae** *Molecules*, 2009.

ARNÉR, E. S. J. **Focus on mammalian thioredoxin reductases - Important selenoproteins with versatile functions** *Biochimica et Biophysica Acta - General Subjects*, 2009a.

ARNÉR, E. S. J. Focus on mammalian thioredoxin reductases--important selenoproteins with versatile functions. **Biochimica et biophysica acta**, v. 1790, n. 6, p. 495–526, jun. 2009b.

ARNÉR, E. S. J.; HOLMGREN, A. **Physiological functions of thioredoxin and thioredoxin reductase** *European Journal of Biochemistry*, 2000.

ARNÉR, E. S. J.; HOLMGREN, A. **The thioredoxin system in cancer** *Seminars in Cancer Biology*, 2006.

ARUOMA, O. I. et al. The antioxidant action of N-acetylcysteine: its reaction with hydrogen peroxide, hydroxyl radical, superoxide, and hypochlorous acid. **Free radical biology & medicine**, v. 6, n. 6, p. 593–597, 1989.

ASAKURA, T. et al. Antisickling effect of tellurite: a potent membrane-acting agent in vitro. **Blood**, v. 64, n. 1, p. 305–307, 1984.

ATKURI, K. R. et al. **N-Acetylcysteine-a safe antidote for cysteine/glutathione deficiency***Current Opinion in Pharmacology*, 2007.

AVILA, D. S. et al. Organotellurium and organoselenium compounds attenuate Mn-induced toxicity in *Caenorhabditis elegans* by preventing oxidative stress. **Free Radic Biol Med**, v. 52, n. 9, p. 1903–1910, 2012.

ÁVILA, D. S. et al. A possible neuroprotective action of a vinyllic telluride against Mn-induced neurotoxicity. **Toxicol Sci**, v. 115, n. 1, p. 194–201, 2010.

BA, L. A. et al. Tellurium: an element with great biological potency and potential. **Org Biomol Chem**, v. 8, n. 19, p. 4203–4216, 2010.

BABULA, P. et al. Uncommon heavy metals, metalloids and their plant toxicity: A review. **Environmental Chemistry Letters**, v. 6, n. 4, p. 189–213, 2008.

BALLATORI, N. et al. **Glutathione dysregulation and the etiology and progression of human diseases***Biological Chemistry*, 2009.

BARBER, H. B. et al. Progress in developing focal-plane-multiplexer readout for large CdZnTe arrays for nuclear medicine applications. **Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment**, v. 380, n. 1-2, p. 262–265, 1996.

BARBOSA, N. B. et al. Effect of organic forms of selenium on delta-aminolevulinatase from liver, kidney, and brain of adult rats. **Toxicol Appl Pharmacol**, v. 149, n. 2, p. 243–253, 1998.

BARCELOUX, D. G. Selenium. **Journal of toxicology. Clinical toxicology**, v. 37, n. 2, p. 145–72, jan. 1999.

BASNAYAKE, R. S. T. et al. Production of dimethyl telluride and elemental tellurium by bacteria amended with tellurite or tellurate. **Applied Organometallic Chemistry**, v. 15, n. 6, p. 499–510, jun. 2001.

BAUD, O. et al. Glutathione peroxidase-catalase cooperativity is required for resistance to hydrogen peroxide by mature rat oligodendrocytes. **The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience**, v. 24, n. 7, p. 1531–1540, 2004.

BEHNE, D. et al. Identification of type I iodothyronine 5'-deiodinase as a selenoenzyme. **Biochemical and biophysical research communications**, v. 173, n. 3, p. 1143–1149, 1990.

BENZI, G.; MORETTI, A. Age- and peroxidative stress-related modifications of the cerebral enzymatic activities linked to mitochondria and the glutathione system. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 19, n. 1, p. 77–101, jul. 1995.

BERK, M. et al. **The promise of N-acetylcysteine in neuropsychiatry** *Trends in Pharmacological Sciences*, 2013.

BEYER, W.; IMLAY, J.; FRIDOVICH, I. Superoxide dismutases. **Progress in nucleic acid research and molecular biology**, v. 40, p. 221–253, 1991.

BIRNINGER, M.; PILAWA, S.; FLOHÉ, L. Trends in selenium biochemistry. **Natural product reports**, v. 19, n. 6, p. 693–718, 2002.

BLAIS, F. X.; ONISCHUK, R. T.; DEMEIO, R. H. Hemolysis by tellurite. I. The tellurite test for hemolysis. **Journal of the American Osteopathic Association**, v. 72, n. 2, p. 207–210, 1972.

BORGES, V. C. et al. Repeated administration of diphenyl ditelluride induces hematological disorders in rats. **Food Chem Toxicol**, v. 45, n. 8, p. 1453–1458, 2007.

BORGES, V. C.; ROCHA, J. B.; NOGUEIRA, C. W. Effect of diphenyl diselenide, diphenyl ditelluride and ebselen on cerebral Na(+), K(+)-ATPase activity in rats. **Toxicology**, v. 215, n. 3, p. 191–197, 2005.

BRAGA, A. L. et al. Synthesis of telluroamino acid derivatives with remarkable GPx like activity. **Organic & biomolecular chemistry**, v. 7, n. 1, p. 43–45, 2009.

BRIGELIUS-FLOHE, R. et al. Phospholipid-hydroperoxide glutathione peroxidase. Genomic DNA, cDNA, and deduced amino acid sequence. **J Biol Chem**, v. 269, n. 10, p. 7342–7348, 1994.

BRIGELIUS-FLOHÉ, R. **Tissue-specific functions of individual glutathione peroxidases** *Free Radical Biology and Medicine*. **Anais...**1999

BRITO, V. B. et al. Diphenyl diselenide and diphenyl ditelluride increase the latency for 4-aminopyridine-induced chemical seizure and prevent death in mice. **Acta Biochim Pol**, v. 56, n. 1, p. 125–134, 2009.

BRIVIBA, K. et al. Protection by organotellurium compounds against peroxynitrite-mediated oxidation and nitration reactions. **Biochem Pharmacol**, v. 55, n. 6, p. 817–823, 1998.

BRODSKY, M. et al. The synthetic tellurium compound, AS101, is a novel inhibitor of IL-1beta converting enzyme. **Journal of interferon & cytokine research : the official journal of the International Society for Interferon and Cytokine Research**, v. 27, n. 6, p. 453–462, 2007.

BRUCHEZ JR., M. et al. Semiconductor nanocrystals as fluorescent biological labels. **Science**, v. 281, n. 5385, p. 2013–2016, 1998.

BRUNEAU, A. et al. In vitro immunotoxicology of quantum dots and comparison with dissolved cadmium and tellurium. **Environmental toxicology**, v. 30, n. 1, p. 9–25, jan. 2015.

BUDISA, N. et al. High-level biosynthetic substitution of methionine in proteins by its analogs 2-aminohexanoic acid, selenomethionine, telluromethionine and ethionine in *Escherichia coli*. **European Journal of Biochemistry**, v. 230, n. 2, p. 788–796, 1995.

BUSTAMANTE, M. L.; GAUSTAD, G. **The evolving copper-tellurium byproduct system: A review of changing production techniques & their implications** TMS Annual Meeting. **Anais...Minerals, Metals and Materials Society**, 2014aDisponível em: <<http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84899755066&partnerID=tZOtx3y1>>

BUSTAMANTE, M. L.; GAUSTAD, G. Challenges in assessment of clean energy supply-chains based on byproduct minerals: A case study of tellurium use in thin film photovoltaics. **Applied Energy**, 2014b.

BUTLER, J. F. Novel electrode design for single-carrier charge collection in semiconductor nuclear radiation detectors. **Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment**, v. 396, n. 3, p. 427–430, 1997.

CACCIATORE, I. et al. Prodrug approach for increasing cellular glutathione levels. **Molecules**, v. 15, n. 3, p. 1242–1264, 2010.

CAERAN BUENO, D. et al. Cytotoxicity and genotoxicity evaluation of organochalcogens in human leucocytes: a comparative study between ebselen, diphenyl diselenide, and diphenyl ditelluride. **Biomed Res Int**, v. 2013, p. 537279, 2013.

CANTALUPO LIMA, C. B. et al. A novel organotellurium compound (RT-01) as a new antileishmanial agent. **Korean Journal of Parasitology**, v. 47, n. 3, p. 213–218, 2009.

CARACELLI, I. et al. A tellurium-based cathepsin B inhibitor: Molecular structure, modelling, molecular docking and biological evaluation. **Journal of Molecular Structure**, v. 1013, p. 11–18, 2012.

CARRERA, E. I.; SEFEROS, D. S. Semiconducting Polymers Containing Tellurium: Perspectives Toward Obtaining High-Performance Materials. **Macromolecules**, v. 48, n. 2, p. 297–308, 27 jan. 2015.

CARVALHO, C. A. S. et al. Effect of in vitro exposure of human serum to 3-butyl-1-phenyl-2-(phenyltelluro)oct-en-1-one on oxidative stress. **Molecular and cellular biochemistry**, v. 332, n. 1-2, p. 127–134, 2009.

- CARVALHO, C. M. L. et al. Inhibition of the human thioredoxin system: A molecular mechanism of mercury toxicity. **Journal of Biological Chemistry**, v. 283, n. 18, p. 11913–11923, 2008.
- CHAN, W. C. W. et al. Luminescent quantum dots for multiplexed biological detection and imaging. **Curr Opin Biotechnol**, v. 13, n. 1, p. 40–46, 2002.
- CHANG, C. M. et al. Local electrical characterization of laser-recorded phase-change marks on amorphous Ge₂Sb₂Te₅ thin films. **Optics Express**, v. 19, n. 10, p. 9492–9504, 2011.
- CHANG, H. Y. et al. Synthesis and antimicrobial activity of gold/silver-tellurium nanostructures. **ACS Appl Mater Interfaces**, v. 6, n. 11, p. 8305–8312, 2014.
- CHASTEEN, T. G. et al. Tellurite: history, oxidative stress, and molecular mechanisms of resistance. **FEMS Microbiol Rev**, v. 33, n. 4, p. 820–832, 2009.
- CHASTEEN, T. G.; BENTLEY, R. Biomethylation of selenium and tellurium. v. 103, n. 1, 2003.
- CHENG, Y. et al. Thermal stability and optical properties of a novel Tm³⁺ doped fluorotellurite glass. **Journal of Rare Earths**, v. 32, n. 12, p. 1154–1161, dez. 2014.
- CHU, F. F.; DOROSHOW, J. H.; ESWORTHY, R. S. Expression, characterization, and tissue distribution of a new cellular selenium-dependent glutathione peroxidase, GSHPx-GI. **The Journal of biological chemistry**, v. 268, n. 4, p. 2571–2576, 1993.
- CHU, T. L. et al. Films and junctions of cadmium zinc telluride. **Journal of Applied Physics**, v. 71, n. 11, p. 5635–5640, 1992.
- CLAPHAM, D. E. Calcium signaling. **Cell**, v. 80, n. 2, p. 259–268, 1995.
- COLLINGRIDGE, G. L.; LESTER, R. A. Excitatory amino acid receptors in the vertebrate central nervous system. **Pharmacol Rev**, v. 41, n. 2, p. 143–210, 1989.
- COLTON, H. M. et al. Visualization and quantitation of peroxisomes using fluorescent nanocrystals: treatment of rats and monkeys with fibrates and detection in the liver. **Toxicol Sci**, v. 80, n. 1, p. 183–192, 2004.
- COMPARSI, B. et al. Diphenyl ditelluride targets brain selenoproteins in vivo: inhibition of cerebral thioredoxin reductase and glutathione peroxidase in mice after acute exposure. **Mol Cell Biochem**, v. 370, n. 1-2, p. 173–182, 2012.
- COMPARSI, B. et al. N-acetylcysteine does not protect behavioral and biochemical toxicological effect after acute exposure of diphenyl ditelluride. **Toxicol Mech Methods**, p. 1–7, 2014.
- CORIAT, R. et al. The organotelluride catalyst LAB027 prevents colon cancer growth in the mice. **Cell death & disease**, v. 2, p. e191, 2011.

- CUNHA, R. L. et al. Tellurium-based cysteine protease inhibitors: evaluation of novel organotellurium(IV) compounds as inhibitors of human cathepsin B. **Bioorg Med Chem Lett**, v. 15, n. 3, p. 755–760, 2005.
- CUNHA, R. L. O. R. et al. Irreversible inhibition of human cathepsins B, L, S and K by hypervalent tellurium compounds. **Biological Chemistry**, v. 390, n. 11, p. 1205–1212, 2009.
- CUNHA, R. L. O. R.; GOUVEA, I. E.; JULIANO, L. A glimpse on biological activities of tellurium compounds. **Anais da Academia Brasileira de Ciencias**, v. 81, n. 3, p. 393–407, 2009.
- DAMAK, K. et al. Raman, green and infrared emission cross-sections of Er³⁺ doped TZPPN tellurite glass. **Optical Materials Express**, v. 4, n. 4, p. 597, 2014.
- DANIEL-HOFFMANN, M.; SREDNI, B.; NITZAN, Y. Bactericidal activity of the organo-tellurium compound AS101 against *Enterobacter cloacae*. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 67, n. 9, p. 2165–2172, 2012.
- DANOCH, H. et al. Sensitizing B- and T- cell Lymphoma Cells to Paclitaxel/Abraxane-Induced Death by AS101 via Inhibition of the VLA-4-IL10-Survivin Axis. **Mol Cancer Res**, v. 13, n. 3, p. 411–422, 2015.
- DAVIS, G. W.; MURPHEY, R. K. Long-term regulation of short-term transmitter release properties: retrograde signaling and synaptic development. **Trends Neurosci**, v. 17, n. 1, p. 9–13, 1994.
- DE ÁVILA, D. S. et al. Diethyl 2-phenyl-2 tellurophenyl vinylphosphonate: An organotellurium compound with low toxicity. **Toxicology**, v. 224, n. 1-2, p. 100–107, 2006.
- DE SILVA, K. G. K.; MCWHINNIE, W. R.; STUCKEY, J. E. Tellurium tetrahalides in rubber chemistry: Some new tellurium(IV) complexes with an S₂X₄ (X = halogen) ligand environment. **Inorganica Chimica Acta**, v. 122, n. 2, p. 153–159, dez. 1986.
- DEAN, O.; GIORLANDO, F.; BERK, M. N-acetylcysteine in psychiatry: current therapeutic evidence and potential mechanisms of action. **Journal of psychiatry & neuroscience : JPN**, v. 36, n. 2, p. 78–86, 2011.
- DEGRANDI, T. H. et al. Evaluation of the cytotoxicity, genotoxicity and mutagenicity of diphenyl ditelluride in several biological models. **Mutagenesis**, v. 25, n. 3, p. 257–269, 2010.
- DETTY, M. R. et al. Chalcogenapyrylium dyes as photochemotherapeutic agents. 2. Tumor uptake, mitochondrial targeting, and singlet-oxygen-induced inhibition of cytochrome c oxidase. **Journal of medicinal chemistry**, v. 33, n. 4, p. 1108–1116, 1990.
- DETTY, M. R. et al. Chalcogenapyrylium dyes as dual-action sensitizers for photodynamic therapy. **Oncology research**, v. 4, n. 8-9, p. 367–373, 1992.

DETTY, M. R.; GIBSON, S. L.; WAGNER, S. J. **Current clinical and preclinical photosensitizers for use in photodynamic therapy** *Journal of Medicinal Chemistry*, 2004.

DEUTICKE, B.; LUTKEMEIER, P.; POSER, B. Tellurite-induced damage of the erythrocyte membrane. Manifestations and mechanisms. **Biochimica et Biophysica Acta - Biomembranes**, v. 1109, n. 1, p. 97–107, 1992.

DOERING, M. et al. Selenium- and tellurium-containing redox modulators with distinct activity against macrophages: Possible implications for the treatment of inflammatory diseases. **Tetrahedron**, v. 68, n. 51, p. 10577–10585, 2012.

DOPP, E. et al. Environmental distribution, analysis, and toxicity of organometal(loid) compounds. **Crit Rev Toxicol**, v. 34, n. 3, p. 301–333, 2004.

DU, P. et al. A new tellurium-containing amphiphilic molecule induces apoptosis in HCT116 colon cancer cells. **Biochim Biophys Acta**, v. 1840, n. 6, p. 1808–1816, 2014.

DU, Y. et al. Inhibition of mammalian thioredoxin reductase by black tea and its constituents: Implications for anticancer actions. **Biochimie**, v. 91, n. 3, p. 434–444, 2009.

DUAN, L. et al. The distribution, enrichment and source of potential harmful elements in surface sediments of Bohai Bay, North China. **J Hazard Mater**, v. 183, n. 1-3, p. 155–164, 2010.

DUBERTRET, B. et al. In vivo imaging of quantum dots encapsulated in phospholipid micelles. **Science**, v. 298, n. 5599, p. 1759–1762, 2002.

EISEN, Y.; SHOR, A.; MARDOR, I. CdTe and CdZnTe gamma ray detectors for medical and industrial imaging systems. **Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment**, v. 428, n. 1, p. 158–170, 1999.

EMANUELLI, T. et al. Inhibition of adenylate cyclase activity by 5-aminolevulinic acid in rat and human brain. **Neurochem Int**, v. 38, n. 3, p. 213–8., 2001.

ENGMAN, L. et al. Thiol Peroxidase-Activity of Diaryl Ditellurides as Determined by a H-1-Nmr Method. **Journal of the American Chemical Society**, v. 114, n. 25, p. 9737–9743, 1992.

ENGMAN, L. et al. Thiol Peroxidase Activity of Diorganyl Tellurides. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 59, n. 8, p. 1973–1979, 1994.

ENGMAN, L. et al. Organotellurium compounds as efficient retarders of lipid peroxidation in methanol. **Free Radic Biol Med**, v. 19, n. 4, p. 441–452, 1995.

ENGMAN, L. et al. Diaryl chalcogenides as selective inhibitors of thioredoxin reductase and potential antitumor agents. **Anticancer Research**, v. 17, n. 6 D, p. 4599–4605, 1997.

ENGMAN, L. et al. Water-soluble organotellurium compounds inhibit thioredoxin reductase and the growth of human cancer cells. **Anticancer Drug Des**, v. 15, n. 5, p. 323–330, 2000.

ENGMAN, L. et al. Thioredoxin reductase and cancer cell growth inhibition by organotellurium compounds that could be selectively incorporated into tumor cells. **Bioorg Med Chem**, v. 11, n. 23, p. 5091–5100, 2003.

ENGMAN, L. et al. Thioredoxin reductase and cancer cell growth inhibition by organogold(III) compounds. **Anticancer Drugs**, v. 17, n. 5, p. 539–544, 2006.

ENGMAN, L.; GUPTA, V. Tetrahydrofuran Derivatives from Epoxides via Group Transfer Cyclization or Reductive Radical Cyclization of Organotellurium and Organoselenium Intermediates. **J Org Chem**, v. 62, n. 1, p. 157–173, 1997.

EPP, O.; LADENSTEIN, R.; WENDEL, A. The refined structure of the selenoenzyme glutathione peroxidase at 0.2-nm resolution. **European journal of biochemistry / FEBS**, v. 133, n. 1, p. 51–69, 1983.

ERECINSKA, M.; SILVER, I. A. Ions and energy in mammalian brain. **Prog Neurobiol**, v. 43, n. 1, p. 37–71, 1994.

ESTRELA, J. M.; ORTEGA, A.; OBRADOR, E. Glutathione in cancer biology and therapy. **Critical reviews in clinical laboratory sciences**, v. 43, n. 2, p. 143–181, 2006.

FAN, H. et al. Selenium speciation in Lower Cambrian Se-enriched strata in South China and its geological implications. **Geochimica et Cosmochimica Acta**, v. 75, n. 23, p. 7725–7740, 2011.

FARBER, J. L.; KYLE, M. E.; COLEMAN, J. B. Mechanisms of cell injury by activated oxygen species. **Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology**, v. 62, n. 6, p. 670–9, jun. 1990.

FARINA, M.; ASCHNER, M.; ROCHA, J. B. Oxidative stress in MeHg-induced neurotoxicity. **Toxicol Appl Pharmacol**, v. 256, n. 3, p. 405–417, 2011.

FERRARINI, R. S.; DOS SANTOS, A. A.; COMASSETO, J. V. Tellurium in organic synthesis: A new approach to trisubstituted γ -butyrolactones with trans-trans relative stereochemistry. Total enantioselective synthesis of (-)-Blastmycinolactol, (+)-Blastmycinone, (-)-NFX-2, and (+)-Antimycinone. **Tetrahedron Letters**, v. 51, n. 52, p. 6843–6846, 2010.

FLANAGAN, R. J.; MEREDITH, T. J. Use of N-acetylcysteine in clinical toxicology. **The American journal of medicine**, v. 91, n. 3C, p. 131S–139S, 1991.

FLEMING, R. W.; ALEXANDER, M. Dimethylselenide and dimethyltelluride formation by a strain of *Penicillium*. **Appl Microbiol**, v. 24, n. 3, p. 424–429, 1972.

FLOHÉ, L. **The labour pains of biochemical selenology: The history of selenoprotein biosynthesis** *Biochimica et Biophysica Acta - General Subjects*, 2009.

FLORA, S. J. S. **Arsenic-induced oxidative stress and its reversibility** *Free Radical Biology and Medicine*, 2011.

FORSTROM, J. W.; ZAKOWSKI, J. J.; TAPPEL, A. L. Identification of the catalytic site of rat liver glutathione peroxidase as selenocysteine. **Biochemistry**, v. 17, n. 13, p. 2639–2644, 1978.

FRANCO, R. et al. **The central role of glutathione in the pathophysiology of human diseases** *Archives Of Physiology And Biochemistry*, 2007.

FRANCO, R.; CIDLOWSKI, J. A. **Glutathione Efflux and Cell Death** *Antioxidants & Redox Signaling*, 2012.

FRANKENBERGER, W. T.; ARSHAD, M. Bioremediation of selenium-contaminated sediments and water. **BioFactors (Oxford, England)**, v. 14, n. 1-4, p. 241–254, 2001.

FUNAKI, M. et al. Growth and characterization of CdTe single crystals for radiation detectors. **Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment**, v. 436, n. 1-2, p. 120–126, 1999.

FUNCHAL, C. et al. Diphenyl ditelluride- and methylmercury-induced hyperphosphorylation of the high molecular weight neurofilament subunit is prevented by organoselenium compounds in cerebral cortex of young rats. **Toxicology**, v. 222, n. 1-2, p. 143–153, 2006.

GAGNE, F. et al. Ecotoxicity of CdTe quantum dots to freshwater mussels: impacts on immune system, oxidative stress and genotoxicity. **Aquat Toxicol**, v. 86, n. 3, p. 333–340, 2008.

GAO, X. et al. In vivo cancer targeting and imaging with semiconductor quantum dots. **Nat Biotechnol**, v. 22, n. 8, p. 969–976, 2004.

GARBERG, P. et al. Binding of tellurium to hepatocellular selenoproteins during incubation with inorganic tellurite: Consequences for the activity of selenium-dependent glutathione peroxidase. **International Journal of Biochemistry and Cell Biology**, v. 31, n. 2, p. 291–301, 1999.

GESSERT, T. A. et al. Dependence of carrier lifetime on Cu-contacting temperature and ZnTe:Cu thickness in CdS/CdTe thin film solar cells. **Thin Solid Films**, v. 517, n. 7, p. 2370–2373, fev. 2009.

GILES, G. I. et al. Evaluation of sulfur, selenium and tellurium catalysts with antioxidant potential. **Organic & biomolecular chemistry**, v. 1, n. 23, p. 4317–4322, 2003.

GILLISSEN, A. et al. Nacystelyn, a novel lysine salt of N-acetylcysteine, to augment cellular antioxidant defence in vitro. **Respiratory Medicine**, v. 91, n. 3, p. 159–168, 1997.

GILLISSEN, A.; NOWAK, D. **Characterization of N-acetylcysteine and ambroxol in anti-oxidant therapy** *Respiratory Medicine*, 1998.

GOE, M.; GAUSTAD, G. Identifying critical materials for photovoltaics in the US: A multi-metric approach. **Applied Energy**, v. 123, p. 387–396, 2014.

GONCALVES, L. M. et al. Optimization of thermoelectric properties on Bi₂Te₃ thin films deposited by thermal co-evaporation. **Thin Solid Films**, v. 518, n. 10, p. 2816–2821, 2010.

GOODRUM, J. F. Role of organotellurium species in tellurium neuropathy. **Neurochemical Research**, v. 23, n. 10, p. 1313–1319, 1998.

GRAEDEL, T. E. et al. What do we know about metal recycling rates? **Journal of Industrial Ecology**, v. 15, n. 3, p. 355–366, 2011.

GRAEDEL, T. E. et al. On the materials basis of modern society. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 2013, 2013.

GROMER, S.; URIG, S.; BECKER, K. The thioredoxin system--from science to clinic. **Medicinal research reviews**, v. 24, n. 1, p. 40–89, 2004.

GUO, Z. et al. Recent progress in the development of near-infrared fluorescent probes for bioimaging applications. **Chemical Society reviews**, v. 43, n. 1, p. 16–29, 7 jan. 2014.

HALLIWELL, B. et al. **The characterization of antioxidants** *Food and Chemical Toxicology*, 1995.

HALLIWELL, B. Reactive species and antioxidants. Redox biology is a fundamental theme of aerobic life. **Plant physiology**, v. 141, n. 2, p. 312–322, 2006.

HALLIWELL, B.; GUTTERIDGE, J. M. C. **Free radicals in biology and medicine**. [s.l: s.n.].

HALPERT, G. et al. Multifunctional activity of a small tellurium redox immunomodulator compound, AS101, on dextran sodium sulfate-induced murine colitis. **J Biol Chem**, v. 289, n. 24, p. 17215–17227, 2014.

HALPERT, G.; SREDNI, B. The effect of the novel tellurium compound AS101 on autoimmune diseases. **Autoimmunity Reviews**, v. 13, n. 12, p. 1230–1235, 2014.

HARADA, T.; TAKAHASHI, Y. Origin of the difference in the distribution behavior of tellurium and selenium in a soil–water system. **Geochimica et Cosmochimica Acta**, v. 72, n. 5, p. 1281–1294, 2008a.

HARADA, T.; TAKAHASHI, Y. Origin of the difference in the distribution behavior of tellurium and selenium in a soil–water system. **Geochimica et Cosmochimica Acta**, v. 72, n. 5, p. 1281–1294, mar. 2008b.

HARRISON, J. J. et al. Persister cells mediate tolerance to metal oxyanions in *Escherichia coli*. **Microbiology**, v. 151, n. 10, p. 3181–3195, 2005.

HASSAN, W.; IBRAHIM, M.; ROCHA, J. B. T. Towards the mechanism and comparative effect of diphenyl diselenide, diphenyl ditelluride and ebselen under various pathophysiological conditions in rat's kidney preparation. **Chem Biol Interact**, v. 182, n. 1, p. 52–58, 2009.

HASSAN, W.; ROCHA, J. B. Interaction profile of diphenyl diselenide with pharmacologically significant thiols. **Molecules**, v. 17, n. 10, p. 12287–12296, 2012.

HATTORI, N. et al. Cl-ATPase and Na⁺/K⁺-ATPase activities in Alzheimer's disease brains. **Neurosci Lett**, v. 254, n. 3, p. 141–144, 1998.

HAWKES, W. C.; ALKAN, Z. **Regulation of redox signaling by selenoproteins** *Biological Trace Element Research*, 2010.

HAYUN, M. et al. Induction therapy in a multiple myeloma mouse model using a combination of AS101 and melphalan, and the activity of AS101 in a tumor microenvironment model. **Experimental Hematology**, v. 37, n. 5, p. 593–603, 2009.

HEIMFARTH, L. et al. Effects of in vivo treatment with diphenyl ditelluride on the phosphorylation of cytoskeletal proteins in cerebral cortex and hippocampus of rats. **Neurotoxicology**, v. 29, n. 1, p. 40–47, 2008.

HEIMFARTH, L. et al. Cross-talk among intracellular signaling pathways mediates the diphenyl ditelluride actions on the hippocampal cytoskeleton of young rats. **Chem Res Toxicol**, v. 24, n. 10, p. 1754–1764, 2011.

HEIMFARTH, L. et al. Diphenyl ditelluride induces hypophosphorylation of intermediate filaments through modulation of DARPP-32-dependent pathways in cerebral cortex of young rats. **Arch Toxicol**, v. 86, n. 2, p. 217–230, 2012a.

HEIMFARTH, L. et al. Exposure of young rats to diphenyl ditelluride during lactation affects the homeostasis of the cytoskeleton in neural cells from striatum and cerebellum. **Neurotoxicology**, v. 33, n. 5, p. 1106–1116, 2012b.

HENDERSON, G. M. et al. GEOTRACES - An international study of the global marine biogeochemical cycles of trace elements and their isotopes. **Chemie Der Erde-Geochemistry**, v. 67, n. 2, p. 85–131, 2007.

HERRERO, E. et al. Redox control and oxidative stress in yeast cells. **Biochimica et biophysica acta**, v. 1780, n. 11, p. 1217–1235, 2008.

HOFFMAN, E. J. et al. **Intraoperative probes and imaging probes** *European Journal of Nuclear Medicine*, 1999.

HOLDINESS, M. R. Clinical pharmacokinetics of N-acetylcysteine. **Clinical pharmacokinetics**, v. 20, n. 2, p. 123–134, 1991.

HOLMGREN, A. Thioredoxin. **Annual review of biochemistry**, v. 54, p. 237–71, jan. 1985.

HOLMGREN, A. Thioredoxin and glutaredoxin systems. **The Journal of biological chemistry**, v. 264, n. 24, p. 13963–6, 25 ago. 1989.

HOLMGREN, A. Thioredoxin structure and mechanism: conformational changes on oxidation of the active-site sulfhydryls to a disulfide. **Structure (London, England : 1993)**, v. 3, n. 3, p. 239–43, 15 mar. 1995.

HOLMGREN, A.; LU, J. Thioredoxin and thioredoxin reductase: Current research with special reference to human disease. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 396, n. 1, p. 120–124, 2010.

HOUARI, Y. et al. A system dynamics model of tellurium availability for CdTe PV. **Progress in Photovoltaics: Research and Applications**, v. 22, n. 1, p. 129–146, 2014.

HU, H. B. et al. Geology and geochemistry of telluride-bearing Au deposits in the Pingyi area, Western Shandong, China. **Mineralogy and Petrology**, v. 87, n. 3-4, p. 209–240, 2006.

HU, R. et al. Functionalized near-infrared quantum dots for in vivo tumor vasculature imaging. **Nanotechnology**, v. 21, n. 14, p. 145105, 2010.

IBRAHIM, M. et al. Fe(II) and sodium nitroprusside induce oxidative stress: a comparative study of diphenyl diselenide and diphenyl ditelluride with their naphthyl analog. **Drug Chem Toxicol**, v. 35, n. 1, p. 48–56, 2012.

IMAI, H.; NAKAGAWA, Y. **Biological significance of phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase (PHGPx, GPx4) in mammalian cells** *Free Radical Biology and Medicine*, 2003.

ISRAELI, M. et al. The immune-modulator AS101 reduces anti-HLA antibodies in sera of sensitized patients: a structural approach. **Int Immunopharmacol**, v. 13, n. 4, p. 483–489, 2012.

IWASE, K. et al. Cytometric analysis of adverse action of diphenyl ditelluride on rat thymocytes: cell shrinkage as a cytotoxic parameter. **Environ Toxicol**, v. 19, n. 6, p. 614–619, 2004.

JABA, N. et al. **Infrared to visible up-conversion study for erbium-doped zinc tellurite glasses** *Journal of Physics: Condensed Matter*, 2000.

JABA, N. et al. Spectral broadening and luminescence quenching of 1.53 μ m emission in Er³⁺-doped zinc tellurite glass. **Journal of Luminescence**, v. 129, n. 3, p. 270–276, mar. 2009.

JACOB, C. et al. Water-soluble organotellurium compounds: catalytic protection against peroxynitrite and release of zinc from metallothionein. **Chem Res Toxicol**, v. 13, n. 1, p. 3–9, 2000.

JAMIER, V.; BA, L. A.; JACOB, C. Selenium- and tellurium-containing multifunctional redox agents as biochemical redox modulators with selective cytotoxicity. **Chemistry - A European Journal**, v. 16, n. 36, p. 10920–10928, 2010.

JONES, D. P. et al. Redox state of glutathione in human plasma. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 28, n. 4, p. 625–635, 2000.

JORGE, P. M. et al. Diphenyl Ditelluride-Induced Cell Cycle Arrest And Apoptosis: A Relation With Topoisomerase I Inhibition. **Basic Clin Pharmacol Toxicol**, 2014.

JOSE, R.; ARAI, Y.; OHISHI, Y. Raman scattering characteristics of the TBSN-based tellurite glass system as a new Raman gain medium. **Journal of the Optical Society of America B: Optical Physics**, v. 24, n. 7, p. 1517–1526, 2007.

KACZMAREK, L.; KOSSUT, M.; SKANGIEL-KRAMSKA, J. Glutamate receptors in cortical plasticity: molecular and cellular biology. **Physiol Rev**, v. 77, n. 1, p. 217–255, 1997.

KALECHMAN, Y. et al. Radioprotective effects of the immunomodulator AS101. **Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)**, v. 145, n. 5, p. 1512–1517, 1990.

KANDA, T. et al. Novel Water-Soluble Diorganyl Tellurides with Thiol Peroxidase and Antioxidant Activity. **J Org Chem**, v. 64, n. 22, p. 8161–8169, 1999.

KAO, K. F. et al. Ga₂Te₃Sb₅-A candidate for fast and ultralong retention phase-change memory. **Advanced Materials**, v. 21, n. 17, p. 1695–1699, 2009.

KAUR, P. et al. Tellurium-induced dose-dependent impairment of antioxidant status: differential effects in cerebrum, cerebellum, and brainstem of mice. **Biological trace element research**, v. 94, n. 3, p. 247–58, set. 2003.

KELLY, G. S. Clinical applications of N-acetylcysteine. **Alternative Medicine Review**, v. 3, n. 2, p. 114–127, 1998.

KNIGHT, R. D. et al. Platinum-group mineralogy of the Fazenda Mirabela intrusion, Brazil: the role of high temperature liquids and sulphur loss. **Applied Earth Science**, v. 120, n. 4, p. 211–224, 22 dez. 2011.

KOENIG, R. J. Regulation of type 1 iodothyronine deiodinase in health and disease. **Thyroid : official journal of the American Thyroid Association**, v. 15, n. 8, p. 835–840, 2005.

KÖHRLE, J. **Local activation and inactivation of thyroid hormones: The deiodinase family** *Molecular and Cellular Endocrinology*, 1999.

KÖHRLE, J. The deiodinase family: selenoenzymes regulating thyroid hormone availability and action. **Cellular and molecular life sciences : CMLS**, v. 57, n. 13-14, p. 1853–1863, 2000.

KÖHRLE, J. **Selenium and the thyroid. Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity**, 2013. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4003098&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>

KOIDE, Y. et al. A reversible near-infrared fluorescence probe for reactive oxygen species based on Te-rhodamine. **Chemical communications (Cambridge, England)**, v. 48, n. 25, p. 3091–3, 2012.

KRYUKOV, G. V et al. Characterization of mammalian selenoproteomes. **Science (New York, N.Y.)**, v. 300, n. 5624, p. 1439–1443, 2003.

KUDIN, A. P. et al. **The contribution of thioredoxin-2 reductase and glutathione peroxidase to H₂O₂ detoxification of rat brain mitochondria** *Biochimica et Biophysica Acta - Bioenergetics*. **Anais...**2012

KUIPER, G. G. J. M. et al. Biochemical mechanisms of thyroid hormone deiodination. **Thyroid : official journal of the American Thyroid Association**, v. 15, n. 8, p. 787–798, 2005.

KUMAR, S. et al. Antioxidant profile of ethoxyquin and some of its S, Se, and Te analogues. **J Org Chem**, v. 72, n. 16, p. 6046–6055, 2007.

KUMAR, S. et al. Catalytic chain-breaking pyridinol antioxidants. **Org Lett**, v. 10, n. 21, p. 4895–4898, 2008.

KUMAR, S. et al. Catalytic chain-breaking pyridinol antioxidants. **J Org Chem**, v. 75, n. 3, p. 716–725, 2010.

KUMAR, S.; ENGMAN, L. Microwave-assisted copper-catalyzed preparation of diaryl chalcogenides. **J Org Chem**, v. 71, n. 14, p. 5400–5403, 2006.

LADEN, B. P.; PORTER, T. D. Inhibition of human squalene monooxygenase by tellurium compounds: evidence of interaction with vicinal sulfhydryls. **Journal of lipid research**, v. 42, n. 2, p. 235–240, 2001.

LAI, S. **Current status of the phase change memory and its future** *Technical Digest - International Electron Devices Meeting*. **Anais...**2003 Disponível em:

<<http://ieeexplore.ieee.org/lpdocs/epic03/wrapper.htm?arnumber=1269271>\nhttp://ieeexplore.ieee.org/xpls/abs_all.jsp?arnumber=1269271>

LAI, S.; LOWREY, T. **OUM - a 180 nm nonvolatile memory cell element technology for stand alone and embedded applications** Technical Digest - International Electron Devices Meeting. **Anais...**2001Disponível em: <<http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-0035717521&partnerID=40&md5=b77af7c1f39388f163f48dbcc84e01d0>>

LAMPERT, P.; GARRO, F.; PENTSCHEW, A. Tellurium neuropathy. **Acta Neuropathol**, v. 15, n. 4, p. 308–317, 1970.

LARNER, A. J. How does garlic exert its hypocholesterolaemic action? The tellurium hypothesis. **Med Hypotheses**, v. 44, n. 4, p. 295–297, 1995.

LARSON, A. M. **Acetaminophen Hepatotoxicity** **Clinics in Liver Disease**, 2007.

LEDOUX, J. E. Emotion, memory and the brain. **Sci Am**, v. 270, n. 6, p. 50–57, 1994.

LEE, B. C. et al. **Functions and evolution of selenoprotein methionine sulfoxide reductases** **Biochimica et Biophysica Acta - General Subjects**, 2009.

LEE, C. M. et al. **Performances of phase-change recording disks based on GaSbTe media** **IEEE Transactions on Magnetics. Anais...**2005

LEE, D. S.; EDMOND, J. M. Tellurium species in seawater. **Nature**, v. 313, n. 6005, p. 782–785, 28 fev. 1985.

LEE, J. H. et al. Tellurium compound AS101 ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis by α -4 inhibition and suppression of monocyte and T cell infiltration into the CNS. **NeuroMolecular Medicine**, v. 16, n. 2, p. 292–307, 2014.

LEE, M. L.; MIAO, X. S.; SHI, L. P. Blu-ray Type Super-Resolution Near-Field Phase Change Disk with In₂Ge₈Sb₈₅Te₅ Mask Layer. **Japanese Journal of Applied Physics**, v. 47, n. 7, p. 6025–6028, 18 jul. 2008.

LEHOTSKY, J. et al. Membrane ion transport systems during oxidative stress in rodent brain: protective effect of stobadine and other antioxidants. **Life Sci**, v. 65, n. 18-19, p. 1951–1958, 1999.

LEMLY, A. D. Selenium transport and bioaccumulation in aquatic ecosystems: a proposal for water quality criteria based on hydrological units. **Ecotoxicology and environmental safety**, v. 42, n. 2, p. 150–156, 1999.

LI, J. et al. N-acetylcysteine relieves oxidative stress and protects hippocampus of rat from radiation-induced apoptosis by inhibiting caspase-3. **Biomedicine & pharmacotherapy = Biomédecine & pharmacothérapie**, v. 70, p. 1–6, mar. 2015.

LIDKE, D. S. et al. Quantum dot ligands provide new insights into erbB/HER receptor-mediated signal transduction. **Nat Biotechnol**, v. 22, n. 2, p. 198–203, 2004.

LILLIG, C. H.; HOLMGREN, A. Thioredoxin and related molecules--from biology to health and disease. **Antioxidants & redox signaling**, v. 9, n. 1, p. 25–47, 2007.

LIN, C.-H. et al. **Cd/Se/Te-based quantum dot 705 modulated redox homeostasis with hepatotoxicity in mice** *Nanotoxicology*, 2011.

LIN, T. et al. Novel insights into the synergistic interaction of a thioredoxin reductase inhibitor and TRAIL: the activation of the ASK1-ERK-Sp1 pathway. **PloS one**, v. 8, n. 5, p. e63966, jan. 2013.

LING, D. et al. The tellurium redox immunomodulating compound AS101 inhibits IL-1 β -activated inflammation in the human retinal pigment epithelium. **The British journal of ophthalmology**, v. 97, n. 7, p. 934–938, 2013.

LIU, F. F. et al. Visualization of hormone binding proteins in vivo based on Mn-doped CdTe QDs. **Spectrochimica acta. Part A, Molecular and biomolecular spectroscopy**, v. 131, p. 9–16, 15 out. 2014a.

LIU, H. et al. Solution processed CdTe/CdSe nanocrystal solar cells with more than 5.5% efficiency by using an inverted device structure. **J. Mater. Chem. C**, v. 3, n. 17, p. 4227–4234, 2015.

LIU, T. et al. Hematopoiesis toxicity induced by CdTe quantum dots determined in an invertebrate model organism. **Biomaterials**, v. 35, n. 9, p. 2942–2951, 2014b.

LIU, X.; TIAN, J.; JIA, J. Zn²⁺ addition: A facile way to obtain CdTe nanocrystals powders with enhanced fluorescence emission. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 451, p. 85–89, jun. 2014.

LOVRIC, J. et al. Unmodified cadmium telluride quantum dots induce reactive oxygen species formation leading to multiple organelle damage and cell death. **Chem Biol**, v. 12, n. 11, p. 1227–1234, 2005.

LU, J.; HOLMGREN, A. The thioredoxin antioxidant system. **Free radical biology & medicine**, v. 66, p. 75–87, jan. 2014.

LU, S. C. **Regulation of glutathione synthesis** *Molecular Aspects of Medicine*, 2009.

LU, S. C. Glutathione synthesis. **Biochimica et biophysica acta**, v. 1830, n. 5, p. 3143–53, 2013.

LUGOKENSKI, T. H. et al. Inhibitory effect of ebselen on lactate dehydrogenase activity from mammals: a comparative study with diphenyl diselenide and diphenyl ditelluride. **Drug Chem Toxicol**, v. 34, n. 1, p. 66–76, 2011.

- LUSTER, M. I. et al. Role of inflammation in chemical-induced hepatotoxicity. **Toxicol Lett**, v. 120, n. 1-3, p. 317–321, 2001.
- MACIEL, E. N. et al. Diphenyl diselenide and diphenyl ditelluride differentially affect delta-aminolevulinatase from liver, kidney, and brain of mice. **J Biochem Mol Toxicol**, v. 14, n. 6, p. 310–319, 2000.
- MAITI, S.; CHATTERJEE, A. K. Differential response of cellular antioxidant mechanism of liver and kidney to arsenic exposure and its relation to dietary protein deficiency. **Environ Toxicol Pharmacol**, v. 8, n. 4, p. 227–235, 2000.
- MAO, J. G.; JIANG, H. L.; KONG, F. **Structures and properties of functional metal selenites and tellurites***Inorganic Chemistry*, 2008.
- MAREN, S. Synaptic transmission and plasticity in the amygdala. An emerging physiology of fear conditioning circuits. **Mol Neurobiol**, v. 13, n. 1, p. 1–22, 1996.
- MARUT, W. K. et al. **The Organotelluride Catalyst (PHTE)₂NQ Prevents HOCl-Induced Systemic Sclerosis in Mouse***Journal of Investigative Dermatology*, 2012.
- MARWEDE, M.; RELLER, A. Future recycling flows of tellurium from cadmium telluride photovoltaic waste. **Resources, Conservation and Recycling**, v. 69, p. 35–49, 2012.
- MASELLA, R. et al. **Novel mechanisms of natural antioxidant compounds in biological systems: Involvement of glutathione and glutathione-related enzymes***Journal of Nutritional Biochemistry*, 2005.
- MASHINCHIAN, O. et al. Impacts of quantum dots in molecular detection and bioimaging of cancer. **BioImpacts : BI**, v. 4, n. 3, p. 149–66, jan. 2014.
- MATIN, M. A. et al. **Prospects of novel front and back contacts for high efficiency cadmium telluride thin film solar cells from numerical analysis***Solar Energy Materials and Solar Cells. Anais...*2010
- MATSUMOTO, C. et al. Performance of a new Schottky CdTe detector for hard X-ray spectroscopy. **IEEE Transactions on Nuclear Science**, v. 45, n. 3, 1998.
- MCNAUGHTON, M. et al. Cyclodextrin-derived diorganyl tellurides as glutathione peroxidase mimics and inhibitors of thioredoxin reductase and cancer cell growth. **J Med Chem**, v. 47, n. 1, p. 233–239, 2004.
- MECKLENBURG, S. et al. Exploring synthetic avenues for the effective synthesis of selenium- and tellurium-containing multifunctional redox agents. **Org Biomol Chem**, v. 7, n. 22, p. 4753–4762, 2009.
- MEDINTZ, I. L.; MATTOUSSI, H.; CLAPP, A. R. Potential clinical applications of quantum dots. **International journal of nanomedicine**, v. 3, n. 2, p. 151–167, 2008.

- MEI, F. et al. Preparation and characterization of CdHgTe nanoparticles and their application on the determination of proteins. **Journal of fluorescence**, v. 18, n. 5, p. 883–890, 2008.
- MEINERZ, D. F. et al. Sub-acute administration of (-)-dimethyl 2-(3-(phenyltellanyl) propanamido) succinate induces toxicity and oxidative stress in mice: unexpected effects of N-acetylcysteine. **Springerplus**, v. 2, n. 1, p. 182, 2013.
- MEINERZ, D. F. et al. Differential genotoxicity of diphenyl diselenide (PhSe)₂ and diphenyl ditelluride (PhTe)₂. **PeerJ**, v. 2, p. e290, 2014.
- MEOTTI, F. C. et al. Potential renal and hepatic toxicity of diphenyl diselenide, diphenyl ditelluride and Ebselen for rats and mice. **Toxicol Lett**, v. 143, n. 1, p. 9–16, 2003.
- MERAD, A. E. et al. Full-potential investigation of the electronic and optical properties of stressed CdTe and ZnTe. **Materials Chemistry and Physics**, v. 92, n. 2-3, p. 333–339, 2005.
- MEYER, A. J. The integration of glutathione homeostasis and redox signaling. **Journal of Plant Physiology**, v. 165, n. 13, p. 1390–1403, 2008.
- MIGUEL, A. et al. Structural, optical, and spectroscopic properties of Er³⁺-doped TeO₂–ZnO–ZnF₂ glass-ceramics. **Journal of the European Ceramic Society**, v. 34, n. 15, p. 3959–3968, dez. 2014.
- MIRANDA-VIZUETE, A.; DAMDIMOPOULOS, A. E.; SPYROU, G. The mitochondrial thioredoxin system. **Antioxidants & redox signaling**, v. 2, n. 4, p. 801–10, jan. 2000.
- MOLDÉUS, P.; COTGREAVE, I. A.; BERGGREN, M. Lung protection by a thiol-containing antioxidant: N-acetylcysteine. **Respiration; international review of thoracic diseases**, v. 50 Suppl 1, p. 31–42, 1986.
- MOORE, M. D.; KAPLAN, S. Identification of intrinsic high-level resistance to rare-earth oxides and oxyanions in members of the class Proteobacteria: Characterization of tellurite, selenite, and rhodium sesquioxide reduction in *Rhodobacter sphaeroides*. **Journal of Bacteriology**, v. 174, n. 5, p. 1505–1514, 1992.
- MOREIRA, E. L. G.; FARINA, M. An unsolved puzzle: the complex interplay between methylmercury and fish oil-derived fatty acids within the cardiovascular system. **Toxicology Research**, v. 3, n. 5, p. 300, 14 abr. 2014.
- MOREL, F. M. M.; PRICE, N. M. The biogeochemical cycles of trace metals in the oceans. **Science (New York, N.Y.)**, v. 300, n. 5621, p. 944–947, 2003.
- MORETTO, M. B. et al. Voltage-dependent ebselen and diorganochalcogenides inhibition of ⁴⁵Ca²⁺ influx into brain synaptosomes. **J Biochem Mol Toxicol**, v. 17, n. 3, p. 154–160, 2003.

- MORETTO, M. B. et al. Organoselenium compounds prevent hyperphosphorylation of cytoskeletal proteins induced by the neurotoxic agent diphenyl ditelluride in cerebral cortex of young rats. **Toxicology**, v. 210, n. 2-3, p. 213–222, 2005.
- MORETTO, M. B. et al. $(45)\text{Ca}(2+)$ influx in rat brain: effect of diorganylchalcogenides compounds. **Toxicol Sci**, v. 99, n. 2, p. 566–571, 2007.
- MORGAN, D. L. et al. Acute pulmonary toxicity of copper gallium diselenide, copper indium diselenide, and cadmium telluride intratracheally instilled into rats. **Environmental research**, v. 71, n. 1, p. 16–24, 1995.
- MORI, I.; TAKAYAMA, T.; MOTOMURA, N. The CdTe detector module and its imaging performance. **Annals of nuclear medicine**, v. 15, n. 6, p. 487–494, 2001.
- MORYA, V. K.; DONG, S. J.; KIM, E. KI. Production and Characterization Te-Peptide by Induced Autolysis of *Saccharomyces Cerevisiae*. **Applied Biochemistry and Biotechnology**, p. 1–12, 2014.
- MUNIROH, M. et al. Suppression of methylmercury-induced IL-6 and MCP-1 expressions by N-acetylcysteine in U-87MG human astrocytoma cells. **Life sciences**, v. 134, p. 16–21, 1 ago. 2015.
- MUÑIZ ÁLVAREZ, J. L.; GARCÍA CALZÓN, J. A.; FONSECA, J. M. L. Electrochemistry of diphenylditelluride at the hanging mercury drop electrode in a protic medium. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 287, n. 2, p. 592–596, 2005.
- MURUGAN, G. S.; OHISHI, Y. $\text{TeO}_2\text{-BaO-SrO-Nb}_2\text{O}_5$ glasses: A new glass system for waveguide devices applications. **Journal of Non-Crystalline Solids**, v. 341, n. 1-3, p. 86–92, 2004.
- NAGAI, S. Differential Reduction of Tellurite by Growing Colonies of Normal Yeast and Respiration-Deficient Mutants. **J Bacteriol**, v. 90, n. 1, p. 220–222, 1965.
- NAKAMURA, H.; MASUTANI, H.; YODOI, J. Redox imbalance and its control in HIV infection. **Antioxidants & redox signaling**, v. 4, n. 3, p. 455–464, 2002.
- NAKATA, M.; KOMURO, K. Chemistry and occurrences of native tellurium from epithermal gold deposits in Japan. **Resource Geology**, v. 61, n. 3, p. 211–223, 2011.
- NARRO-GARCÍA, R. et al. Optical and spectroscopic characterization of $\text{Er}^{3+}\text{-Yb}^{3+}$ -co-doped tellurite glasses and fibers. **Optics Communications**, v. 317, p. 93–101, 2014.
- NG, F. et al. Oxidative stress in psychiatric disorders: evidence base and therapeutic implications. **The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)**, v. 11, n. 6, p. 851–876, 2008.

NIE, F. J. et al. Geological features and origin of gold deposits occurring in the Baotou-Bayan Obo district, south-central Inner Mongolia, People's Republic of China. **Ore Geology Reviews**, v. 20, n. 3-4, p. 139–169, 2002.

NOCTOR, G. et al. Glutathione. **The Arabidopsis book / American Society of Plant Biologists**, v. 9, n. 1, p. e0142, 2011.

NOGUEIRA, C. W. et al. Diphenyl diselenide and diphenyl ditelluride affect the rat glutamatergic system in vitro and in vivo. **Brain Res**, v. 906, n. 1-2, p. 157–163, 2001.

NOGUEIRA, C. W. et al. Exposure to ebselen changes glutamate uptake and release by rat brain synaptosomes. **Neurochem Res**, v. 27, n. 4, p. 283–288, 2002.

NOGUEIRA, C. W.; ZENI, G.; ROCHA, J. B. Organoselenium and organotellurium compounds: toxicology and pharmacology. **Chem Rev**, v. 104, n. 12, p. 6255–6285, 2004.

NORDBERG, J.; ARNÉR, E. S. J. **Reactive oxygen species, antioxidants, and the mammalian thioredoxin system** *Free Radical Biology and Medicine*, 2001.

NYSKA, A. et al. Toxicity study in rats of a tellurium based immunomodulating drug, AS-101: a potential drug for AIDS and cancer patients. **Arch Toxicol**, v. 63, n. 5, p. 386–393, 1989.

OLLIVIER, P. R. L. et al. Volatilization and precipitation of tellurium by aerobic, tellurite-resistant marine microbes. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 74, n. 23, p. 7163–7173, 2008.

OLLIVIER, P. R. L. et al. Aeration controls the reduction and methylation of tellurium by the aerobic, tellurite-resistant marine yeast *Rhodotorula mucilaginosa*. **Applied and environmental microbiology**, v. 77, n. 13, p. 4610–7, 1 jul. 2011.

ONOZUKA, A.; ODA, O.; TSUBOYA, I. Effect of chlorine in the electrophotographic properties of Se-Te alloy. **Thin Solid Films**, v. 149, n. 1, p. 9–15, maio 1987.

OTTOSSON, L. G. et al. Sulfate assimilation mediates tellurite reduction and toxicity in *Saccharomyces cerevisiae*. **Eukaryotic Cell**, v. 9, n. 10, p. 1635–1647, 2010.

OZGUR, E. et al. The effects of N-acetylcysteine and epigallocatechin-3-gallate on liver tissue protein oxidation and antioxidant enzyme levels after the exposure to radiofrequency radiation. **International journal of radiation biology**, v. 91, n. 2, p. 187–93, fev. 2015.

PALS, D. W.; SPRY, P. G. Telluride mineralogy of the low-sulfidation epithermal Emperor gold deposit, Vatukoula, Fiji. **Mineralogy and Petrology**, v. 79, n. 3-4, p. 285–307, 2003.

PAPP, L. V; HOLMGREN, A.; KHANNA, K. K. **Selenium and selenoproteins in health and disease**. *Antioxidants & redox signaling*, 2010.

- PARNELL, J. et al. Selenium and tellurium enrichment in palaeo-oil reservoirs. **Journal of Geochemical Exploration**, v. 148, p. 169–173, jan. 2015.
- PASTORE, A. et al. **Analysis of glutathione: Implication in redox and detoxification** *Clinica Chimica Acta*, 2003.
- PEDETTI, S. et al. Type-II CdSe/CdTe core/crown semiconductor nanoplatelets. **Journal of the American Chemical Society**, v. 136, n. 46, p. 16430–8, 19 nov. 2014.
- PENZ, J. et al. Effect of 3-butyl-1-phenyl-2-(phenyltelluro)oct-en-1-one on oxidative stress in cerebral cortex of rats. **Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association**, v. 47, n. 4, p. 745–51, abr. 2009.
- PERRIER, R. et al. **Dual-level inorganic write-once blu-ray disc** Optical Data Storage. **Anais...** Washington, D.C.: OSA, 11 maio 2003 Disponível em: <<http://www.osapublishing.org/abstract.cfm?uri=ODS-2003-TuE1>>. Acesso em: 23 jul. 2015
- PESSOA-PUREUR, R.; HEIMFARTH, L.; ROCHA, J. B. Signaling mechanisms and disrupted cytoskeleton in the diphenyl ditelluride neurotoxicity. **Oxid Med Cell Longev**, v. 2014, p. 458601, 2014.
- PESSOTO, F. S. et al. Organotellurane-promoted mitochondrial permeability transition concomitant with membrane lipid protection against oxidation. **Chemical Research in Toxicology**, v. 20, n. 10, p. 1453–1461, 2007.
- PETRAGNANI, N.; LO, W. L. Organometallic reagents for synthetic purposes: Tellurium. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 9, n. 5, p. 415–425, 1998.
- PETRAGNANI, N.; STEFANI, H. A. Advances in organic tellurium chemistry. **Tetrahedron**, v. 61, n. 7, p. 1613–1679, 2005.
- PETRAGNANI, N.; STEFANI, H. A. **Tellurium in Organic Synthesis**. [s.l.] Elsevier, 2007.
- PINTON, S. et al. Diphenyl ditelluride induces neurotoxicity and impairment of developmental behavioral in rat pups. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 21, n. 11, p. 2130–2137, 2010.
- PINTON, S. et al. Acute exposure to diphenyl ditelluride causes oxidative damage in rat lungs. **Ecotoxicol Environ Saf**, v. 74, n. 3, p. 521–526, 2011.
- PINTON, S.; LUCHESE, C.; NOGUEIRA, C. W. Comparison of the antioxidant properties and the toxicity of p,p'-dichlorodiphenyl ditelluride with the parent compound, diphenyl ditelluride. **Biol Trace Elem Res**, v. 139, n. 2, p. 204–216, 2011.

PIOVAN, L. et al. Chemoenzymatic synthesis of organoselenium(IV) Compounds and their evaluation as cysteine protease inhibitors. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 21, n. 11, p. 2108–2118, 2010.

PIOVAN, L. et al. Structure-activity relationships of hypervalent organochalcogenanes as inhibitors of cysteine cathepsins v and S. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 19, n. 6, p. 2009–2014, 2011.

PIROVANO, A. et al. **Scaling Analysis of Phase-Change Memory Technology** Technical Digest - International Electron Devices Meeting. **Anais...**2003Disponível em: <<http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-0842331309&partnerID=40&md5=383dc052c916f7c62b82374b733938bf>>

PIROVANO, A. et al. Reliability study of phase-change nonvolatile memories. **IEEE Transactions on Device and Materials Reliability**, v. 4, n. 3, p. 422–426, 2004.

PITSIKAS, N. The metabotropic glutamate receptors: potential drug targets for the treatment of anxiety disorders? **Eur J Pharmacol**, v. 723, p. 181–184, 2014.

POON, J. F.; SINGH, V. P.; ENGMAN, L. In search of catalytic antioxidants--(alkyltelluro)phenols, (alkyltelluro)resorcinols, and bis(alkyltelluro)phenols. **J Org Chem**, v. 78, n. 12, p. 6008–6015, 2013.

POON, J.-F. et al. Regenerable antioxidants-introduction of chalcogen substituents into tocopherols. **Chemistry (Weinheim an der Bergstrasse, Germany)**, v. 21, n. 6, p. 2447–57, 2 mar. 2015.

PRIGENT-COMBARET, C. et al. The bacterial thiopurine methyltransferase tellurite resistance process is highly dependent upon aggregation properties and oxidative stress response. **Environmental Microbiology**, v. 14, n. 10, p. 2645–2660, 2012.

PRINCIVAL, J. L.; DOS SANTOS, A. A.; COMASSETO, J. V. Reactive organometallics from organotellurides: Application in organic synthesis. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 21, n. 11, p. 2042–2054, 2010.

PUTNEY JR., J. W.; BIRD, G. S. The inositol phosphate-calcium signaling system in nonexcitable cells. **Endocr Rev**, v. 14, n. 5, p. 610–631, 1993.

QUINES, C. B. et al. Phenylethynyl-butyltellurium inhibits the sulfhydryl enzyme Na⁺, K⁺-ATPase: An effect dependent on the tellurium atom. **Biological Trace Element Research**, v. 155, n. 2, p. 261–266, 2013.

RALSTON, N. V. C.; RAYMOND, L. J. Dietary selenium's protective effects against methylmercury toxicity. **Toxicology**, v. 278, n. 1, p. 112–123, 2010.

RAWLINS, F. A.; SMITH, M. E. Myelin synthesis in vitro: a comparative study of central and peripheral nervous tissue. **Journal of Neurochemistry**, v. 18, n. 10, p. 1861–1870, 1971.

REEVES, M. A.; HOFFMANN, P. R. **The human selenoproteome: Recent insights into functions and regulation** *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2009.

REN, X. et al. A novel dicyclodextrinyl ditelluride compound with antioxidant activity. **FEBS Lett**, v. 507, n. 3, p. 377–380, 2001.

RHEE, S. G. et al. Cellular regulation by hydrogen peroxide. **Journal of the American Society of Nephrology : JASN**, v. 14, n. 8 Suppl 3, p. S211–5, ago. 2003.

RHODEN, C. R. B.; ZENI, G. New development of synthesis and reactivity of seleno- and tellurophenes. **Organic & biomolecular chemistry**, v. 9, n. 5, p. 1301–1313, 2011.

RODRIGUES, S. D. et al. N-acetylcysteine as a potential strategy to attenuate the oxidative stress induced by uremic serum in the vascular system. **Life sciences**, v. 121, p. 110–6, 15 jan. 2015.

ROEDERER, M. et al. N-acetylcysteine: potential for AIDS therapy. **Pharmacology**, v. 46, n. 3, p. 121–129, 1993.

ROMAN, M.; JITARU, P.; BARBANTE, C. Selenium biochemistry and its role for human health. **Metallomics : integrated biometal science**, v. 6, n. 1, p. 25–54, 2014.

ROMAN, S. S. et al. Diphenyl ditelluride effect on embryo/fetal development in mice: Interspecies differences. **Toxicology**, v. 231, n. 2-3, p. 243–249, 2007a.

ROMAN, S. S. et al. Diphenyl ditelluride effect on embryo/fetal development in mice: interspecies differences. **Toxicology**, v. 231, n. 2-3, p. 243–249, 2007b.

ROSSATO, J. I. et al. Antioxidant properties of new chalcogenides against lipid peroxidation in rat brain. **Neurochem Res**, v. 27, n. 4, p. 297–303, 2002.

ROSSETI, I. B. et al. Candida albicans growth and germ tube formation can be inhibited by simple diphenyl diselenides [(PhSe)₂, (MeOPhSe)₂, (p-Cl-PhSe)₂, (F₃CPhSe)₂] and diphenyl ditelluride. **Mycoses**, v. 54, n. 6, p. 506–513, 2011.

ROUHIER, N. et al. **Redox based anti-oxidant systems in plants: Biochemical and structural analyses** *Biochimica et Biophysica Acta - General Subjects*, 2008.

ROY, S.; HARDEJ, D. Tellurium tetrachloride and diphenyl ditelluride cause cytotoxicity in rat hippocampal astrocytes. **Food Chem Toxicol**, v. 49, n. 10, p. 2564–2574, 2011.

ROZELL, B. et al. Immunohistochemical localization of thioredoxin and thioredoxin reductase in adult rats. **European journal of cell biology**, v. 38, n. 1, p. 79–86, 1985.

SAID, G.; DUCKETT, S.; SAURON, B. Proliferation of schwann cells in tellurium-induced demyelination in young rats. **Acta Neuropathologica**, v. 53, n. 3, p. 173–179, 1981.

SAILER, B. L. et al. Cytometric determination of novel organotellurium compound toxicity in a promyelocytic (HL-60) cell line. **Arch Toxicol**, v. 77, n. 1, p. 30–36, 2003.

SAILER, B. L. et al. Organotellurium compound toxicity in a promyelocytic cell line compared to non-tellurium-containing organic analog. **Toxicol In Vitro**, v. 18, n. 4, p. 475–482, 2004.

SALERNO PIMENTEL, I. A. et al. In vitro and in vivo activity of an organic tellurium compound on Leishmania (Leishmania) chagasi. **PLoS One**, v. 7, n. 11, p. e48780, 2012.

SALVATORE, D. et al. Type 3 Iodothyronine deiodinase: cloning, in vitro expression, and functional analysis of the placental selenoenzyme. **The Journal of clinical investigation**, v. 96, n. 5, p. 2421–2430, 1995.

SAMUNI, Y. et al. The chemistry and biological activities of N-acetylcysteine. **Biochimica et biophysica acta**, v. 1830, n. 8, p. 4117–29, 2013.

SANDOVAL, J. M. et al. Tellurite-induced oxidative stress leads to cell death of murine hepatocarcinoma cells. **BioMetals**, v. 23, n. 4, p. 623–632, 2010.

SANTOS, D. B. et al. Hemolytic and genotoxic evaluation of organochalcogens in human blood cells in vitro. **Toxicol In Vitro**, v. 23, n. 6, p. 1195–1204, 2009.

SCHEIBER, C. New developments in clinical applications of CdTe and CdZnTe detectors. **Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment**, v. 380, n. 1-2, p. 385–391, 1996.

SCHIAR, V. P. et al. Human erythrocyte hemolysis induced by selenium and tellurium compounds increased by GSH or glucose: a possible involvement of reactive oxygen species. **Chem Biol Interact**, v. 177, n. 1, p. 28–33, 2009.

SCHIAR, V. P. P. et al. Screening of potentially toxic chalcogens in erythrocytes. **Toxicology in Vitro**, v. 21, n. 1, p. 139–145, 2007.

SCHLESINGER, T. . et al. **Cadmium zinc telluride and its use as a nuclear radiation detector material** **Materials Science and Engineering: R: Reports**, 2001.

SCHWAAB, V. et al. GPx3: The plasma-type glutathione peroxidase is expressed under androgenic control in the mouse epididymis and vas deferens. **Molecular Reproduction and Development**, v. 51, n. 4, p. 362–372, 1998.

- SHAABAN, S. et al. Sulfur, selenium and tellurium pseudopeptides: synthesis and biological evaluation. **Bioorganic & medicinal chemistry**, v. 22, n. 14, p. 3610–9, 2014.
- SHACKLETON, J. M.; SPRY, P. G.; BATEMAN, R. Telluride mineralogy of the Golden Mile deposit, Kalgoorlie, Western Australia. **Canadian Mineralogist**, v. 41, n. 6, p. 1503–1524, 2003.
- SHOHAT, M. et al. In vitro cytokine profile in childhood alopecia areata and the immunomodulatory effects of AS-101. **Clinical and Experimental Dermatology**, v. 30, n. 4, p. 432–434, 2005.
- SI, C. et al. In vivo lymph node mapping by Cadmium Tellurium quantum dots in rats. **The Journal of surgical research**, v. 192, n. 2, p. 305–11, dez. 2014.
- SIES, H. Oxidative stress: oxidants and antioxidants. **Experimental physiology**, v. 82, n. 2, p. 291–295, 1997.
- SIES, H. et al. Protection against peroxynitrite by selenoproteins. **Z Naturforsch C**, v. 53, n. 3-4, p. 228–232, 1998.
- SIFFERT, P. Cadmium telluride and related materials as x-ray and gamma-ray detectors: a review of recent progress. **Proceedings of SPIE - The International Society for Optical Engineering**, v. 2305, n. Bellingham, WA, United States, p. 98–109, 1994.
- SIMPSON, R. E. et al. Toward the ultimate limit of phase change in Ge(2)Sb(2)Te(5). **Nano Lett**, v. 10, n. 2, p. 414–419, 2010.
- SINGH, A. K.; SHARMA, S. **Recent developments in the ligand chemistry of tellurium** **Coordination Chemistry Reviews**, 2000.
- SINGH, V. P.; POON, J. F.; ENGMAN, L. Catalytic antioxidants: regenerable tellurium analogues of vitamin E. **Org Lett**, v. 15, n. 24, p. 6274–6277, 2013.
- SÖDERBERG, A.; SAHAF, B.; ROSÉN, A. Thioredoxin reductase, a redox-active selenoprotein, is secreted by normal and neoplastic cells: presence in human plasma. **Cancer research**, v. 60, n. 8, p. 2281–9, 15 abr. 2000.
- SPÄTH, B. et al. **Studies of sputtered ZnTe films as interlayer for the CdTe thin film solar cell** **Thin Solid Films**. **Anais...**2005
- SPRONG, R. C. et al. Low-dose N-acetylcysteine protects rats against endotoxin-mediated oxidative stress, but high-dose increases mortality. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 157, n. 4 I, p. 1283–1293, 1998.
- SPYROU, G.; HOLMGREN, A. Deoxyribonucleoside triphosphate pools and growth of glutathione-depleted 3T6 mouse fibroblasts. **Biochemical and biophysical research communications**, v. 220, n. 1, p. 42–6, 7 mar. 1996.

SREDNI, B. et al. A new immunomodulating compound (AS-101) with potential therapeutic application. **Nature**, v. 330, n. 6144, p. 173–176, 1987.

SREDNI, B. et al. The immunomodulator AS101 administered orally as a chemoprotective and radioprotective agent. **International journal of immunopharmacology**, v. 14, n. 4, p. 613–9, maio 1992.

STACCHIOTTI, A. et al. Schisandrin B stimulates a cytoprotective response in rat liver exposed to mercuric chloride. **Food Chem Toxicol**, v. 47, n. 11, p. 2834–2840, 2009.

STADTMAN, T. C. Selenocysteine. **Annual review of biochemistry**, v. 65, p. 83–100, 1996.

STANGHERLIN, E. C. et al. Teratogenic vulnerability of Wistar rats to diphenyl ditelluride. **Toxicology**, v. 207, n. 2, p. 231–239, 2005.

STANGHERLIN, E. C. et al. Exposure of mothers to diphenyl ditelluride during the suckling period changes behavioral tendencies in their offspring. **Brain Res Bull**, v. 69, n. 3, p. 311–317, 2006a.

STANGHERLIN, E. C. et al. Assessment of reproductive toxicity in male rats following acute and sub-chronic exposures to diphenyl diselenide and diphenyl ditelluride. **Food Chem Toxicol**, v. 44, n. 5, p. 662–669, 2006b.

STANGHERLIN, E. C. et al. Exposure to diphenyl ditelluride, via maternal milk, causes oxidative stress in cerebral cortex, hippocampus and striatum of young rats. **Arch Toxicol**, v. 83, n. 5, p. 485–491, 2009.

STANGHERLIN, E. C.; NOGUEIRA, C. W. Diphenyl ditelluride induces anxiogenic-like behavior in rats by reducing glutamate uptake. **Biol Trace Elem Res**, v. 158, n. 3, p. 392–398, 2014.

STANGHERLIN, E. C.; ROCHA, J. B. T.; NOGUEIRA, C. W. Diphenyl ditelluride impairs short-term memory and alters neurochemical parameters in young rats. **Pharmacol Biochem Behav**, v. 91, n. 3, p. 430–435, 2009.

SUN, Q. A. et al. Selenoprotein oxidoreductase with specificity for thioredoxin and glutathione systems. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 98, n. 7, p. 3673–8, 27 mar. 2001.

SUNG, Y. H. et al. Tellurides from Sunrise Dam gold deposit, Yilgarn Craton, Western Australia: A new occurrence of nagyágite. **Mineralogy and Petrology**, v. 91, n. 3-4, p. 249–270, 2007.

TAKAYAMA, T. et al. Feasibility study of CdTe semiconductor detector for gamma camera - Evaluation of planar images. **Kakuigaku**, v. 37, n. 3, p. 186–187, 2000.

TANG, Z. et al. Self-assembly of CdTe nanocrystals into free-floating sheets. **Science**, v. 314, n. 5797, p. 274–278, 2006.

TANTALEÁN, J. C. et al. The *Geobacillus stearothermophilus* V *iscS* gene, encoding cysteine desulfurase, confers resistance to potassium tellurite in *Escherichia coli* K-12. **Journal of Bacteriology**, v. 185, n. 19, p. 5831–5837, 2003.

TAYLOR, A. Biochemistry of tellurium. **Biol Trace Elem Res**, v. 55, n. 3, p. 231–239, 1996.

TAYLOR, E. R. et al. Spectroscopy of Tm³⁺-doped tellurite glasses for 1470 nm fiber amplifier. **Journal of Applied Physics**, v. 92, n. 1, p. 112, 2002.

TIANO, L. et al. Effect of three diaryl tellurides, and an organoselenium compound in trout erythrocytes exposed to oxidative stress in vitro. **Mutation Research - Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis**, v. 464, n. 2, p. 269–277, 2000.

TOEWS, A. D. et al. Tellurium causes dose-dependent coordinate down-regulation of myelin gene expression. **Molecular Brain Research**, v. 49, n. 1-2, p. 113–119, 1997.

TRUTKO, S. M. et al. Involvement of the respiratory chain of gram-negative bacteria in the reduction of tellurite. **Archives of Microbiology**, v. 173, n. 3, p. 178–186, 2000.

TUCKER, F. L. et al. Complete reduction of tellurite to pure tellurium metal by microorganisms. **Journal of bacteriology**, v. 83, p. 1313–1314, 1962.

TURNER, R. J. et al. Glutathione is a target in tellurite toxicity and is protected by tellurite resistance determinants in *Escherichia coli*. **Canadian journal of microbiology**, v. 47, n. 1, p. 33–40, 2001.

TURNER, R. J.; WEINER, J. H.; TAYLOR, D. E. Tellurite-mediated thiol oxidation in *Escherichia coli*. **Microbiology**, v. 145, n. 9, p. 2549–2557, 1999.

VALKO, M. et al. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. **The international journal of biochemistry & cell biology**, v. 39, n. 1, p. 44–84, 2007.

VALKOVICOVA, L. et al. Protein-protein association and cellular localization of four essential gene products encoded by tellurite resistance-conferring cluster “ter” from pathogenic *Escherichia coli*. **Antonie van Leeuwenhoek, International Journal of General and Molecular Microbiology**, v. 104, n. 6, p. 899–911, 2013.

VESSMAN, K. et al. Catalytic Antioxidant Activity of Diaryl Tellurides in a 2-Phase Lipid-Peroxidation Model. **Journal of Organic Chemistry**, v. 60, n. 14, p. 4461–4467, 1995.

VIJ, P.; HARDEJ, D. Evaluation of tellurium toxicity in transformed and non-transformed human colon cells. **Environ Toxicol Pharmacol**, v. 34, n. 3, p. 768–782, 2012.

VLAMIS-GARDIKAS, A. **The multiple functions of the thiol-based electron flow pathways of Escherichia coli: Eternal concepts revisited** *Biochimica et Biophysica Acta - General Subjects*, 2008.

WALLSCHLÄGER, D.; FELDMANN, J. Formation, occurrence, significance, and analysis of organoselenium and organotellurium compounds in the environment. **Metal ions in life sciences**, v. 7, p. 319–364, 2010.

WANG, A. L. et al. A dual effect of N-acetylcysteine on acute ethanol-induced liver damage in mice. **Hepatology Research**, v. 34, n. 3, p. 199–206, 2006.

WANG, J. S.; VOGEL, E. M.; SNITZER, E. Tellurite glass: a new candidate for fiber devices. **Optical Materials**, v. 3, n. 3, p. 187–203, 1994.

WEN, Y.; WANG, C.; HUANG, S. The perinucleolar compartment associates with malignancy. **Front Biol (Beijing)**, v. 8, n. 4, p. 369–376, 2013.

WHILLIER, S. et al. Role of N-acetylcysteine and cystine in glutathione synthesis in human erythrocytes. **Redox report : communications in free radical research**, v. 14, n. 3, p. 115–124, 2009.

WIESLANDER, E. et al. Antioxidative properties of organotellurium compounds in cell systems. **Biochemical Pharmacology**, v. 55, n. 5, p. 573–584, 1998.

WILBER, C. G. Toxicology of selenium: a review. **Clin Toxicol**, v. 17, n. 2, p. 171–230, 1980.

WOOD, E. J. Marks' basic medical biochemistry: A clinical approach (second edition). **Biochemistry and molecular biology education : a bimonthly publication of the International Union of Biochemistry and Molecular Biology**, v. 34, n. 5, p. 395, 2006.

WU, G. et al. Glutathione metabolism and its implications for health. **The Journal of nutrition**, v. 134, n. 3, p. 489–492, 2004.

WU, K. J. et al. Solvothermal synthesis and characterization of HgTe nanoplatelets using mercury(I) source. **Jiegou Huaxue**, v. 27, n. 4, p. 461–466, 2008.

WU, X. et al. Immunofluorescent labeling of cancer marker Her2 and other cellular targets with semiconductor quantum dots. **Nat Biotechnol**, v. 21, n. 1, p. 41–46, 2003.

WU, X.; SONG, J.; LI, X. Occurrence and distribution of dissolved tellurium in Changjiang River estuary. **Chinese Journal of Oceanology and Limnology**, v. 32, n. 2, p. 444–454, 2014.

WYSE, A. T. et al. Training in inhibitory avoidance causes a reduction of Na⁺,K⁺-ATPase activity in rat hippocampus. **Physiol Behav**, v. 80, n. 4, p. 475–479, 2004.

XUE, C. et al. Chemoprotective effect of N-acetylcysteine (NAC) on cellular oxidative damages and apoptosis induced by nano titanium dioxide under UVA irradiation. **Toxicology in Vitro**, v. 25, n. 1, p. 110–116, 2011.

YI, W. et al. Cadmium, indium, tin, tellurium, and sulfur in oceanic basalts: Implications for chalcophile element fractionation in the Earth. **Journal of Geophysical Research**, v. 105, n. B8, p. 18927, 2000.

YONG, K.-T. et al. Synthesis of cRGD-peptide conjugated near-infrared CdTe/ZnSe core-shell quantum dots for in vivo cancer targeting and imaging. **Chemical communications (Cambridge, England)**, v. 46, n. 38, p. 7136–8, 14 out. 2010.

YOUSEF, E.; HOTZEL, M.; RÜSSEL, C. Effect of ZnO and Bi₂O₃ addition on linear and non-linear optical properties of tellurite glasses. **Journal of Non-Crystalline Solids**, v. 353, n. 4, p. 333–338, 2007.

YU, Y.-G. et al. A multipathogen selective enrichment broth for simultaneous growth of Salmonella enterica serovar Enteritidis, Staphylococcus aureus, and Listeria monocytogenes. **Canadian journal of microbiology**, v. 56, n. 7, p. 585–597, 2010.

ZALUPS, R. K. Basolateral uptake of mercuric conjugates of N-acetylcysteine and cysteine in the kidney involves the organic anion transport system. **Journal of Toxicology and Environmental Health - Part A**, v. 55, n. 1, p. 13–29, 1998.

ZANNONI, D. et al. The bacterial response to the chalcogen metalloids Se and Te. **Adv Microb Physiol**, v. 53, p. 1–72, 2008.

ZENG, R. et al. Aqueous synthesis of type-II CdTe/CdSe core-shell quantum dots for fluorescent probe labeling tumor cells. **Nanotechnology**, v. 20, n. 9, p. 095102, 4 mar. 2009.

ZENI, G. et al. Synthesis of polyacetylenic acids isolated from Heisteria acuminata. **Org Lett**, v. 3, n. 6, p. 819–821, 2001.

ZENI, G. et al. Vinylic tellurides: from preparation to their applicability in organic synthesis. **Chem Rev**, v. 106, n. 3, p. 1032–1076, 2006.

ZENI, G.; FORMIGA, H. B.; COMASSETO, J. V. Improved procedure for the hydrotelluration of alkynes. **Tetrahedron Letters**, v. 41, n. 9, p. 1311–1313, 2000.

ZENI, G.; LENARDÃO, E. J. Progress in organoselenium and organotellurium chemistry. **Tetrahedron**, v. 68, n. 51, p. 10405, dez. 2012.

ZHONG, L.; HOLMGREN, A. Essential role of selenium in the catalytic activities of mammalian thioredoxin reductase revealed by characterization of recombinant enzymes with selenocysteine mutations. **The Journal of biological chemistry**, v. 275, n. 24, p. 18121–8, 16 jun. 2000.

ZHOU, D. et al. **Spectroscopic properties of Tm³⁺ doped TeO₂-R₂O-La₂O₃ glasses for 1.47 μ m optical amplifiers** Journal of Non-Crystalline Solids. **Anais...2011**