

CAPÍTULO 7

UMA ANÁLISE EMPREGANDO A TEORIA DO FUNCIONAL DA DENSIDADE E DOCKING MOLECULAR DAS PROPRIEDADES ELETRÔNICAS, ESTRUTURAIS, VIBRACIONAIS E ÓPTICAS DA FENFORMINA

Data de submissão: 06/03/2024

Data de aceite: 03/06/2024

Jocelia Silva Machado Rodrigues

Programa de Pós-Graduação em Química,
Universidade Federal de Sergipe, São
Cristovão, Sergipe.
<https://orcid.org/0000-0002-3400-948X>

Fernanda Carla Lima Ferreira

Faculdade de Física, Universidade
Federal do Sul e Sudeste do Pará,
Marabá, Pará.
<https://orcid.org/0000-0002-1671-533X>

Glaura Caroena Azevedo de Oliveira

Faculdade de Física, Universidade
Federal do Sul e Sudeste do Pará,
Marabá, Pará, Brazil.
<https://orcid.org/0000-0002-7560-2386>

Rosângela Dala Possa

Faculdade de Química, Universidade
Federal do Sul e Sudeste do Pará,
Marabá, Pará.
<https://orcid.org/0000-0001-8293-1682>

Sidnei Cerqueira Dos Santos

Laboratório de Bioensaios e Bioprocessos
(L@βio), Programa de Pós-Graduação em
Química da Universidade Federal do Sul e
Sudeste do Pará (Unifesspa) Marabá - Pará
<https://orcid.org/0000-0003-1169-256X>

Giselle Barata Costa

Faculdade de Engenharia Mecânica,
Universidade Federal do Sul e Sudeste do
Pará, Marabá, Pará.
<https://orcid.org/0000-0003-2339-8755>

Divanizia do Nascimento Souza

Departamento de Física, Universidade
Federal de Sergipe, Aracaju, Sergipe.
<https://orcid.org/0000-0001-9634-7380>

Érico Raimundo Pereira de Novais

Faculdade de Física, Universidade
Federal do Sul e Sudeste do Pará,
Marabá, Pará.
<https://orcid.org/0000-0002-3669-9082>

Alzeir Machado Rodrigues

Instituto Federal de Educação, Ciência e
Tecnologia do Ceará, Acopiara, Ceará.
<https://orcid.org/0000-0002-8968-9611>

Andréa de Lima Ferreira Novais

Faculdade de Engenharia Mecânica,
Universidade Federal do Sul e Sudeste do
Pará, Marabá, Pará.
<https://orcid.org/0000-0002-0573-288X>

Aldimar Machado Rodrigues

Instituto Federal de Educação, Ciência e
Tecnologia do Ceará, Boa Viagem, Ceará.
<https://orcid.org/0000-0002-0864-8552>

Willian Oliveira Santos

Programa de Pós-graduação em Física
Centro de Ciências e Tecnologia
Universidade Federal de Sergipe
Aracajú-Sergipe
<https://orcid.org/0000-0002-6952-9872>

RESUMO: A organização mundial da saúde informa que o diabetes se tornará a sétima causa de morte mais frequente no mundo, até 2030. Estudos quantitativos sobre a distribuição dos fenômenos de saúde/doença oncológica e da diabetes mellitus tipo 2 sugerem que existe uma associação entre estas duas doenças crônicas que representam um grande desafio para os sistemas de saúde global. Neste trabalho, as propriedades eletrônicas, estruturais, vibracionais e ópticas da fenformina oral da classe das biguanidas na fase gasosa e em ambiente aquoso descritas com um modelo contínuo polarizável foram investigadas usando a teoria do funcional da densidade e *docking molecular*. A absorção ultravioleta-visível e infravermelha da fenformina em ambiente simulado com água apresentou alterações nas transições eletrônicas para altas frequências, quando comparado com o meio gasoso, levando à estabilidade da estrutura energética. Cálculos relacionados aos orbitais entre a banda de valência mais alta ocupada e a banda de condução mais baixa desocupada mostraram que a fenformina possui uma ampla energia de *band gap* indicando que o material pode ser estável e isolante. Os resultados do *docking molecular* mostraram que a fenformina tende a se ligar espontaneamente ao receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (ErbB2), destacando a importância da fenformina como um possível medicamento que inibe o crescimento de células de câncer de mama.

PALAVRAS-CHAVE: Fenformina, DFT, *Docking Molecular*, Câncer de Mama.

DFT AND MOLECULAR DOCKING CALCULATIONS TO STUDY ELECTRONIC, STRUCTURAL, VIBRATIONAL AND OPTICAL PROPERTIES OF THE ORAL ANTIDIABETIC DRUG PHENFORMIN

ABSTRACT: The world health organization reports that diabetes will become the seventh most frequent cause of death in the world, by 2030. Quantitative studies of the distribution of health phenomena/cancer disease and type 2 diabetes mellitus suggest that there is an association between these two chronic diseases that represent a major challenge for global health systems. In this work, the electronic, structural, vibrational and optical, properties of oral phenformin of the biguanide class in the gas phase and in an water-simulated environment described with a polarizable continuum model were investigated using density functional theory and molecular docking. Ultraviolet-visible and infrared absorption of phenformin in an water-simulated environment showed changes in electronic transitions to high frequencies, when compared to the gaseous medium, leading to the energetic structure stability. Calculations related to the orbitals between the highest occupied valence band and the lowest unoccupied conduction band showed that phenformin has a broad band gap indicating that the material can be stable and insulating. The molecular docking results showed that phenformin tends to spontaneously bind to human epidermal growth factor receptor 2 (ErbB2), highlighting the importance of phenformin as a possible drug that inhibits the growth of breast cancer cells.

KEYWORDS: Pherformin, DFT, Molecular Docking, Breast Cancer.

INTRODUÇÃO

As biguanidas formam uma família de compostos com aplicações clínicas no controle da hiperglicemia, como fenformina, metformina, além de medicamentos antimaláricos, antissépticos e antivirais [1]. A fenformina e a metformina são exemplos de medicamentos antidiabéticos orais (biguanidas) convenientemente sintetizados em uma reação química de etapa única. Estes medicamentos para diabetes têm aplicações terapêuticas em diversos tipos de câncer [2]. Há diversos marcadores biológicos comuns entre pacientes com diabetes e câncer, como níveis elevados de peptídeo C, resistência à insulina, hiperativação do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1), efeito mitogênico da insulina, leptina, baixo nível de adiponectina em um ambiente pró-inflamatório. Esses indicadores contribuem para uma associação entre essas condições [2].

Estudos apontam para a importância do uso da fenformina como agente antineoplásico [3]. Agentes antineoplásicos são medicamentos usados para inibir o crescimento acelerado de células cancerígenas. Esse tipo de medicamento começou a ser estudado e utilizado no final do século XIX, e seu uso aumentou ainda mais nos últimos anos devido ao aumento do diagnóstico da neoplasia [4, 5]. Descobertas importantes têm ocorrido para o desenvolvimento de medicamentos com atividade anticancerígena, principalmente devido aos avanços feitos na descoberta e distribuição de medicamentos [6, 7]. A fenformina pode ser considerada um avanço, pois esse medicamento tem potencial de letalidade em linhagens celulares de câncer cinquenta vezes maior que a metformina, outra biguanida [2, 6, 7, 8].

Guo et al. [9] estudaram o uso da fenformina como inibidor do crescimento de células de câncer de mama com superexpressão do HER2/neu (receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano), conhecido também como ErbB2 (proteína presente em alguns casos de câncer de mama que torna os tumores mais resistentes aos tratamentos terapêuticos). O estudo foi realizado *in vitro* e *in vivo* em ratos e, segundo os autores, a fenformina, dependendo da dosagem, inibiu em ambos os casos o crescimento de células cancerígenas conforme mencionado. Krishnamurthy et al. (2014) [8] realizaram estudos *in vivo* realizados em ratos camundongos com câncer de pulmão humano (H460) tratados com fenformina e demonstraram que este medicamento atuou como um antitumoral eficaz, não causando danos hepáticos.

Na pesquisa realizada por Caraci et al. [3] a fenformina e a metformina (biguanida que substituiu a fenformina no tratamento do diabetes) foram estudadas como inibidores de células cancerígenas da próstata. O estudo apontou a eficiência da fenformina em algumas concentrações com diferentes variações no tempo, enquanto a metformina se mostrou ineficaz.

Devido à urgência no combate ao câncer de mama, neste trabalho investigamos as propriedades eletrônicas, estruturais, vibracionais, ópticas e a afinidade de interação entre o receptor de fenformina do fator de crescimento epidérmico humano 2 (ErbB2).

DETALHES COMPUTACIONAIS

Os cálculos foram realizados usando a Teoria do Funcional da Densidade (DFT) com o funcional híbrido B3LYP (função de troca com três parâmetros de Becke [10] combinados com a função de correlação de Lee, Yang e Parr [11]) e a Aproximação de Gradiente Generalizada (GGA) em um conjunto base 6-31+G(d,p). Como primeiro passo, as coordenadas atômicas que formam uma fenformina foram construídas usando o software de modelagem Avogadro 1.2.0 [12]. Em seguida, foram gerados arquivos de entrada para o *software* Gaussian 09 [13], que realiza cálculos *Ab Initio* e descreve a troca e correlação de energia de estruturas em ambiente gasoso e aquoso. Após este processo, as geometrias moleculares da estrutura foram otimizadas, inicialmente na fase gasosa. A quarta etapa foi calcular as frequências Infravermelhas (IR), espectros Ultravioleta-Visíveis (UV-Vis), Potenciais Eletrostáticos Moleculares (MEPs) e Orbitais Moleculares de Fronteira (FMOs). Por fim, a estrutura previamente otimizada na fase gasosa foi colocada em um ambiente aquoso e reotimizada.

Para calcular as frequências IR e UV-Vis da fenformina em ambiente aquoso foi utilizado o Modelo Contínuo Polarizável (PCM) [14] no Campo de Reação Autoconsistente (SCRf) [15], que considera um potencial de interação implícito entre o soluto e o solvente. Ambos os ambientes (gasoso e aquoso) tiveram suas configurações mínimas de energia calculadas. Para o *docking molecular*, a estrutura proteica do domínio extracelular do HER2/neu (receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano), conhecido também como ErbB2 foi caracterizada por Difração de Raios X (DRX) com resolução de 3,25 Å [16] obtida no Protein Database [17] (<http://www.rcsb.org>).

O UCSF Chimera [18] foi utilizado para realizar o ajuste entre ErbB2 com hidrogênios e cargas elétricas negativas e ligantes da fenformina. O AutoDock Vina [19] foi utilizado para realizar o *docking* entre ErbB2 e fenformina.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Propriedades estruturais e eletrônicas

As Figuras 1a e 1b mostram as estruturas da fenformina otimizadas em ambiente gasoso e aquoso, respectivamente. O funcional híbrido B3LYP/6-31++G (d,p) foi usado para a realização dos cálculos. A Figura 1a e 1b e a Tabela 1 mostram uma comparação entre as rotações dos ângulos diédricos dos átomos de nitrogênio na fenformina em meio gasoso e aquoso. Quando imersa em água, a fenformina sofre o efeito de solvatação que provoca rotações nos ângulos diédricos da região do nitrogênio, em relação à fase gasosa.

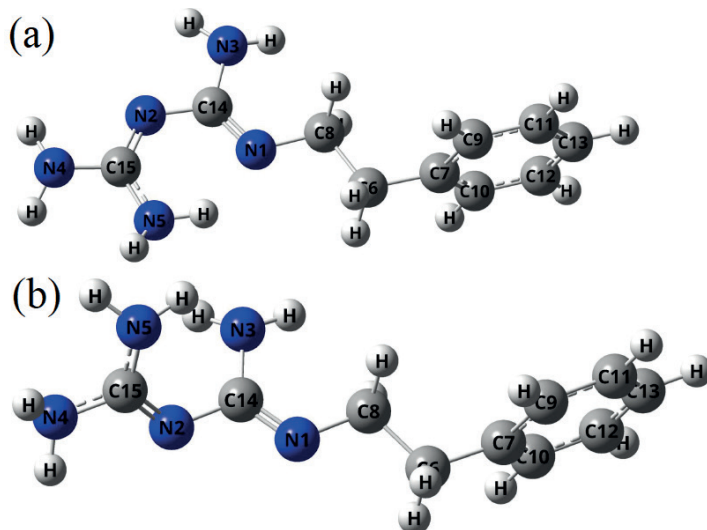


Figura 1: Estruturas da fenformina otimizadas. Em (a) em fase gasosa. Em (b) ambiente aquoso.

| Ambiente | $C_{14}-N_2-C_{15}-N_5$ | $C_8-N_1-C_{14}-N_3$ | $N_3-C_{14}-N_2-C_{15}$ |
|----------|-------------------------|----------------------|-------------------------|
| Gasoso | $-8,08^\circ$ | $-0,04^\circ$ | $-172,70^\circ$ |
| Aquoso | $-8,45^\circ$ | $-3,25^\circ$ | $-52,01^\circ$ |

Tabela 1: Ângulos diédricos da região de nitrogênio da fenformina.

Mapa de potencial eletrostático e orbitais moleculares de fronteira

As Figuras 2a e 2b mostram os Mapas de Potencial Eletrostático (MEP_s) em diferentes ângulos e os limites dos Orbitais Moleculares de Fronteira (FMOs) da fenformina, respectivamente. Os MEPs e os FMOs foram calculados na fase gasosa, usando o método B3LYP.

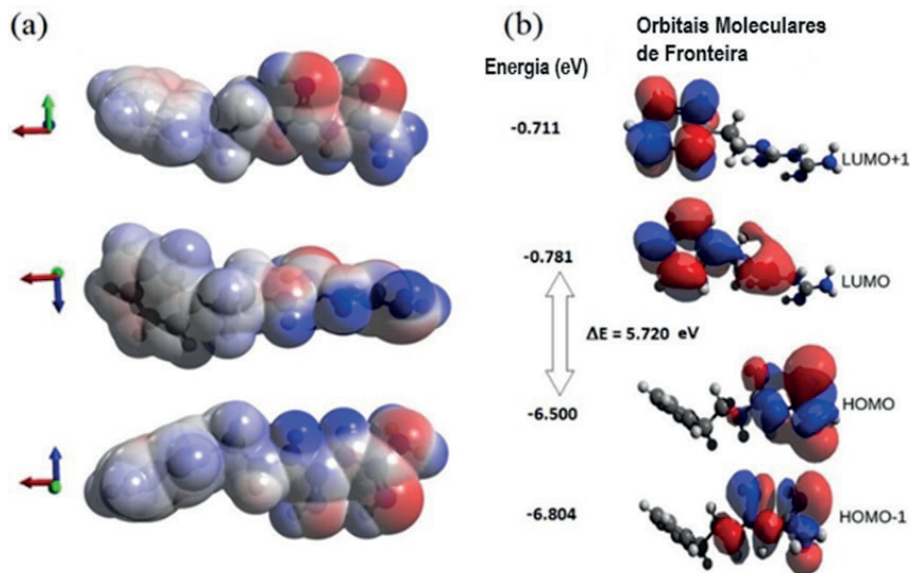


Figura 2: (a) MPEs da molécula de fenformina na fase gasosa vistos de diferentes ângulos. (b) FMOs da molécula de fenformina em fase gasosa.

O vermelho mostrado na Figura 2a representa o potencial eletrostático mais eletronegativo com intensa repulsão. O azul indica o potencial mais eletropositivo com forte atração, enquanto o branco mostra que as regiões apolares. A Figura 2a mostra ainda que as cargas elétricas negativas estão nas regiões que circundam os átomos de nitrogênio (=NH e -NH₂) e as descargas elétricas positivas circundam os átomos de hidrogênio e nitrogênio (NH).

O orbital molecular ocupado de maior energia (HOMO) doa elétrons para ocupar os orbitais ligantes e realizar interações. O orbital molecular desocupado de menor energia (LUMO) recebe elétrons doados por um ligante e favorece a formação da ligação [22]. A Figura 2 (b) mostra que os orbitais moleculares mais alto ocupados (HOMO-1 e HOMO) estão distribuídos na região nitrogenada da molécula de fenformina na fase gasosa. Os orbitais moleculares mais baixo desocupados (LUMO e LUMO+1) estão distribuídos principalmente no anel aromático da molécula e LUMO na região nitrogenada. A energia de *band gap* calculada entre os orbitais HOMO e LUMO foi de ($\Delta E_{\text{HOMO-LUMO}}=5,720$ eV), esse valor mostra que a molécula é quimicamente estável [23] e isolante [22].

Espectroscopia vibracional

Análises vibracionais usando espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR) fornecem detalhes sobre as interações intermoleculares envolvidas, dando origem a cada uma das bandas observadas em números de onda específicos.

A Figura 3a e 3b mostram os espectros FT-IR calculados da fenformina, em fase gasosa e meio aquoso, respectivamente. Os espectros foram obtidos entre 0-4000 cm^{-1} usando o funcional híbrido B3LYP/6-31++G(d,p).

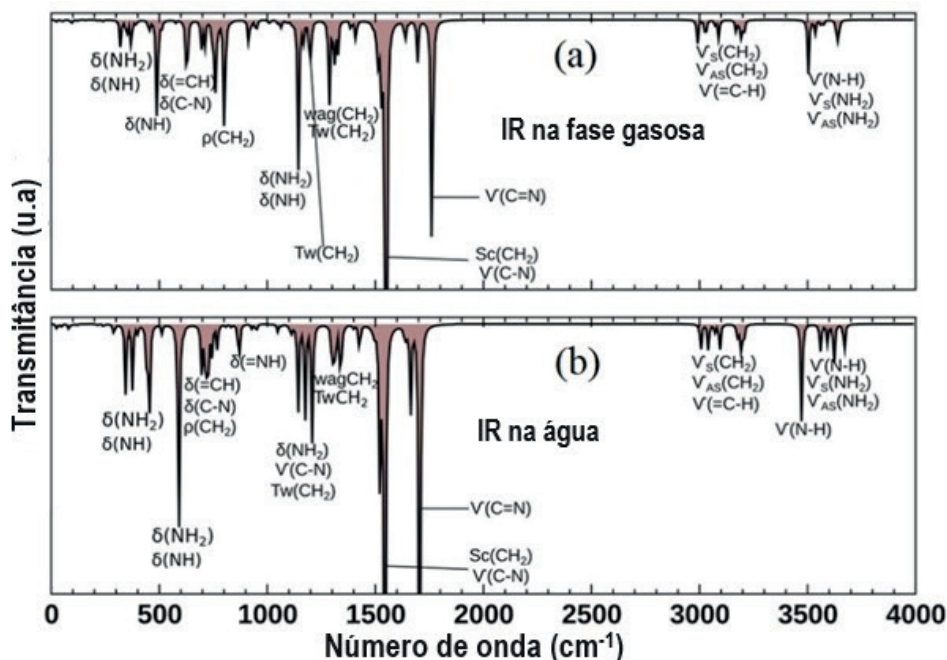


Figura 3: Espectro de transmissão infravermelha (IR) da fenformina calculado na fase gasosa e meio aquoso usando B3LYP/6-31++G(d,p).

Apresentaram bandas de deformação angular dos grupos NH_2 , NH , δNH_2 e $\delta(\text{NH})$. Na fase gasosa (Fig. 3a) foram observadas as bandas relacionadas à deformação $\rho(\text{CH}_2)$ em 500 cm^{-1} e aproximadamente 810 cm^{-1} e as deformações $\delta(\text{=NH})$ e $\delta(\text{C-N})$ apresentaram uma banda em torno de 600 cm^{-1} . Em ambiente aquoso (Fig. 3b), a deformação $\rho(\text{CH}_2)$ foi observada próximo a 580 cm^{-1} e em 770 cm^{-1} e as deformações $\delta(\text{=NH})$ e $\delta(\text{C-N})$ em aproximadamente 700 cm^{-1} . A banda (N-H), em fase gasosa, foi observada em 3504 cm^{-1} enquanto, em ambiente aquoso, em 3473 cm^{-1} . A Figura 3a mostra ainda, bandas de $\rho(\text{CH}_2)$, $\text{v}(\text{C=N})$ e $\text{v}(\text{N-H})$ que aparecem em ambiente aquoso com frequências ligeiramente inferiores ao observados na fase gasosa. Uma explicação teórica para esse fato pode ser atribuída à possibilidade de que, em um ambiente aquoso, certas ligações covalentes intramoleculares da fenformina se tornam menos rígidas e passam a vibrar em frequências mais baixas. A Figura 3a revela bandas de $\rho(\text{CH}_2)$, $\text{v}(\text{C=N})$ e $\text{v}(\text{N-H})$ que são observadas em ambiente aquoso com frequências ligeiramente inferiores às observadas na fase gasosa. Uma explicação teórica para esse fenômeno pode ser associada à ideia de que, em um ambiente aquoso, algumas das ligações covalentes intramoleculares da fenformina tornam-se menos rígidas, resultando em vibrações em frequências mais baixas.

As localizações e aspectos da banda de transmissão nos espectros de IR (Fig. 3a e 3b) assemelham-se aos resultados relatados na literatura para compostos pertencentes ao grupo das biguanidas e, portanto, estruturalmente semelhantes à fenformina [24,25]. O espectro IR calculado em ambiente aquoso (Fig. 3b) é semelhante experimental da O-tolil biguanida, substância com estrutura análoga à fenformina, adquirida do banco de dados espectrofotométrico de materiais Spectra Base [26]. Esta semelhança mostra que o método teórico utilizado é confiável.

Espectroscopia ultravioleta-visível

As Figuras 4a e 4b mostram os espectros de absorção óptica da fenformina. Os espectros foram calculados na região Ultravioleta-Visível (UV-Vis) em fase gasosa obtidos entre 180 a 250 nm (Fig. 4a) e em ambiente aquoso de 170 a 240 nm (Fig. 4b) ambos espectros foram calculados usando o funcional híbrido B3LYP/6-31++G(d,p).

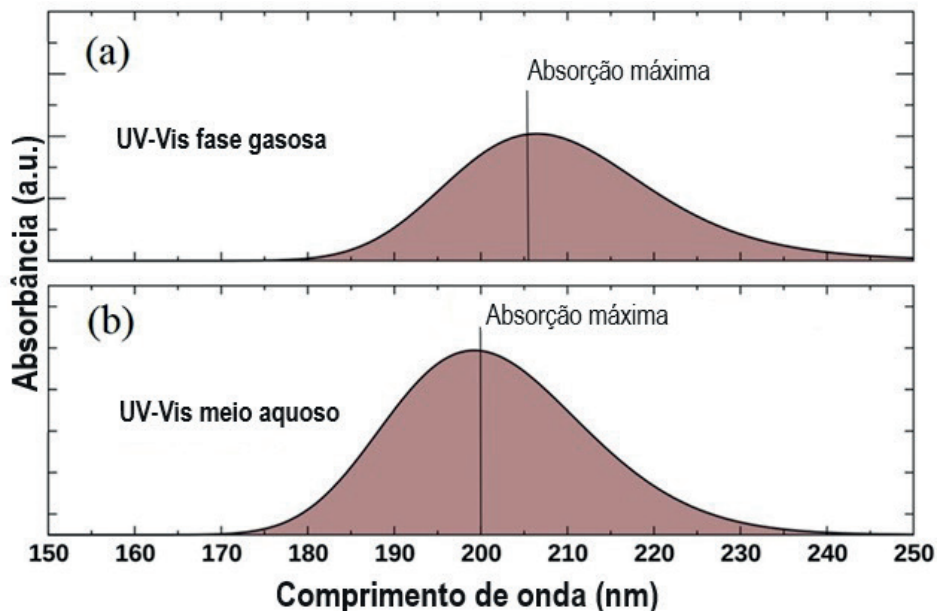


Figura 4: Espectros de absorção do UV-Vis para fenformina. Em (a) fase gasoso. Em (b) meio aquoso.

As Figuras 4a e 4b mostram que o pico de absorção UV-Vis da fenformina na fase gasosa ocorreu em aproximadamente 205 nm e no meio aquoso em 200 nm, respectivamente. A partir destes resultados, é possível observar que, em ambiente aquoso, há uma alteração nas transições eletrônicas da fenformina para altas frequências, tornando-as energeticamente mais estáveis.

O espectro UV-Vis da fenformina mostrado na Fig. 4, calculado na fase gasosa, foi comparado com o UV-Vis do O-Tolil Biguanidato. A absorção máxima da radiação UV-Vis observada na O-Tolil Biguanida ocorre em torno de 205 nm, resultado semelhante ao obtido para a fenformina na fase gasosa no presente trabalho.

As Figuras 5 (a), (b) e a Tabela 2 mostram, respectivamente, as transições eletrônicas e as energias envolvidas nos primeiros cinco estados excitados da fenformina em ambiente gasosa e aquoso. As transições HOMO-LUMO (55-56) da fenformina na fase gasosa ocorrem no 1º, 3º e 4º estados de excitação, enquanto em ambiente simulado de água ocorrem no 2º e 5º estados de excitação.

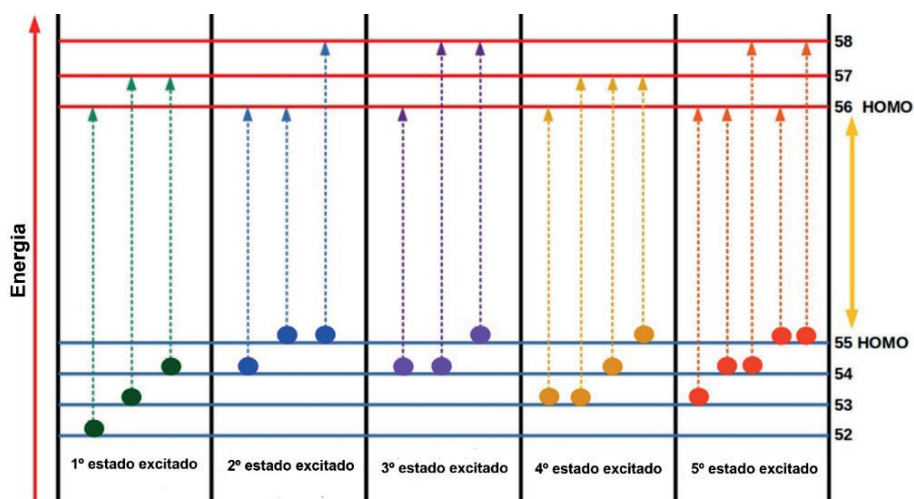


Figura 5: Transições eletrônicas dos primeiros cinco estados excitados da fenformina. Em (a) fase gasosa com, 51=HOMO-4, 52=HOMO-3, 53=HOMO-2, 54=HOMO-1, 55=HOMO, 56=LUMO, 57=LUMO+1, 58=LUMO+2, 59=LUMO+3. Em (b) meio aquoso com, 52=HOMO-3, 53=HOMO-2, 54=HOMO-1, 55=HOMO, 56=LUMO, 57=LUMO+1, 58=LUMO+2.

| Ambiente | EES1 | EES2 | EES3 | EES4 | EES5 |
|----------|------|------|------|------|------|
| Gasoso | 5,19 | 5,28 | 5,40 | 5,40 | 5,45 |
| Aquoso | 5,29 | 5,68 | 5,76 | 5,80 | 5,86 |

Tabela 2: Energias dos Estados Excitados (EES), em eV, da fenformina em fase gasoso e meio aquoso.

Docking molecular

O *Docking molecular* é uma técnica que busca possíveis orientações geométricas para realizar a ligação de um ligante a uma macromolecular. As interações ligante-proteína estão envolvidas em muitos processos biológicos com implicações farmacocinéticas.

A Figura 6 mostra a proteína ErbB2 que é formada pela combinação de seis cadeias polipeptídicas identificadas em ordem alfabética de A a F.

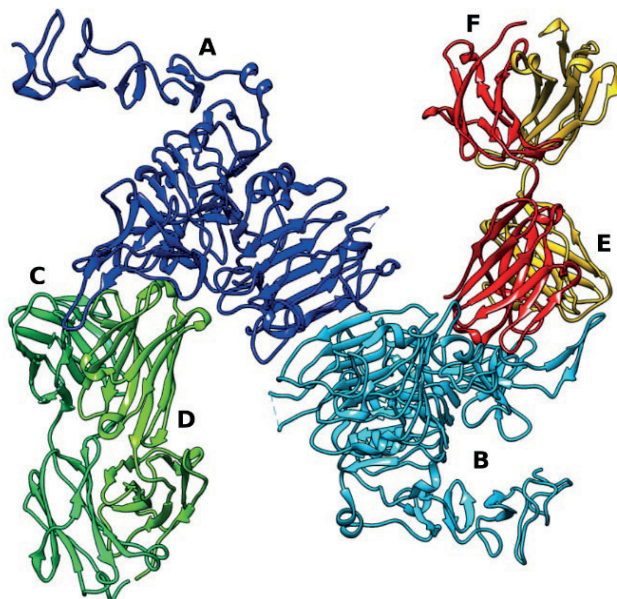


Figura 6: Seis cadeias polipeptídicas formando a estrutura quaternária do domínio extracelular do receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (ErbB2).

A Tabela 3 mostra as dez regiões com maior probabilidade de ocorrer *docking* entre fenformina e proteína ErbB2, energia de ligação e as raízes dos desvios quadráticos médios do limite inferior (RMSD l.b.) e limite superior (RMSD u.b.).

| Regiões | Energia (kcal/mol) | RMSD l.b. | RMSD u.b. |
|---------|--------------------|-----------|-----------|
| a | -6,7 | 0,00 | 0,00 |
| b | -6,3 | 2,41 | 3,30 |
| c | -6,6 | 12,87 | 14,68 |
| d | -6,6 | 18,74 | 20,83 |
| e | -6,6 | 19,19 | 21,42 |
| f | -6,4 | 33,39 | 34,50 |
| g | -6,3 | 54,19 | 55,37 |
| h | -6,6 | 54,34 | 55,60 |
| i | -6,5 | 62,54 | 64,16 |
| j | -6,5 | 69,71 | 72,27 |

De acordo a Tabela 3, as energias de ligação calculadas estão na faixa entre -6,3 e -6,7 kcal/mol. Os valores negativos sugerem que o *docking* entre fenformina e ErbB2 ocorre de forma espontânea, ou seja, os complexos são estáveis. Na região **b**, o segundo ajuste mais favorável, possui maior energia que as demais com exceção do *docking* em **g**, mas é um processo muito favorecido devido aos baixos valores de RMSD lb. e RMSD u.b. O RMSD mede as distâncias interatômicas entre a estrutura gerada e a estrutura do molde [27].

As Figuras 7a-j mostram o *docking* entre fenformina e ErbB2 em dez regiões diferentes. Em **a**, **b** e **c**, o *docking* da fenformina na proteína ErbB2 ocorreu na região A da cadeia polipeptídica e estabeleceu uma ligação de hidrogênio de 1,94 Å com um resíduo de Valina (Val), 2,17 Å com um resíduo de Glicina (Gly) e 1,98 Å com um resíduo de Glicina (Gly) e 1,98 Å com um resíduo de Alanina (Ala), respectivamente. Em **d** o *docking* da fenformina (ligante) na proteína ErbB2 (receptor) ocorreu na região da cadeia polipeptídica A e B com resíduos próximos a Alanina (Ala), Treonina (Thr), Leucina (Leu) e Serina (Ser). Nesta região não foram observadas ligações de hidrogênio entre o ligante e o receptor. Na Figura 7e, o *docking* da fenformina (ligante) na proteína ErbB2 (receptor) ocorreu na região da cadeia polipeptídica A e B, onde há uma ligação de hidrogênio de 1,94 Å com a molécula de fenformina e um resíduo de histidina (His) da cadeia A. Região formada principalmente pelas cadeias polipeptídicas A e B e que estabeleceu ligações de hidrogênio de 3,56 Å com resíduo de Glutamina (Glu) da cadeia A, 2,38 Å com resíduo de arginina (Arg) da cadeia B e 2,53 Å de resíduo de asparagina (Asn) da cadeia B. Na Figura 7g o *docking* entre o ligante e o receptor ocorreu em uma região formada pela cadeia polipeptídica C e estabeleceu uma ligação de hidrogênio de 2,24 Å com o resíduo Prolina (Pro). Na Figura 7h o *docking* entre o ligante e o receptor ocorreu em uma região formada principalmente pelas cadeias polipeptídicas C e B e os resíduos de aminoácidos mais próximos foram o Glutamato (Glu), Leucina (Leu) e Prolina (Pro). Nesta região não foram observadas ligações de hidrogênio entre o ligante e o receptor. Na Figura 7i o *docking* entre a fenformina e a proteína ErbB2 ocorreu na região da cadeia polipeptídica B e estabeleceu uma ligação de hidrogênio de 2,41 Å com um resíduo de Leucina (Leu). Finalmente, a Figura 7j mostra que o *docking* entre fenformina e proteína ocorreu nas regiões das cadeias polipeptídicas E e F que estabeleceram ligações de hidrogênio de 2,03 Å com resíduo de Lisina (Lys) e 2,46 com resíduo de Glicina (Gly), respectivamente.

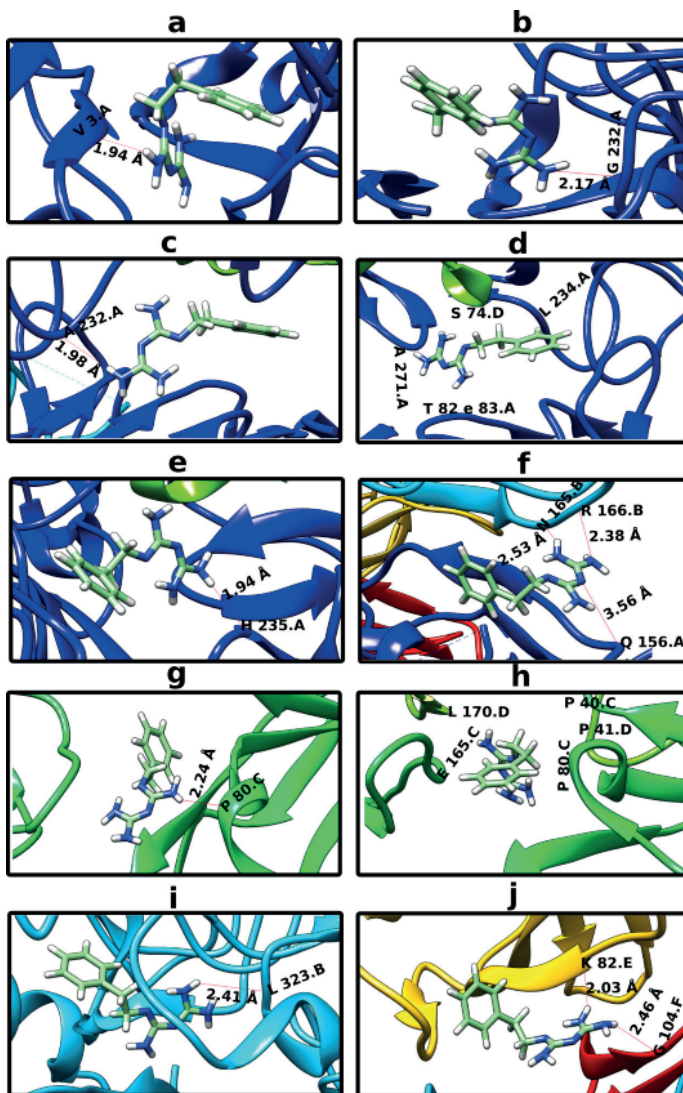


Figura 7: Regiões de ajuste do *docking* entre a fenformina e a proteína ErbB2 em ordem alfabética.

CONCLUSÕES

Neste trabalho estudamos as propriedades eletrônicas, estruturais, vibracionais, ópticas e a afinidade da ligação entre ErbB2/fenformina a partir dos métodos, DFT/B3LYP-GGA/6-31+G(d,p) e PCM/SCRF.

Os cálculos relacionados aos mapas de potencial eletrostático mostraram que ao redor dos átomos de nitrogênio (=NH e -NH₂) há predominância de cargas elétricas negativas e entre as ligações dos átomos de hidrogênio com nitrogênio (NH) cargas elétricas positivas.

Os espectros UV-Vis e IR calculados em ambiente aquoso mostraram deslocamentos das transições eletrônicas em direção a altas frequências.

A ligação espontânea entre a fenformina e a proteína ErbB2 observada no cálculo de *docking molecular* mostrou que as biguanidas podem ser utilizadas como possíveis inibidores do crescimento de células de câncer de mama.

O valor estimado da energia de *band gap* relacionada aos orbitais moleculares de fronteira, HOMO-LUMO, mostrou que a fenformina possui um largo *band gap* indicando que o material é estável e isolante.

Nossos resultados mostraram que é urgente uma investigação teórica-experimental mais aprofundada das propriedades da fenformina para ser utilizada como medicamento anticancerígeno.

REFERÊNCIAS

1. Kathuria, D.; Bankar, A. A.; Bharatam, P. V.; “**what’s in a structure?**” the story of biguanides, *Journal of Molecular Structure* 1152 (2018) 61–78. doi:10.1016/j.molstruc.2017.08.100.
2. García Rubiño, M. E.; Carrillo, E.; Ruiz Alcalá, G.; Domínguez-Martín, A.; Marchal, J. A.; Boulaiz, H.; **Phenformin as an anticancer agent: Challenges and prospects**, *International Journal of Molecular Sciences* 20 (13) (2019). doi:10.3390/ijms20133316.
3. Caraci, F.; *at al.*; **Effects of phenformin on the proliferation of human tumor cell lines**, *Life Sciences* 74 (5) (2003) 643–650. doi:10.1016/j.lfs. 2003.07.015.
4. Martins, I.; Rosa, H. V. D.; **Considerações toxicológicas da exposição ocupacional aos fármacos antineoplásicos**, *Revista brasileira Medicina do trabalho* 2 (2004) 118–125. doi:http://www.rbmt.org.br/about-the-authors/201/pt-BR.
5. Rocha, F. L. R.; Marziale, M. H. P.; Robazzi, M. L. d. C. C.; **Perigos potenciais a que estão expostos os trabalhadores de enfermagem na manipulação de quimioterápicos antineoplásicos: conhecê-los para preveni-los**, *Revista Latino-Americana de Enfermagem* 12 (3) (2004) 511–517. doi:10.1590/S0104-11692004000300009.
6. Katiyar, C.; Gupta, A.; Kanjilal, S.; Katiyar, S.; **Drug discovery from plant sources: An integrated approach, AYU** (An international quarterly journal of research in Ayurveda) 33 (1) (2012) 10–19. doi:10.4103/0974-8520.100295.
7. Cui, W.; Aouidate, A.; Wang, S.; Yu, Q.; Li, Y.; Yuan, S.; **Discovering anticancer drugs via computational methods**, *Frontiers in Pharmacology* 11 (2020). doi:10.3389/fphar.2020.00733.
8. Krishnamurthy, S.; Ng, V. W.; Gao, S.; Tan, M.-H.; Yang, Y. Y.; **Phenforminloaded polymeric micelles for targeting both cancer cells and cancer stem cells in vitro and in vivo**, *Biomaterials* 35 (33) (2014) 9177–9186. doi: 10.1016/j.biomaterials.2014.07.018.
9. Guo, Z.; Zhao, M.; Howard, E. W.; Zhao, Q.; Parris, A. B.; Ma, Z.; Yang, X.; **Phenformin inhibits growth and epithelial-mesenchymal transition of erbb2-overexpressing breast cancer cells through targeting the igf1r pathway**, *Oncotarget* 8 (36) (2017) 60342. doi:10.18632/oncotarget.19466.

10. Becke, A. D.; **Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior**, *Phys. Rev. A* 38 (1988) 3098–3100. doi: 10.1103/PhysRevA.38.3098.
11. Miehlich, B.; Savin, A.; Stoll, H.; Preuss, H.; **Results obtained with the correlation energy density functionals of Becke and Lee, Yang and Parr**, *Chemical Physics Letters* 157 (3) (1989) 200–206. doi:10.1016/0009-2614(89) 87234-3.
12. Hanwell, M. D.; et al.; **Avogadro: an advanced semantic chemical editor, visualization, and analysis platform**, *Journal of Cheminformatics* 4 (2012) 1–17. doi:10.1186/1758 2946-4-17.
13. Frisch, M. J.; et al., **Gaussian 09** (2009).
14. Mennucci, B.; et al.; **Polarizable continuum model (PCM) calculations of solvent effects on optical rotations of chiral molecules**, *The Journal of Physical Chemistry A* 106 (25) (2002) 6102–6113. doi:10.1021/ jp020124t.
15. Rauhut, G.; Clark, T.; Steinke, T.; **A numerical self-consistent reaction field (scrF) model for ground and excited states in NDDO-based methods**, *Journal of the American Chemical Society* 115 (20) (1993) 9174–9181. doi:10. 1021/ja00073a036.
16. Franklin, M. C.; Carey, K. D.; Vajdos, F. F.; Leahy, D. J.; De Vos, A. M.; Sliwkowski, M. X.; **Insights into ErbB signaling from the structure of the ErbB2-pertuzumab complex**, *Cancer Cell* 5 (4) (2004) 317–328. doi:10. 1021/ja00073a036.
17. Berman, H. M.; et al.; **The Protein Data Bank**, *Nucleic Acids Research* 28 (1) (2000) 235–242. doi:10.1093/nar/28.1.235.
18. Pettersen, E. F.; Goddard, T. D.; Huang, C. C.; Couch, G. S.; Greenblatt, D. M.; Meng, E. C.; Ferrin, T. E.; **UCSF Chimera—a visualization system for exploratory research and analysis**, *Journal of Computational Chemistry* 25 (13) (2004) 1605–1612. doi:10.1002/jcc.20084.
19. Trott, O.; Olson, A. J.; **Autodock Vina: Improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function**, efficient optimization, and multithreading, *Journal of Computational Chemistry* 31 (2) (2010) 455–461. doi:10.1002/jcc.21334.
20. Jakalian, A.; Jack, D. B.; Bayly, C. I.; **Fast, efficient generation of high-quality atomic charges. AM1-BCC model: II. parameterization and validation**, *Journal of Computational Chemistry* 23 (16) (2002) 1623–1641. doi:10.1002/jcc.10128.
21. Gasteiger, J.; Marsili, M.; **Iterative partial equalization of orbital electronegativity—a rapid access to atomic charges**, *Tetrahedron* 36 (22) (1980) 3219– 3228. doi:10.1016/0040-4020(80)80168-2.
22. Bedier, R.; Yousef, T.; Abu El-Reash, G.; El-Gammal, O.; **Synthesis, structural, optical band gap and biological studies on iron (III), nickel (II), zinc (II) and mercury (II) complexes of benzyl α -monoxime pyridyl thiosemicarbazone**, *Journal of Molecular Structure* 1139 (2017) 436–446. doi: 10.1016/j.molstruc.2017.03.054.
23. Feng, D.; Losovyj, Y.; Tai, Y.; Zharnikov, M.; Dowben, P.; **Engineering of the electronic structure in an aromatic dithiol monomolecular organic insulator**, *J. Mater. Chem.* 16 (2006) 4343–4347. doi:10.1039/B609217A.

24. Janaki, C.; Sailatha, E.; Gunasekaran, S.; R. Kumaar, G.; **Molecular structure and spectroscopic characterization of metformin with experimental techniques and dft quantum chemical calculations**, *International Journal of TechnoChem Research* 2 (2) (2016) 91–104. doi:https://technochemsai.com/home/article_abstract/48.
25. Beaula, T. J.; Muthuraja, P.; Sethuram, M.; Dhandapani, M.; Rastogi, V.; B. Jothy, V.; **Biological and spectral studies of o-tolyl biguanide: Experimental and theoretical approach**, *Journal of Molecular Structure* 1128 (2017) 290–299. doi:10.1016/j.molstruc.2016.08.060.
26. Wiley, J.; **Sons, Inc. spectrabase** (2021). URL <https://spectrabase.com/>
27. Kirchmair, J.; Markt, P.; Distinto, S.; Wolber, G.; Langer, T.; **Evaluation of the performance of 3d virtual screening protocols: Rmsd comparisons, enrichment assessments, and decoy selection—what can we learn from earlier mistakes?**, *Journal of Computer-Aided Molecular Design* 22 (3) (2008) 213–228. doi:10.1007/s10822-007-9163-6.