

EDUCAÇÃO CIÊNCIA E SAÚDE
<http://dx.doi.org/10.20438/ecs.v7i2.297>

ESTUDO DA INIBIÇÃO DA ACETILCOLINESTERASE POR DOCKING MOLECULAR: APLICAÇÃO NO TRATAMENTO DA DOENÇA DO ALZHEIMER

Francisco Carlos de Medeiros Filho¹, Ketly do Santos Nascimento², Willian Oliveira Santos³, Nilton Ferreira Frazão⁴

¹ Curso de Ciências Naturais e Biotecnologias, Programa de Pós-Graduação Ciências Naturais e Biotecnologias, Universidade Federal de Campina Grande, Laboratório de Simulação Computacional e Modelagem de Nanomateriais, Cuité-PB, Brasil.

² Cursando de Licenciatura em Física, Unidade Acadêmica de Física e Matemática, Universidade Federal de Campina Grande, Laboratório de Simulação Computacional e Modelagem de Nanomateriais, Cuité-PB, Brasil.

³ Curso de Física, Programa de Pós-Graduação em Física, Universidade Federal de Campina Grande, Laboratório de Simulação Computacional e Modelagem de Nanomateriais, Cuité-PB, Brasil.

⁴ Prof^o da Unidade Acadêmica de Física e Matemática, Universidade Federal de Campina Grande, Laboratório de Simulação Computacional e Modelagem de Nanomateriais, Cuité-PB, Brasil.

Email para correspondência: niltonfrazao@gmail.com

Resumo

A expectativa de vida tem crescido absurdamente com o avanço das condições de vida, recursos tecnológicos e a medicina. Conseqüentemente, um aumento de doenças neurodegenerativas. A doença do Alzheimer pode ser caracterizada como degradação da comunicação sináptica no sistema nervoso. Nesse sentido, é considerada uma doença progressiva e sem cura (até o presente momento). Evidenciada com o aumento da idade, destacando-se principalmente, a população dos idosos. Este trabalho teve como objetivo investigar *in silico* as propriedades de interação de alguns inibidores, dentre eles, Tacrina e Donepezil, com a Acetilcolinesterase. A metodologia utilizada foi a seleção de fármacos, Donepezil e Tacrina e também o receptor da acetilcolinesterase. Em seguida foi realizada otimizações: clássicas e quânticas, depois realizado o docking molecular. Por meio de estudos *in silico* através de métodos computacionais a interação dos fármacos com a enzima acetilcolinesterase, obteve resultados significativos de problemas farmacológicos relacionados a doença neurodegenerativa (Doença do Alzheimer). A relevância da pesquisa consiste em obter as melhores conformações de menor energia por meio do docking molecular, que foram comprovadas por conceitos teóricos, físico-químicos e termodinâmicos.

Palavras-chave: inibidores da acetilcolinesterase, *in silico*, métodos computacionais.

Abstract

Life expectancy has grown absurdly with the advancement of living conditions, technological resources, and medicine. Consequently, an increase in neurodegenerative diseases. Alzheimer's disease can be characterized as the degradation of synaptic communication in the nervous system. In this sense, it is considered a progressive disease with no cure (until now). Evidenced with increasing age, especially the elderly population. This work aimed to investigate in silico the interaction properties of some inhibitors, among them, Tacrina and Donepezil, with Acetylcholinesterase. The methodology used was the selection of Donepezil and Tacrine drugs, and also the acetylcholinesterase receptor. Then, classical and quantum optimizations were performed, as well as molecular docking was carried out. Through in silico studies using computational methods the interaction of drugs with the enzyme acetylcholinesterase, it was obtained significant results from pharmacological problems related to neurodegenerative disease (Alzheimer's disease). The relevance of the research is to obtain the best conformations of less energy through molecular docking, which were proven by physical-chemical and thermodynamic theoretical concepts.

Keywords: acetylcholinesterase inhibitors, in silico, computational methods.

1 Introdução

A expectativa de vida tem crescido absurdamente com o avanço das condições de vida, recursos tecnológicos e a medicina. Consequentemente, um aumento de doenças neurodegenerativas. A doença do Alzheimer pode ser caracterizada como degradação da comunicação sináptica no sistema nervoso. Nesse sentido, é considerada uma doença progressiva e sem cura (até o presente momento). Evidenciada com o aumento da idade, destacando-se principalmente, a população dos idosos.

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), em uma matéria publicada no G1 (2019) aponta que casos de demência vão triplicar e chegar até 152 milhões de pessoas até 2050. Dentre as doenças que causam demência, destaca-se a Doença do Alzheimer (DA) que afeta a população mais idosa, causando uma problemática a nível mundial. (GLOBO, 2019)

A doença do Alzheimer (DA) foi descoberta 1906 por um psiquiatra alemão Alois Alzheimer que estudou os sintomas em uma paciente, chamado August Deter que foi acometido pela doença. De acordo com Inouye, Pedrazzani e Pavarini (2010) a Doença de Alzheimer (DA) é um tipo de demência, de declínio cognitivo crescente e irreversível, com múltiplos déficits cognitivos, dos quais um obrigatoriamente é a memória, suficientemente intensos para causar impacto nas atividades de vida diária.

Petersen (2006) afirma que existem estágios da doença que podem ser identificados, como: Estágio inicial: leve esquecimento de fatos recentes,

dificuldade de realizar tarefas simples, como, utilizar utensílios domésticos, vestir a roupa, higienização e alimentação. Estágio intermediário: dificuldade de reconhecer pessoas, incapacidade de aprendizado, incontinência urinária e fecal. Estágio final: distúrbios graves de linguagem, perda da autonomia, restrita ao leito, irritação extrema e etc. (PETERSEN, 2006)

A população mundial tem crescido absurdamente, com isso, a expectativa de vida também tem aumentado, como também o número de pessoas com idade avançada. Com relação a World Alzheimer Report, em 2010, em todo mundo foram gastos aproximadamente US\$ 604 bilhões com cuidados a pacientes com demência. Os gastos com cuidados informais (cuidados familiares e perda de oportunidade de trabalho) contribuem com grande parcela desse valor, enquanto os gastos relativos a cuidados médicos são bem menos expressivos (WIMO & PRINCE, 2010).

No Brasil, o envelhecimento populacional vem tornando-se crescente nos últimos anos. No ano de 2010, especificamente, 7,4% da população brasileira era considerada entre 65 anos e/ou acima dessa idade. Ou seja, considerando a possibilidade de que mais de 14 milhões de pessoas estão dentro dessa faixa etária (IBGE, 2011). Estudos realizados pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (2009) afirma que a probabilidade é de crescimento até 2030 é de 30% e em 2050 o número de pessoas idosas aumente o dobro do esperado, o que destaca aproximadamente 64 milhões de brasileiros idosos.

Estudos realizados por Ferri e colaboradores (2005) e Prince (2007) afirmaram que 24 milhões de pessoas apresentaram alguma demência por todo o mundo, sendo a doença do Alzheimer a mais característica e comum nesse período. A importância de encontrar terapias no tratamento de pacientes com doenças neurodegenerativas, é encontrar um fator neuroprotetor, com intuito de reduzir ou inativar a proliferação da enzima AChE, resultando no avanço do tratamento da doença DA. A intenção de melhorar a inibição dessa enzima AChE é o desenvolvimento de processos sobre melhoramento dos fármacos, inovando, diminuindo os efeitos colaterais, reduzir os custos nos pacientes portadores dessa doença.

De acordo com Kiametis (2012) o primeiro fármaco inibidor da AChE aprovado pelo Food and Drug Administration (FDA) foi a tacrina, conhecida

como *Cognex*. Sua utilização atualmente é bastante limitada. Após a tacrina, foi desenvolvida o donepezil, de nome comercial *Aricept*. (KIAMETIS, 2012)

A bioquímica computacional pode ser considerada uma ferramenta que se aplica as diversas áreas das ciências, como: Física, Química, Biologia e Matemática. Essa ferramenta prevê através de cálculos estatísticos simulações *in silico* a partir de sistemas biológicos que são de extrema importância para compreensão de problemáticas envolvendo áreas da saúde, farmacologia, agricultura e entre outros sistemas bioquímicos.

O estudo entre as interações de proteína-ligante ou proteína-proteína fazem parte da bioquímica computacional. A necessidade de analisar os sítios ativos e observar a energia de interação com os possíveis ligantes (fármacos) e a proteína (receptor) pode-se caracterizar-se uma análise teórica por modelagem molecular. Sabendo a contribuição de softwares que podem auxiliar e gerar resultados economicamente viáveis, a partir da compreensão dos sistemas biológicos, como também o planejamento de novas drogas farmacológicas. (VERLI; BARREIRO, 2005)

O docking molecular ou ancoragem molecular ou também conhecido como atracamento molecular é conhecido por ser um procedimento *in silico*, um análise teórica a respeito de simulação entre a interação de duas moléculas resultando em uma interação de proteína-ligante ou proteína-proteína. (VERLI, 2014)

Emil Fischer 1984 descreveu o docking molecular como um modelo chave-fechadura. Nesse modelo, o receptor (proteína) é considerada como “fechadura” e o sítio ativo é idealizado como o “buraco da fechadura” e o ligante a “chave” da fechadura.

O modelo de complexo molecular permite compreensão acerca das propriedades físico-químicas e suas interações energéticas, além disso, considera características de afinidade eletrônica, interações intermoleculares entre o ligante e a proteína e suas especificidades como complexo. Dessa forma, este trabalho teve como objetivo investigar *in silico* as propriedades de interação de alguns inibidores, dentre eles, Tacrina e Donepezil, com a Acetilcolinesterase.

2 Metodologia

2.1 Estrutura da acetilcolinesterase 1EA5

A estrutura da enzima acetilcolinesterase foi obtida no banco de dados PDB - Protein Data Bank por meio do código de acesso 1EA5 (DVIR, H. et al., 2000). A estrutura (figura 1) foi analisada a partir da visualização pelo ACETILCOLINESTERASE NATIVA (EC 3.1.1.7) DA *TORPEDO CALIFORNICA* em resolução 1.8Å.



Figura 1: Visualização pelo Acetilcolinesterase nativa (EC 3.1.1.7) da *Torpedo Californica* em resolução 1.8 Å.

Fonte: Dados da pesquisa, 2020.

2.2 Seleção de moléculas

As moléculas foram obtidas a partir de uma pesquisa bibliográfica entre os principais fármacos que podem a vir demonstrar a melhores conformações geométricas e bons resultados por meio da simulação computacional dos ligantes dessas moléculas.

No que se refere a estrutura da molécula, foram realizadas análises em um banco de pesquisa de pequenas moléculas a serem analisadas e testadas visualmente pelo programa *Discovery Studio*.

2.3 Docking molecular

As experiências realizadas de docking/ancoramento molecular de proteína-ligante foram gerados pelo programa Argus Lab 4.0.1. Tendo em vista, que ocorreu um pré-tratamento da grade cúbica do volume energético que foi centrada no receptor. Foram onze conformações obtidas a partir de dados gerados para cada complexo ligante-proteína, posteriormente, foram realizadas análise.

2.4 Compostos testados

As análises foram realizadas a partir de fármacos já conhecidos no mercado pela sua aplicação anti-Alzheimer, alguns já possui estudos relacionados a respeito do tratamento da doença Alzheimer. Dentre eles, são: Tacrina e Donepezil.

Tabela 1. informações básicas a respeito das moléculas testadas

Droga	Número de acesso	Fórmula	Massa g/mol	Meia-vida
Tacrina	DB00382 (APRD00690)	C ₁₃ H ₁₄ N ₂	198,26	2-4 horas
Donepezil	DB00843 (APRD00039)	C ₂₄ H ₂₉ NO ₃	379,49	70 horas

Fonte: Dados da pesquisa, 2020.

3 Resultados

De acordo com os dados da pesquisa, energias obtidas com relação ao cálculo de docking molecular foi a partir da amplitude total do resíduo com ligante, sendo necessário a escolha do algoritmo Lamarkiniano para melhores conformações de menor energia, favorecendo o atracamento do proteína-ligante e formação de complexo mais estável, foram considerados três casos, sendo eles: flexível, rígido e torção.

Na tabela 1 os três complexos apresentaram energias mínimas de interação proteína-ligante, no ligante flexível variou de - 7,05 a - 5,43 kcal/mol, já no complexo rígido apresentou grau energético de - 7,22 a - 5,86 kcal/mol, considerando especificamente, o complexo torção que apresentou energia menores e mais negativas comparadas as outras estruturas entre - 8.69 a - 6.36 kcal/mol, devido apresentar melhores conformações de menor energia, no geral, considerando apenas onze conformações de cada interação entre proteína-ligante que foram previamente testado a partir desse software. As energias interações de ligações consideram que quanto mais negativo o grau energético, melhor será a estabilidade entre o resíduo e o ligante (droga).

Tacrina

Tabela 2. Energia de ligação (Kcal/mol) da Tacrina estimada pelo programa ArgusLab.

Complexo Flexível	Energia Livre de Ligação (Kcal/mol)	Complexo Rígido	Energia Livre de Ligação (Kcal/mol)	Complexo Torção	Energia Livre de Ligação (Kcal/mol)
1	- 7,05	1	- 7,22	1	- 8,69
2	- 6,72	2	- 7,20	2	- 8,09
3	- 6,16	3	- 7,14	3	- 7,55
4	- 6,11	4	- 6,96	4	- 7,20
5	- 5,75	5	- 6,82	5	- 7,09
6	- 5,73	6	- 6,59	6	- 6,88
7	- 5,73	7	- 6,45	7	- 6,85
8	- 5,63	8	- 6,37	8	- 6,84
9	- 5,61	9	- 6,10	9	- 6,58
10	- 5,57	10	- 5,95	10	- 6,42
11	- 5,43	11	- 5,86	11	- 6,36

Fonte: Dados da pesquisa, 2020.

Após os cálculos de docking molecular utilizando a tacrina no programa Discovery Studio (BIOVIA DISCOVERY STUDIO VISUALIZER, 2014), foi possível identificar os resíduos de aminoácidos presentes na interação receptor-ligante (figura 2) de maior interação apresentando ligações de hidrogênio com o aminoácido Asp504.

Já os aminoácidos que mostram diferentes interações e repulsões presentes são: Phe502, Arg515, Asn424 e His513 sendo interações de Van der Waals. Por outro lado, Leu516 e Phe422 demonstraram certo grau de impermeabilidade, reagindo de forma repulsiva ao composto na região do anel heterocíclico. A interação com o ligante ocorreu a partir das ligações (π) com o aminoácido Arg517 e Lys325. Essas interações consideram todo o complexo receptor-ligante e os resíduos de maior interação com o fármaco.

Estudos realizados por Tikhonova e colaboradores afirma que a inibição ocorre devido a ligação de hidrogênio, empilhamento- π ou interações eletrôn- π . O mecanismo é típico para a tacrina, derivados da galantamina, E2020, etc. (TIKHONOVA, O. V. et al., 2011)

De acordo com Barril, Orozco e Luque (2001) os anéis heterocíclicos da tacrina e huperzina A indicam regiões próximas do sítio ativo da AChE, aumentando significativamente atividade inibitória nos estudos computacionais por meio do docking molecular. (BARRIL; OROZCO; LUQUE, 2001)

Em conformidade com Danuello (2010) observou a tacrina em três diferentes resíduos e suas respectivas interações de menor energias nas três estruturas cristalinas de TcAChE (1ACJ, 1EVE e 1VOT) apresentaram - 15,14, -14,08 e -11,66 Kcal/mol, respectivamente.

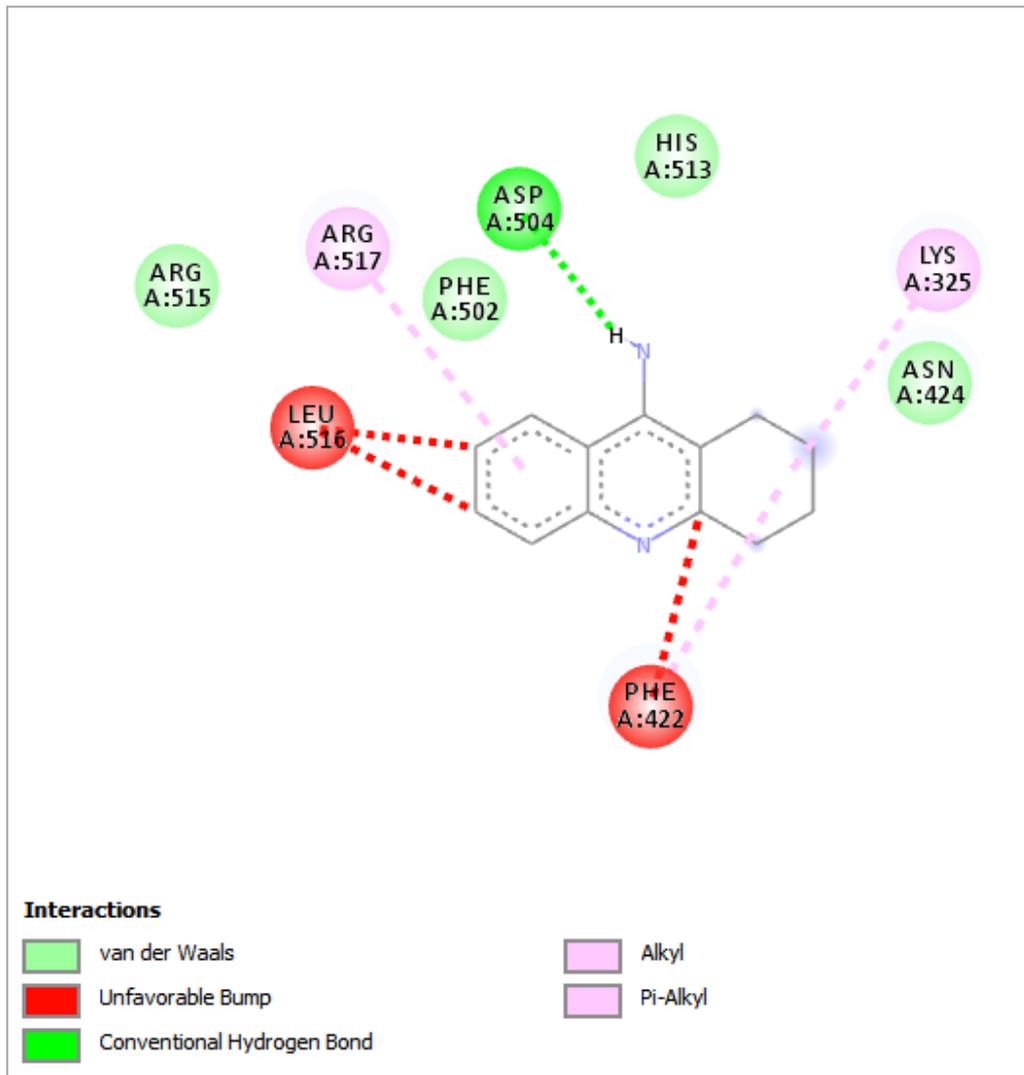


Figura 2: Visualização 2D do composto Tacrina e os resíduos de 1EA5 de maior interação.

Fonte: Dados da pesquisa, 2020.

No uso do Discovery Studio (BIOVIA DISCOVERY STUDIO VISUALIZER, 2014), foi possível analisar a nuvem eletrostática do receptor 1EA5 com a Tacrina. É possível notar o local de atracamento que se encontra em uma região neutra. Próximo ao local, é possível visualizar uma região eletronegativa, um dos aminoácidos são responsáveis.

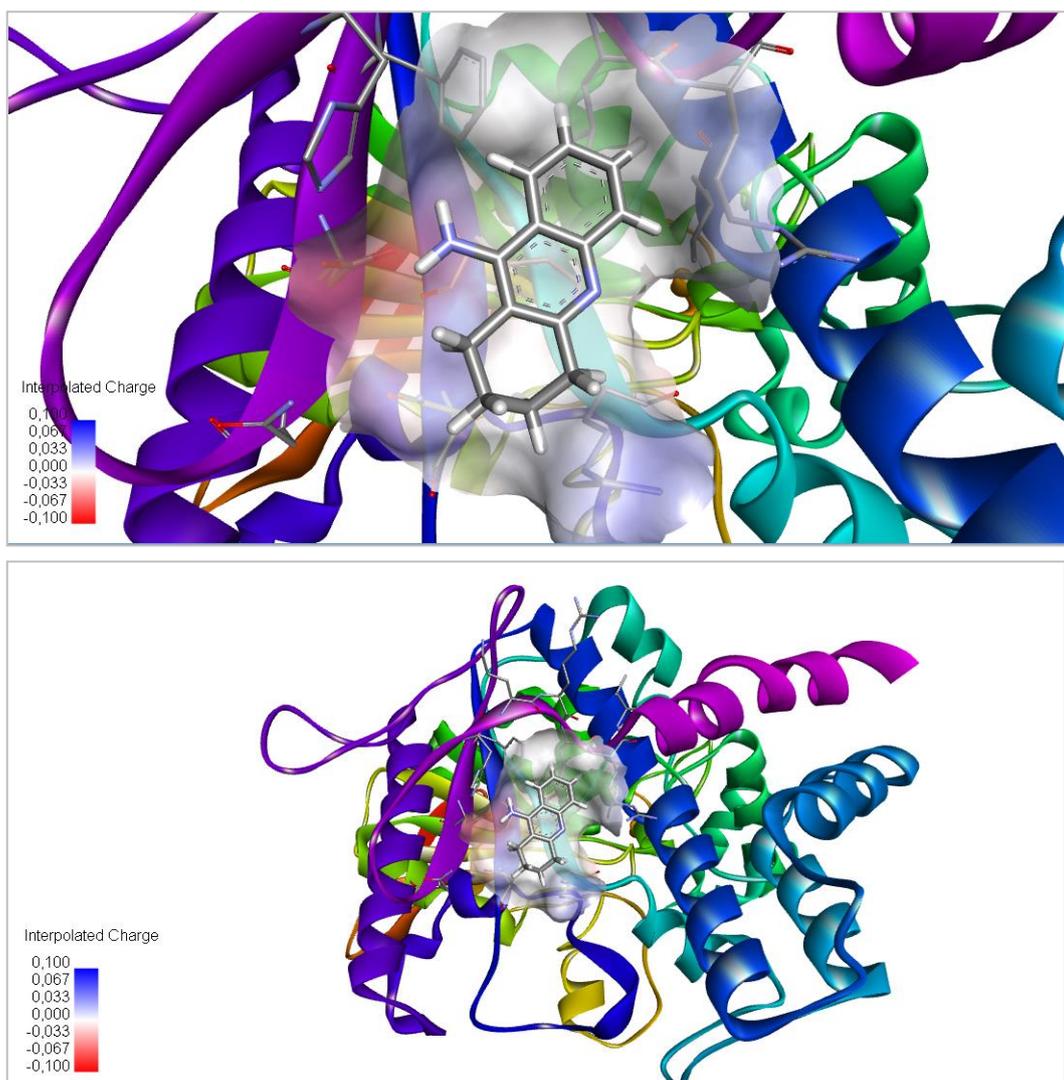


Figura 3: Nuvem eletrostática da interação receptor com Tacrina.

Fonte: Dados da pesquisa, 2020.

Donepezil

O ligante Donepezil apresentou resultados do docking bastante expressivos, suas energias livres de ligação apresentaram resultados significativos na interação proteína-ligante em todos os onze complexos.

Em todas as onze posições, os complexos apresentaram uma energia Livre de ligação, na tabela 2 destaca-se a variação dos diferentes casos. No complexo flexível a energia livre de ligação variou de - 8,80 a - 5,13 kcal/mol, no complexo rígido a interação energética ficou entre - 10,10 a - 5,78 kcal/mol. Considerando a melhor variação do complexo entre os casos, foi a torção - 11,37 a - 8,57 kcal/mol apropriada na interação de proteína-ligante.

Considerando que o Donepezil apresentou-se como excelente ligante na obtenção dos complexos.

Tabela 3. Energia de ligação (Kcal/mol) do Donepezil estimada pelo programa ArgusLab.

Complexo Flexível	Energia Livre de Ligação (Kcal/mol)	Complexo Rígido	Energia Livre de Ligação (Kcal/mol)	Complexo Torção	Energia Livre de Ligação (Kcal/mol)
1	- 8,80	1	- 10,10	1	- 11,37
2	- 6,60	2	- 8,66	2	- 11,26
3	- 6,16	3	- 7,73	3	- 10,40
4	- 6,11	4	-7,76	4	- 10,32
5	- 6,04	5	- 6,67	5	- 10,23
6	- 5,98	6	- 6,64	6	- 9,89
7	- 5,82	7	- 6,37	7	- 9,34
8	- 5,61	8	- 6,18	8	- 8,57
9	- 5,25	9	- 6,06	9	--
10	- 5,20	10	- 6,00	10	--
11	- 5,13	11	- 5,78	11	--

Fonte: Dados da pesquisa, 2020.

Com relação Danuello (2010) a interação do donepezil e AChE em três diferentes resíduos e suas respectivas interações de menor energias nas três estruturas cristalinas de TcAChE (1ACJ, 1EVE e 1VOT) apresentaram energia livre de ligação de -11,76, -18,98 e -14,33 Kcal/mol, respectivamente.

Com os cálculos de docking molecular do Donepezil, utilizando o Discovery Studio, foi possível identificar as ligações ocorridas entre os aminoácidos de maior proximidade com as três regiões dos grupos de interação: benzílico, nitrogênio piperidínico e anel indanona. O aminoácido Tyr121 apresentando ligações de hidrogênio que está ligado ao nitrogênio piperidínico. Na figura 4, é possível notar as regiões de maior interação do composto com o ligante evidenciando os resíduos de 1EA5. O aminoácido Trp279 ligado ao anel indólico. As Phe330, Phe288, Tyr334, Ser81, Arg289, estão ao redor de todo o composto apresentando ligação fraca associada a Van der Walls, destacando o Asp72 que encontra-se no sítio catalítico próximo da região do anel benzênico. Já o aminoácido Tyr121 demonstra ligação covalente ao redor da estrutura. No entanto, o Phe290 apresentou repulsão eletrostática ao hidrogênio ligado ao composto, considerando certo grau de impermeabilidade entre o receptor-ligante.

Os ligantes do sítio aniônico periférico que se localizam entre as cadeias laterais do Trp279 e Phe330 bloqueiam a cavidade do sítio ativo. Assim, a ligação de qualquer molécula neste local iria impedir a entrada de substrato e a saída de produtos da base do sítio ativo. Este bloqueio, pode ter uma importância significativa funcional (DVIR, H et al., 2010; ALMEIDA, 2015)

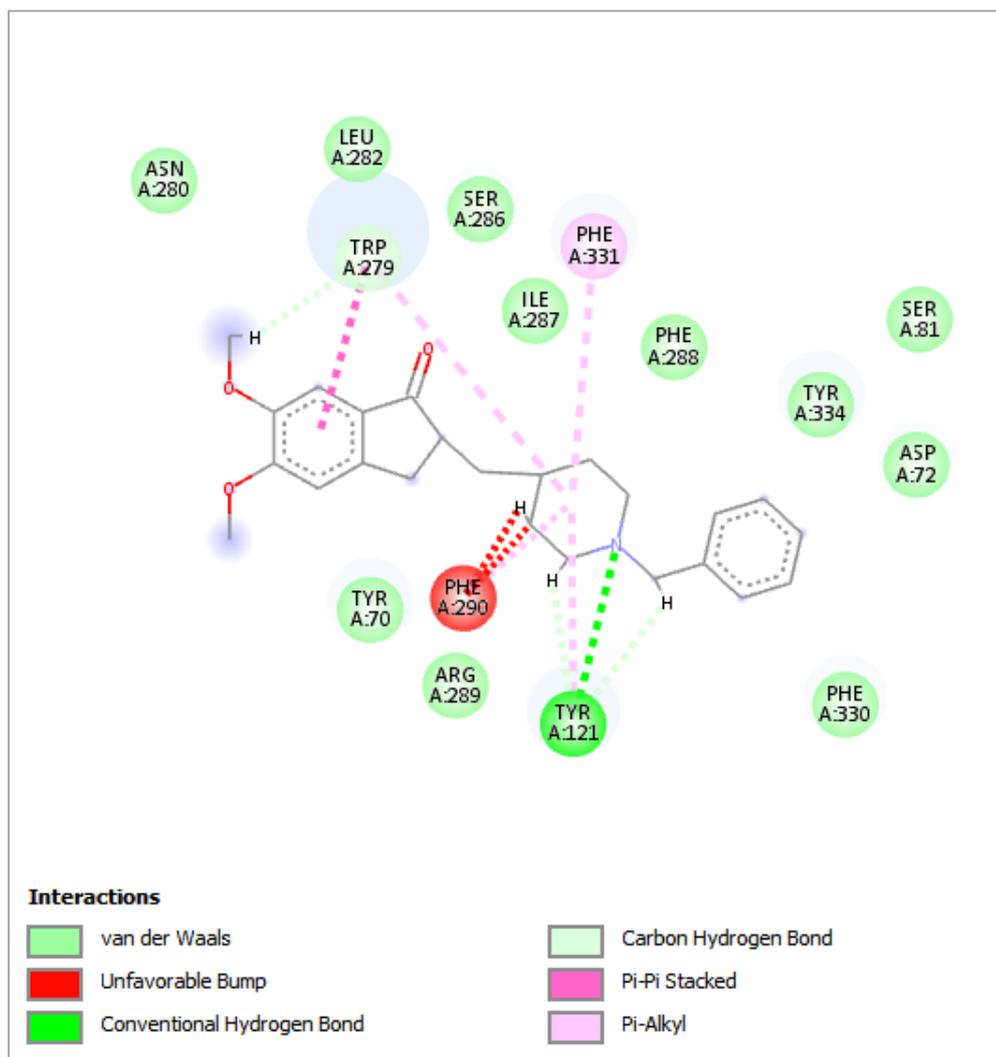


Figura 4: Visualização 2D do composto Donepezil e os resíduos de 1EA5 de maior interação.

Fonte: Dados da pesquisa, 2020.

Com o aminoácido Phe290, considerando também o antagonista (cor vermelha) que tem a função de repulsão entre as ligações com os resíduos de aminoácidos interagindo ao mesmo tempo e se afastando do ligante ao sítio ativo.

Segundo Almeida (2015) o donepezil não interage com a tríade catalítica (Ser200, His440 e Glu327) a não ser por intermédio de moléculas de água. Na região mediana na cavidade enzimática, localizada entre o sítio de ligação da colina e o sítio periférico, o átomo de nitrogênio piperidínico do ligante, contendo carga positiva, estabelece uma interação cátion-pi com o grupo fenil do aminoácido Phe330 da cavidade enzimática. Adicionalmente, o resíduo Tyr334 forma com Phe330 e o anel piperidínico de donepezil um domínio do tipo “cálice”.

De acordo com Kiametis (2012) o donepezil na região da cavidade enzimática, entre o sítio ativo e o sítio periférico, ocorre uma interação do tipo cátion-pi entre o nitrogênio piperidínico e o grupo fenil do aminoácido Phe331.

Segundo Silva (2013) o óleo de *A. canelilla* e seu principal constituinte, 1-nitro-2-feniletano demonstrou excelente atividade inibitória frente à enzima acetilcolinesterase, apresentando fortes ligações de hidrogênio com o grupo hidroxila do resíduo de serina catalítica do resíduo AChE.

O donepezil apresenta uma inibição não-competitiva e interage com o resíduo de Phe330 através do anel piperidínico, sendo esta uma das principais características no seu modo de inibição (KRYGER; SILMAN; SUSSMAN, 1999).

Os inibidores das colinesterases de segunda geração (donepezil, rivastigmina, galantamina) apresentam propriedades farmacológicas semelhantes, muito embora algumas características farmacocinéticas e farmacodinâmicas os diferenciem entre si. Os efeitos dos inibidores das colinesterases ocorrem em uma janela terapêutica de 30% a 60% de inibição da enzima, promovendo aumento da disponibilidade sináptica de acetilcolina (FORLENZA, 2005).

Com auxílio o Discovery Studio podemos visualizar a nuvem eletrostática entre o receptor 1EA5 e o ligante Donepezil (figura 5), podemos notar que o local de atracamento localiza-se em uma região neutra, no qual a maioria das interações são pi. Na extremidade da nuvem há uma região de maior pico positivo.

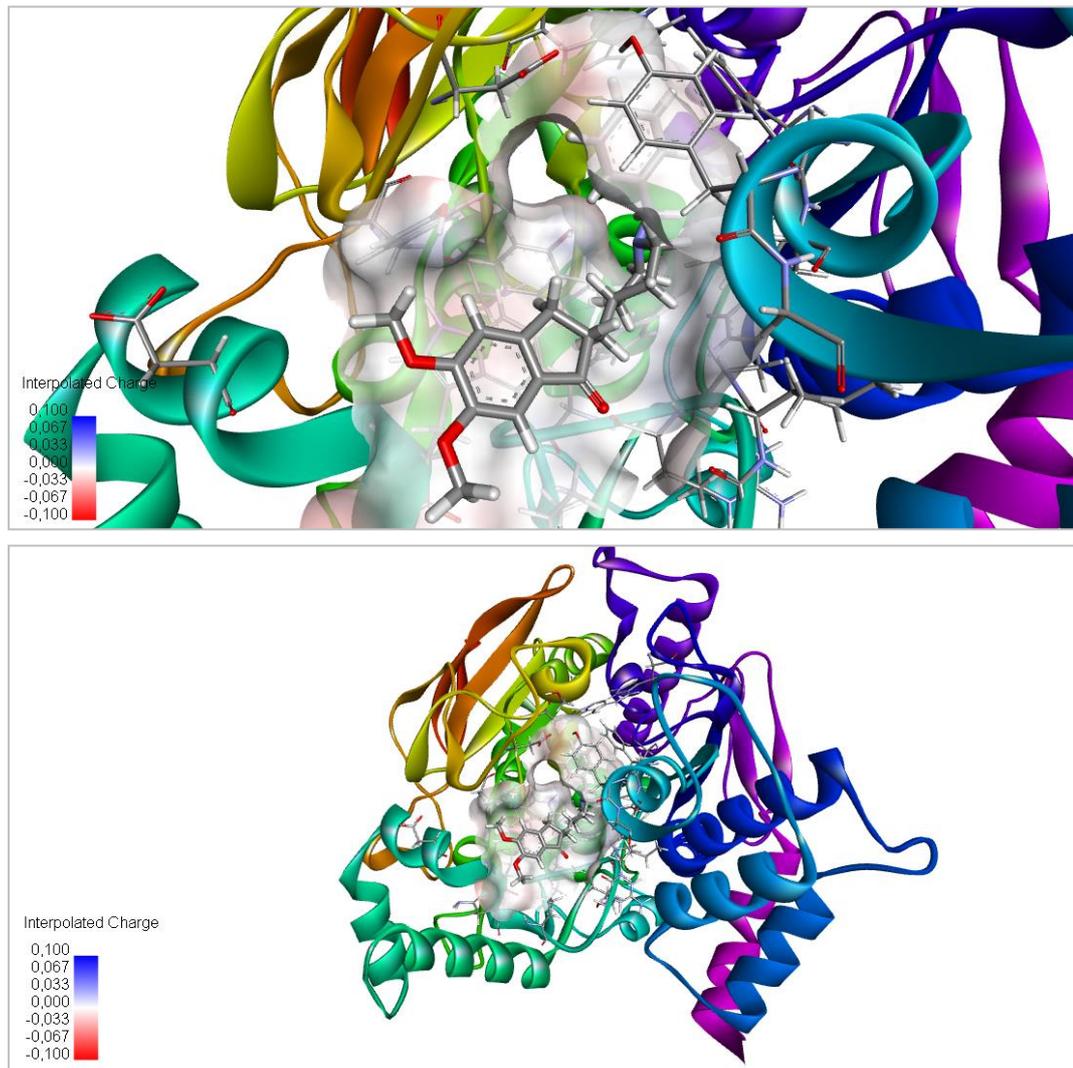


Figura 5: Nuvem eletrostática da interação receptor com Donepezil.

Fonte: Dados da pesquisa, 2020.

Segundo pesquisadores Kryger, Silman e Sussman (1998) a ligação do donepezil com acetilcolinesterase se deve ao fato da dependência de interação com os resíduos de aminoácidos Trp279 e Phe330, isso explica a alta relação com a enzima AChE e não com BChE.

Foram considerados dois parâmetros importante, a quantidade de conformações (11 posições) e energia livre de ligação (Kcal/mol) estimada no programa.

As três possíveis conformações da Phe330 estão descritas na literatura, sendo o complexo TcAChE-donepezil caracterizado pela conformação aberta, TcAChE-tacrina pela conformação fechada (XIE et al., 2006)

A segunda geração de anticolinesterásico, como donepezil, trouxe vantagens sobre a tacrina, devido à diminuição nos efeitos colaterais hepáticos. No entanto, quando administrados em altas doses podem causar náuseas, vômitos, diarreia, anorexia e fraqueza muscular (KNOPMAN, 2002).

4 Conclusões

As ferramentas computacionais de fato vieram para agregar ainda mais no processo de validação de fármacos ou até mesmo no descobrimento de novas drogas, como no caso do docking molecular, onde é possível prever o real modo de ligação de complexos proteína-ligante.

Vale salientar que tacrina e donepezil apresentaram excelentes resultados no processo de ancoramento, onde obtiveram energias negativas, que se traduz em um menor gasto energético na formação do complexo. O donepezil apresentou uma energia livre de ligação de - 11.37 Kcal/mol, enquanto a tacrina obteve o resultado de - 8.69 Kcal/mol.

As forças intermoleculares envolvidas, foram ligações de van der waals, pi e pontes de hidrogênio, muito embora ter corrido casos de interações desfavoráveis de repulsão eletrostática, como no caso dos aminoácidos Leu516, Phe422, e o Phe290. Também foi visto que o local de atracamento de ambos se encontra em uma região eletrostática neutra.

Foi comprovado então, através desses resultados, que de fato os dois compostos apresentam propriedades inibitórias para a enzima acetilcolinesterase.

Portanto, demonstrou-se por meio de estudos *in silico* através de métodos computacionais a interação dos fármacos com a enzima acetilcolinesterase, obtendo-se resultados significativos de problemas farmacológicos relacionados a doença neurodegenerativa (Doença do Alzheimer). Pode-se obter as melhores conformações de menor energia por meio do docking molecular, unindo conceitos teóricos, físico-químicos, termodinâmicos e química quântica.

5 Referências

ALMEIDA, Jonathan Resende de. Planejamento, ensaio e otimização in silico de novos protótipos inibidores da enzima acetilcolinesterase. 2015. PhD Thesis. Universidade de São Paulo.

BARRIL, X .; OROZCO, M .; LUQUE, FJ Rumo a inibidores melhorados da acetilcolinesterase: uma abordagem estrutural e computacional. *Mini-revisões em química medicinal* , v. 1, n. 3, p. 255-266, 2001.

DANUELLO, Amanda Coelho. Estudos computacionais e sintéticos visando o planejamento racional de novos agentes anticolinesterásicos. 2010.

DVIR, Irit et al. Soluble polysaccharide and biomass of red microalga *Porphyridium* sp. alter intestinal morphology and reduce serum cholesterol in rats. *British journal of Nutrition*, v. 84, n. 4, p. 469-476, 2000.

FERRI, C. P.; PRINCE, M.; BRAYNE, C.; BRODATY, H.; FRATIGLIONI, L.; GANGULI, M.; HALL, K.; HASEGAWA, K.; HENDRIE, H.; HUANG, Y.; JORM, A.; MATHERS, C.; MENEZES, P. R.; RIMMER, E.; SCAZUFCA, M. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet*, v. 66, n. 9503, p. 2112-7, 2005.

FORLENZA, O. V.; Pharmacological treatment of Alzheimer's disease. *Aging clinical and experimental research*, 2005, 18.2: 158-162.

GLOBO, G1. Casos de demência vão triplicar e chegar até 152 milhões de pessoas até 2050. **Saúde e Ciência**. 2019. Acesso em:<<https://g1.globo.com/ciencia-e-saude/noticia/2019/05/14/casos-de-demencia-vaio-triplicar-e-chegar-a-152-milhoes-de-pessoas-ate-2050-diz-oms.ghtml>>. Disponível 19 de julho de 2020.

IBGE. Sinopse do Censo Demográfico 2010. Rio de Janeiro: IBGE, 2011.

INOUE, Keika; PEDRAZZANI, Elisete Silva; PAVARINI, Sofia Cristina Iost. Influência da doença de Alzheimer na percepção de qualidade de vida do idoso. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, 2010, 44.4: 1093-1099.

KNOPMAN, D. Pharmacotherapy for Alzheimer's Disease. *Clinical Neuropharmacology*, v. 26, n. 2, p. 93-101, 2002.

KIAMETIS, Alessandra Sofia. Modelagem molecular de potenciais candidatos a inibidores da acetilcolinesterase. 2012.

KRYGER, G.; SILMAN, I.; SUSSMAN, J. L.; Three-dimensional structure of a complex of E2020 with acetylcholinesterase from *Torpedo californica*. **Journal of Physiology-Paris**, v. 92, n. 3-4, p.191-194, 1998.

KRYGER, Gitay; SILMAN, Israel; SUSSMAN, Joel L. Estrutura da acetilcolinesterase complexada com E2020 (Aricept®): implicações para o desenho de novos medicamentos anti-Alzheimer. *Estrutura*, v. 7, n. 3, p. 297-307, 1999.

SILVA, N. N. S. Atividade anticolinesterásica dos óleos essenciais e componentes majoritários de *Piper spp* e *Aniba canelilla* e docagem molecular do 1-nitro-2-feniletano. 2013. 69f. Dissertação de mestrado - Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade do Par, Belém, 2013.

PETERSEN, Ronald. Guia da Clínica Mayo sobre mal de Alzheimer. Rio de Janeiro: Anima, 2006.

VERLI, H.; BARREIRO, E. J. Um paradigma da química medicinal: a flexibilidade dos ligantes e receptores. *Química Nova*, 28, 95-102, 2005.

VERLI, Hugo. *Bioinformática: da biologia à flexibilidade molecular*. 2014.

WIMO, A.; PRINCE, M. Alzheimer's Disease International: World Alzheimer Report 2010 - The Global Economic Impact of Dementia. Londres: Alzheimer's Disease International, 2010. Disponível em: Acesso em: 7 ago. 2019.

XIE, Q.; TANG, Y.; LI, W.; WANG, X. H.; QIU, Z. B. Investigation of the binding mode of (-)-meptazinol and bis-meptazinol derivatives on acetylcholinesterase using a molecular docking method. *Journal of Molecular Modeling*, v. 12, p. 390-397, 2006.

6 Agradecimentos

À CAPES, ao Laboratório de Simulação computacional e Nanomateriais da UFCG/CES Cuité, Ao programa de Pós-graduação em Ciências Naturais e Biotecnologia - UFCG.