



## ANÁLISE *IN SILICO* DO COMPLEXO PROTEÍNA-LIGANTE PELO MÉTODO DE DOCKING MOLECULAR E MFCC

Ketly dos Santos Nascimento<sup>1</sup>, Francisco Carlos de Medeiros Filho<sup>2</sup>, Reinaldo Freire da Fonseca<sup>3</sup>, Damião Franceilton Marques de Sousa<sup>4</sup>, Nilton Ferreira Frazão<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Curso de Licenciatura em Física, Universidade Federal de Campina Grande, Laboratório de Simulação Computacional e Modelagem de Nanomateriais, Lab.mol, Cuité-PB, Brasil.

<sup>2</sup> Doutorado em Química - Universidade Federal Rural do Pernambuco - UFRPE, Laboratório de Simulação Computacional e Modelagem de Nanomateriais, Cuité-PB, Brasil.

<sup>3</sup> Curso de Física, Programa de Pós-Graduação em Física, Universidade Federal Rural do Pernambuco – UFRPE, Laboratório de Simulação Computacional e Modelagem de Nanomateriais, Lab.mol, Cuité-PB, Brasil.

<sup>4</sup> Curso de Física, Programa de Pós-Graduação em Física, Universidade Federal Rural do Pernambuco – UFRPE, Laboratório de Simulação Computacional e Modelagem de Nanomateriais, Lab.mol, Cuité-PB, Brasil

<sup>5</sup> Prof<sup>o</sup> 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](mailto:niltonfrazao@gmail.com)

### Resumo

Segundo a OMS, até 2050 teremos um crescimento de mais de 2 bilhões de pessoas com idade acima de 60 anos. Em decorrência deste fato, temos também o aumento das chamadas doenças degenerativas, sendo o Alzheimer a mais comum. A doença Alzheimer é caracterizada pela degradação da memória e funções cognitivas. Esses sintomas estão associados a um déficit de acetilcolina, causada pela morte de neurônios colinérgicos. Para aumentar a função colinérgica no cérebro, existem hoje medicamentos terapêuticos que inibem a enzima acetilcolinesterase, responsável pela degradação da acetilcolina. Diante disso, o seguinte trabalho tem como objetivo analisar o modo de ancoramento do complexo formado por meio de técnicas computacionais, bem como quantificar o grau de afinidade do sistema. A estrutura de código 1ACJ foi selecionada e levada para o programa Discovery Studio, sendo preparada para as simulações de docking molecular. As energias individuais entre o ligante e os aminoácidos de maior interação, foram quantificadas por cálculos *ab initio* pelo Método de Fracionamento Molecular de Caps Conjugados (MFCC). Os resultados obtidos se mostraram altamente promissores, visto que o complexo formado obteve uma interação estável, por meio de baixas energias e ligações físico-químicas favoráveis. No MFCC, a soma energética obteve um total de -0,90 eV, que demonstra quanticamente que o complexo formado possui uma boa afinidade. Constatamos então, que o ligante apresenta atividades favoráveis para a inibição da

acetilcolinesterase, comprovados tanto por métodos clássicos fornecidos pelo docking, quanto por métodos quânticos mostrados no MFCC, comprovando assim a especificidade do complexo formado.

**Palavras chave:** Complexo, proteína-ligante, acetilcolinesterase

### Abstract

According to the WHO, by 2050 we will have a growth of more than 2 billion people aged over 60 years. As a result of this fact, we also have an increase in so-called degenerative diseases, with Alzheimer's being the most common. Alzheimer's disease is characterized by the degradation of memory and cognitive functions. These symptoms are associated with an acetylcholine deficit, caused by the death of cholinergic neurons. To increase the cholinergic function in the brain, there are now therapeutic drugs that inhibit the enzyme acetylcholinesterase, responsible for the degradation of acetylcholine. Therefore, the following work aims to analyze the anchoring mode of the complex formed through computational techniques, as well as quantify the degree of affinity of the system. The 1ACJ code structure was selected and taken to the Discovery Studio program, being prepared for the molecular docking simulations. The individual energies between the ligand and the most interacting amino acids were quantified by ab initio calculations by the Molecular Fractionation Method of Conjugated Caps (MFCC). The results obtained were highly promising since the complex formed obtained a stable interaction, through lower energies and favorable physicochemical bonds. In the MFCC, the energy sum obtained a total of de -0,90 eV, which quantitatively demonstrates that the complex formed has a good affinity. We then found that the ligand has favorable activities for the inhibition of acetylcholinesterase, proven both by classical methods provided by docking and by quantum methods shown in the MFCC, thus proving the specificity of the complex formed.

**Keywords:** Complex, protein-ligand, acetylcholinesterase.

## 1 Introdução

A expectativa de vida vem aumentando muito nas últimas décadas, levando também ao crescimento da população idosa mundial, que de acordo com a OMS até 2050 teremos cerca de 2 bilhões de pessoas com idade acima de 60 anos (ABRAZ, 2019).

Associado a esse crescimento, temos o aumento das doenças neurodegenerativas, sendo o alzheimer o quadro mais comum. A doença de Alzheimer foi descrita pela primeira vez pelo médico Alouyse Alzheimmer, em 1906 (MARTOCCHIA, A. & FALASCHI, P., 2008). Uma de suas pacientes apresentava sintomas relacionados a perda gradual de memória, desorientação e comprometimento das funções cognitiva. Logo após sua morte, Alzheimer

pode investigar seu cérebro, onde observou as características patológicas que são descritas até hoje (ABRAZ, 2019).

A doença de Alzheimer (DA), promove o comprometimento da memória e das áreas cognitivas do cérebro. Sendo mais comum em idosos, os sintomas iniciais se assemelham a ocorrências típicas da velhice, o que dificulta um diagnóstico precoce. Em estágios mais avançados, o indivíduo se encontra impossibilitado de responder ao ambiente, desenvolver uma conversa e até mesmo de exercer atos cotidianos básicos, como se alimentar (Association, Alzheimer's 2021).

Mesmo não sabendo as causas que levam ao seu desenvolvimento, o cérebro com DA apresenta características bem peculiares, como o aparecimento de placas amiloides neurotóxicas e emaranhados neurofibrilares, que dificultam o transporte de nutrientes e informações por meio das sinapses. Tais anomalias estão relacionadas à morte dos neurônios colinérgicos, causando a diminuição do cérebro, afetando diretamente a memória (HENRIQUE; BERTOLUCCI, 2000).

Diante disso, temos a diminuição do neurotransmissor acetilcolina (ACh), responsável pelas sinapses neurais. A acetilcolina é formada a partir da colina e acetil-CoA, catalizada pela enzima colina acetiltransferase (CAT) no Sistema Nervoso Central. Logo após a sinapse a ACh é degradada pela enzima Acetilcolinesterase (AChE), evitando a ocorrência do seu acúmulo no cérebro (VENTURA et.al., 2010). Porém, devido à carência de acetilcolina evidenciada na doença de Alzheimer, surge então uma classe de medicamentos, os chamados inibidores de acetilcolinesterase, com objetivo de interromper a ação enzimática, a fim de estimular o aumento dos níveis de ACh (NASCIMENTO, 2015).

Com o conhecimento de estruturas tridimensionais de proteínas, é possível investigar através de métodos *in silico*, a interação desses alvos proteicos com pequenos ligantes ao formarem juntos um novo complexo. Estes métodos prover a especificidade dos compostos candidatos no processo de seleção de possíveis fármacos, onde são feitas otimizações e manipulações, que podem contribuir para redução dos esforços laboratoriais dispendiosos, agilizando as buscas. Os métodos computacionais podem não apenas facilitar

no desenvolvimento de novos protótipos, mas também na validação de fármacos já aprovados (ARODOLA; SOLIMAN, 2017) (YAO et al., 2010).

Dado o exposto, o seguinte trabalho tem como proposta validar a interação proteína-ligante entre o fármaco rivastigmina e seu alvo enzimático acetilcolinesterase. Por meio de métodos computacionais, como docking molecular e o Método de Fracionamento de Caps Conjugados (MFCC), é possível prever o modo de ligação entre as duas moléculas, bem como investigar as propriedades energéticas, termodinâmicas e quantificar o grau de afinidade desse sistema.

## **2 Metodologia**

### **2.1 Estrutura da acetilcolinesterase 1ACJ**

Através do banco de banco de dados Research Collaboratory for Structural Bioinformatics - Protein Data Bank (RCSB/PDB), foi extraído a acetilcolinesterase de Torpedo californica, de código 1ACJ (figura 1). Trata-se de uma hidrolase com uma resolução de 2,8 Å, desenvolvida através de métodos de cristalografia de raio X.

A estrutura que se encontrava complexada com a tacrina, foi levada para o software *Discovery Studio*, onde foi removido o ligante e as moléculas de água. Tendo em vista que a maioria das estruturas cristalográficas não possuem átomos de hidrogênio, foram então adicionados para que pudéssemos completar a camada de valência (MOMANY; RONE, 1992).



**Figura 1 – Visualização 1ACJ**

Fonte: Dados da pesquisa, 2021.

## 2.2 Otimização

A estrutura escolhida trata-se da rivastigmina (figura 2), um inibidor reversível da acetilcolinesterase, obtida no banco de dados DrugBank, com seu download tido em mol. Este fármaco oferece um tratamento terapêutico para a Doença de Alzheimer, aumentando os níveis de acetilcolina no cérebro (DRUGBANK, 2021).

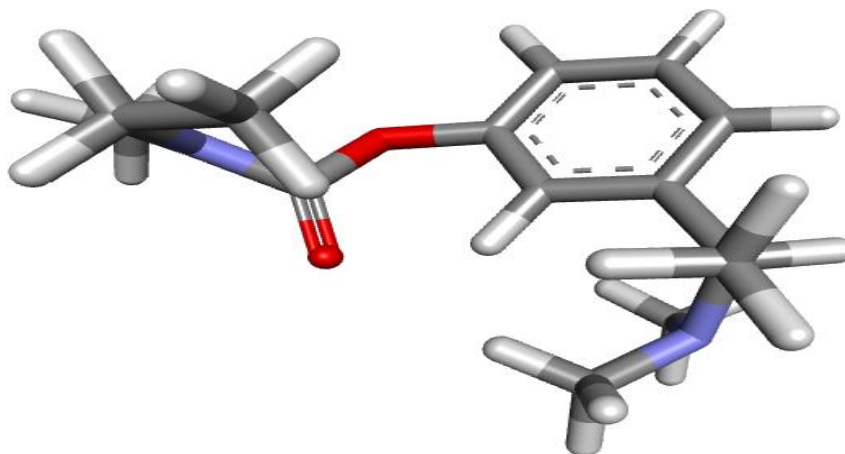
Após a seleção, a molécula foi levada para o programa *Materials Studio Modeling*, onde foi dado o tratamento de refinamento da estrutura, em busca da conformação geométrica de maior estabilidade. Para isso, foi empregado métodos baseados em teorias da física clássica e da mecânica quântica. Primeiramente foi utilizado o modo FORCITE, para estabelecer uma geometria de menor energia, dentro dos limites da física clássica. Já na otimização quântica, utilizamos a Teoria do Funcional da Densidade (DFT), a partir o modo DMOL3, onde foi empregado o gradiente generalizado (GGA) e a aproximação

da densidade local (LDA), levando em conta todos os elétrons da molécula (NASCIMENTO, 2015).

### 2.3 Docking molecular

A abordagem trazida no docking molecular, consiste em simular a interação entre duas meculas ao formarem juntas no novo complexo. O modo de encaixe das poses, busca simular o que de fato aconteceria da natureza (Verli, 2005).

Neste trabalho, fizemos uso do software *Argusbab* (versão 4.6.1), onde foi feito um direcionamento das grades cubicas, pelos códigos ArgusDock e GaDock, afim de obtermos uma estimativa do local onde seria feito o atracamento. As coordenadas dadas foram: 32,75 x 28,75 x 27 Å, com um espaçamento de 0,400 Å. Para que o ligante pudesse buscar as posições de encaixe mais favoráveis, utilizamos o algoritmo lamarkiano (LGA). Foram obtidas doze conformações do complexo proteína-ligante, sequenciadas de acordo com as menores energia de interação. Os resultados foram visualizados no *Discovery Studio*.



**Figura 2. Estrutura da Rivastigmina no software Discorery Studios Visualizer**

Fonte: Dados da pesquisa, 2021.

## 2.4 Determinação energética dos complexos proteína-ligante obtida através do MFCC

Os cálculos energéticos baseados na Mecânica Quântica, entre a o receptor 1ACJ e seus ligantes, foram feitos por meio do método de MFCC. Esta técnica trata-se de uma ferramenta computacional, que busca analisar de forma precisa as energias de interação de sistemas proteicos (GORDON et al., 2011).

A ideia deste método consiste em fracionar a energia de interação entre duas moléculas em sistemas menores, mantendo suas propriedades eletrônicas e estruturais. Logo após este fracionamento, a energia de cada subsistema foi calculada e somada via *ab initio* (ZHANG; ZHANG, 2003).

A seleção dos aminoácidos para o fracionamento foi realizada através do software *Discovery Studio*, onde foi feito um corte dentro de um raio de 12 Å, com base no centro geométrico do ligante e os aminoácidos que possuíssem ao menos um átomo a esta distância. Os compostos selecionados foram levados para o programa *Materials Studio*, onde foi feito o tratamento de adição de hidrogênios e gerados os cálculos de energia.

Após a seleção dos aminoácidos, foi dado início ao fracionamento. Para cada resíduo ( $R_i$ ), foram dadas quatro fragmentações. O primeiro fragmento é formado por  $R_{i-1}R_iR_{i+1} + L$  onde  $R_{i-1}$  e  $R_{i+1}$  representam respectivamente o resíduo antecessor e posterior de  $R_i$ , chamados de Caps. O ligante que está interagindo com o receptor 1ACJ, é representado por L.

Na segunda etapa da fragmentação temos  $R_{i-1}R_iR_{i+1}$ , observe que neste o ligante é retirado. O terceiro fragmento  $R_{i-1}R_{i+1} + L$ , neste caso apenas o resíduo principal é removido. No quarto fragmento  $R_{i-1}R_{i+1}$  apenas os caps são mantidos.

Para realização dos cálculos, foi utilizado o módulo de Dmol3 e a aproximação do gradiente generalizado (GGA), incorporado dentro de uma função característica de troca de correlação (PERDEW, BURKE, ERNZERHOF, 1996). Os resultados obtidos são agrupados na seguinte equação:

$$E_i(R_i \rightarrow L) = (R_{i-1}R_iR_{i+1} + L) - (R_{i-1}R_iR_{i+1}) - (R_{i-1}R_{i+1} + L) + (R_{i-1}R_{i+1}) \quad (1)$$

Note que o termo  $E_i(R_i \rightarrow L)$  representa a energia total do sistema. Os aminoácidos vizinhos (Caps), fornecem uma importante descrição do ambiente

eletrônico e químico em que o resíduo principal se localiza (ZHANG; ZHANG, 2003).

### 3 RESULTADOS

#### 3.1 Resultados do docking

Na tabela 1 podemos observar os valores que representam as melhores poses de encaixe entre o ligante rivastigmina e o receptor 1ACJ, calculadas no programa *Arguslab*.

Note que todas as doze conformações vistas na tabela apresentam valores negativos, que se traduz em uma interação atrativa e estável, visto que o complexo formado busca atingir o estado fundamental de energia. A melhor valor energético foi de -7.44 Kcal/mol.

**Tabela 1. Energia de ligação (Kcal/mol) da rivastigmina estimada pelo programa ArgusLab (versão 4.2.1)**

Complexo	Energia Livre de Ligação	Complexo	Energia Livre de Ligação
1	-7.44	7	-6.05
2	-7.14	8	-5.06
3	-7.01	9	-4.93
4	-6.32	10	-4.77
5	-6.20	11	-4.62
6	-6.05	12	-4.55

Fonte: Dados da pesquisa, 2021.

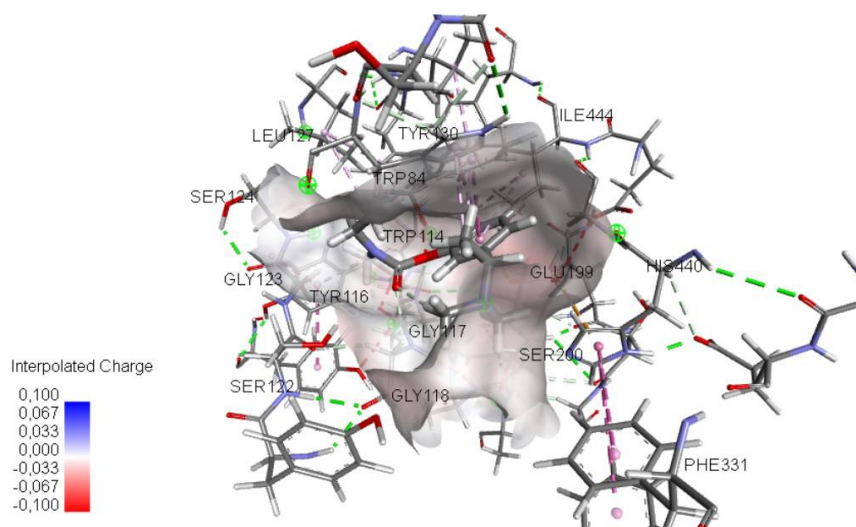
O sítio ativo da acetilcolinesterase fica localizado em uma cavidade aromática estreita, onde podemos encontrar os três resíduos principais que são essenciais para atividade catalítica da enzima. Os aminoácidos Ser200, His440



e Glu327, formam juntos a tríade catalítica enzimática (SILMAN, I. & SUSSMAN, J., 2008).

A AchE possui também um segundo sítio, localizado em uma região periférica, os aminoácidos contribuintes são: Tyr70, Tyr121 e Trp279. No mercado é visto que alguns inibidores são capazes de interagir com os dois sítios de ligação, o que promove uma inibição biquartenária (HAREL, M. et al., 1993).

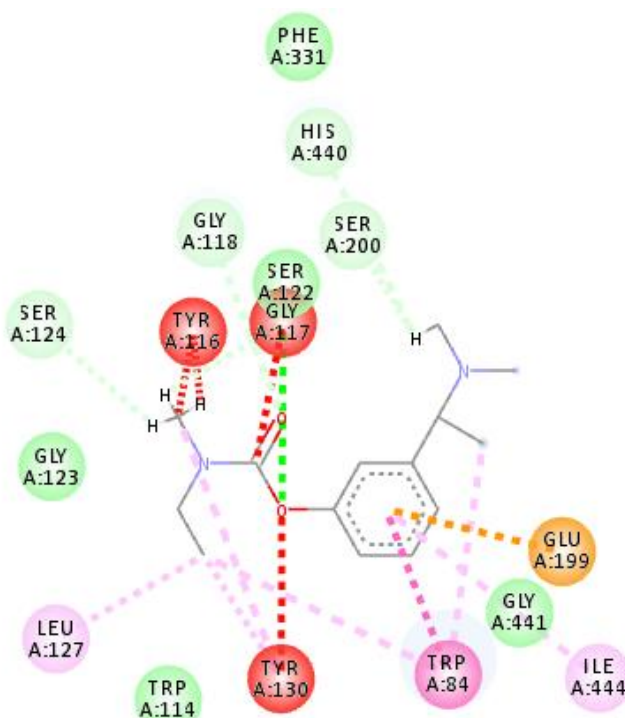
Por meio do software Discovery Studio, podemos visualizar quais aminoácidos que mais interagem com o ligante e que tipo de ligações estão ocorrendo. Na figura 3, observamos interações com dois dos aminoácidos que formam a tríade catalítica da enzima, o His440 e Ser200, ambos interagem por meio de ligação de hidrogênio. Também temos a presença de ligações de van der Waals com os aminoácidos: Phe330, Phe331, Gly123, Trp114 e Gly441. No entanto também podemos observar a presença de alguns aminoácidos que tentam afastar o ligante do sítio ativo da enzima: o Gly117, Tyr116 e Tyr130.



**Figura 3. Enzima Acetilcolinesterase com o fármaco rivastigmina (amarelo) e a Nuvem interação eletrostática entre o receptor 1ACJ e o ligante**

Fonte: Dados da pesquisa, 2021.

Os resultados foram levados para o software *Discovery Studio*, onde foi possível observar a distribuição de cargas, por meio da nuvem eletrostática vista na figura 4. O local de atracamento entre a rivastigmina e o receptor 1ACJ, está situado em uma região de interação negativa, porém as vizinhas apresentam interações neutras.



**Figura 4. Visualização 2D do composto rivastigmina e os resíduos de 1ACJ de maior interação.**

Fonte: Dados da pesquisa, 2021

### 3.2 Resultados para o MFCC

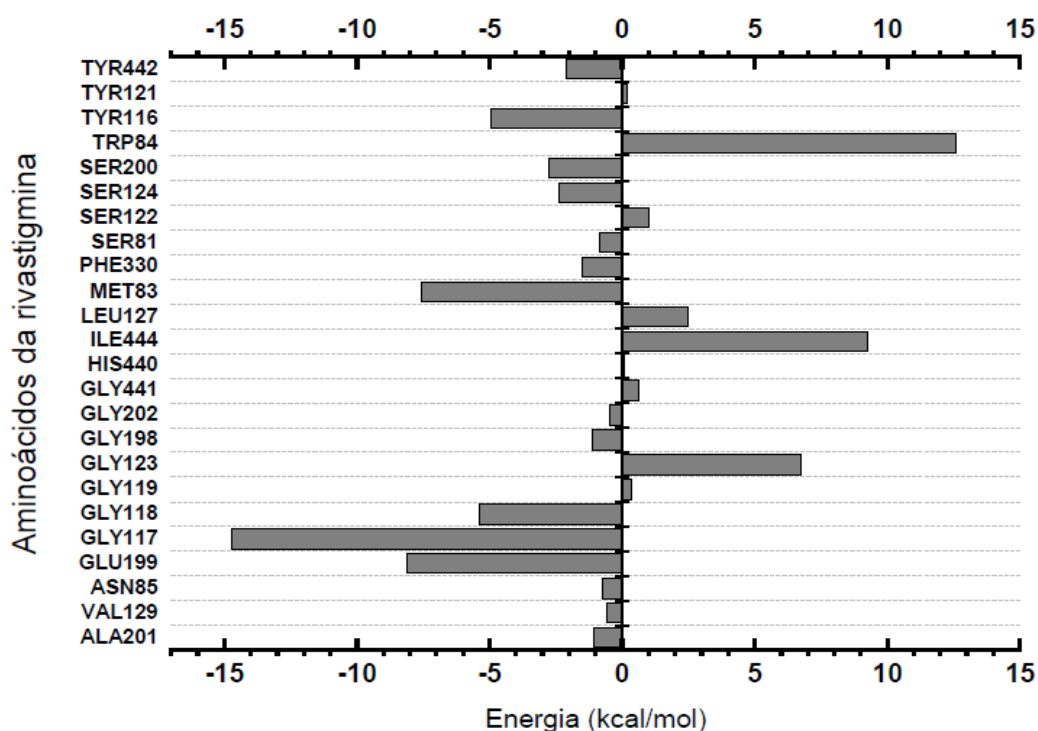
No gráfico 1, observamos as energias individuais dos aminoácidos do receptor 1ACJ e a rivastigmina. Em concordância com o docking, a energia total obtida pelo método de MFCC também resultou em uma interação atrativa entre o complexo proteína-ligante, com uma soma energética de  $-0,90\text{eV}$ .

A rivastigmina apresentou uma energia repulsiva, que acordo com o MFC, corresponde a  $12,60\text{ kcal/mol}$  na interação com o aminoácido Trp84,  $60,2\%$  da energia total. No entanto este resultado diverge com docking, onde o Trp84 interage com ligante por meio de uma ligação pi. Outras divergências também foram vistas, como a Leu122, com uma energia de  $0,98\text{ kcal/mol}$ ; Ile444 com  $9,26\text{ kcal/mol}$ , que apresentaram energias repulsivas. Também temos o caso do Gly117, que no docking afastava o ligante do sítio de ligação, mas que no MFCC se destaca de forma atrativa com  $-14,70\text{ kcal/mol}$ , que corresponde a  $16,2\%$  de toda a soma. Outra contradição se deve a interação com um dos componentes da tríade catalítica, o His440, onde antes era visto uma ligação

de van der waals, porém no MFCC temos uma energia repulsiva de 0,08 kcal/mol.

Métodos clássicos, como os de docking molecular, oferecem boas aproximações com intuito de descrever sistemas reais, no entanto não há uma descrição acurada dos efeitos eletrônicos, bem como as propriedades eletrônicas e reações covalentes (JENSEN, 2017).

No entanto, podemos observar outros aminoácidos, que assim como no docking, também apresentaram interações atrativas. O Ser200, que faz parte da tríade catalítica da enzima, participa com uma interatividade de -2,78kcal/mol, que corresponde a 9,8% da energia total; Gly118, possui uma interação de -5,40 kcal/mol, que representa 25,8%; Glu199 com uma energia -8,14 kcal/mol, que corresponde a 3,9% da soma.



**Gráfico 1: Energia de ligação dos principais aminoácidos da enzima acetilcolinesterase com o ligante rivastigmina.**

Fonte: Dados da pesquisa, 2021

O método de MFCC, parte do pressuposto de que a perturbação de energia dada pela interação proteína ligante, tende a decair rapidamente com a distância, portanto as regiões de maior interação de encontram das vizinhanças do local de atramento (ZHANG; ZHANG, 2003). Diante disto, foi realizado um corte radial de 12 Å, selecionando os aminoácidos que tivessem ao menos um átomo a essa distância até o centro do ligante.

Embora a energia tende a decair com a distância, podemos observar na tabela 2, que dentro do raio de corte os valores energéticos não apresentam ligações diretas com a distância, sem um padrão definido. Usando como exemplo os aminoácidos que demonstram interações repulsivas, temos que o Trp84, com uma energia de 12,60 kcal/mol, está a uma distância de 4,455 Å, já o Gly123, com uma energia de 6,76 kcal/mol, estando a 6,589 Å. Porém se compararmos o Gly123 com o Gly441, este possui uma energia de 0,63 kcal/mol, com um distanciamento de 6,469 Å.

O mesmo vale para as interações atrativas, o Gly117 com uma energia de -14,70 kcal/mol, estando a 4,482 Å, a Val129 com uma interação de -0,58 kcal/mol e 8,739Å de distância. Em compensação, temos o Met83 com -7,56 kcal/mol e 8,929 Å.

**Tabela 2. Energia de ligação dos principais aminoácidos do receptor 1ACJ com o ligante rivastigmina**

<b>AMINOÁCIDOS</b>	<b>ENERGIA TOTAL (kcal/mol)</b>	<b>DISTÂNCIAS (Å)</b>
<b>TRP84</b>	12,60	<b>4,455</b>
<b>GLY117</b>	-14,70	<b>4,482</b>
<b>GLY118</b>	-5,40	<b>4,618</b>
<b>GLY441</b>	0,63	<b>6,469</b>
<b>GLY123</b>	6,76	<b>6,589</b>
<b>GLU199</b>	-8,14	<b>6,631</b>
<b>SER122</b>	0,98	<b>6,724</b>

<b>SER200</b>	-2,78	<b>6,81</b>
<b>GLY119</b>	0,33	<b>7,617</b>
<b>TYR116</b>	-4,94	<b>7,674</b>
<b>HIS440</b>	0,08	<b>7,706</b>
<b>ILE444</b>	9,26	<b>7,745</b>
<b>LEU127</b>	2,51	<b>7,853</b>
<b>ALA201</b>	-1,04	<b>8,196</b>

**Tabela 2. Energia de ligação dos principais aminoácidos do receptor 1ACJ com o ligante rivastigmina (continuação)**

<b>SER124</b>	-2,37	<b>8,228</b>
<b>VAL129</b>	-0,58	<b>8,739</b>
<b>PHE330</b>	-1,48	<b>8,86</b>
<b>TYR121</b>	0,17	<b>8,922</b>
<b>MET83</b>	-7,56	<b>8,929</b>
<b>TYR442</b>	-2,08	<b>8,967</b>
<b>GLY202</b>	-0,45	<b>9,031</b>
<b>ASN85</b>	-0,76	<b>9,334</b>
<b>GLY198</b>	-1,10	<b>10,092</b>

Fonte: Dados da pesquisa, 2021

#### 4 Conclusões

De fato, os métodos que envolvem a bioquímica computacional contribuem para processos de descobrimento de novas drogas, e validação daquelas que já estão no mercado, por meio de abordagens eficientes que unem agilidade e eficácia.

Através da técnica de docking molecular foi possível observar o real modo de ligação entre o ligante rivastigmina e o receptor acetilcolinesterase, de código 1ACJ. Como resultado tivemos um complexo estável, através de baixas energias de interação, onde as doze possibilidades de conformação atribuídas na tabela 1, apresentaram valores negativos.

As interações que envolvem o novo complexo se deram através de ligações físico-químicas, onde foram vistas ligações de van der Waals e hidrogênio. O ligante conseguiu interagir com dois dos aminoácidos que formam a tríade catalítica da enzima, o Ser200 e His440. Porém, foi

observado atividades repulsivas com alguns aminoácidos, o TYR116, Gly117 e Tyr130.

A técnica de MFCC se mostrou altamente refinada, sendo capaz de quantificar a energia do sistema analisado, identificando a energia de cada aminoácido, através de técnicas computacionais que fazem uso de teorias termoquímicas e da mecânica quântica. O complexo formado pelo receptor 1ACJ e a rivastigmina, obteve uma interação de -0.90 eV.

É Perceptível a influência dos aminoácidos: Trp84, Gly117 e Gly118, visto que esses se fizeram presentes em ambos tipos de cálculo (clássicos e quânticos), por meio de interações atrativas. De acordo com a literatura, esses aminoácidos são chamados de âncoras.

Dessa forma, constatamos que o ligante apresenta atividades favoráveis na interação proteína-ligante, tanto através dos cálculos clássicos obtidos no docking, quanto nos quânticos mostrados no MFCC, comprovando a especificidade do complexo formado.

## 5 Referências

Alzheimer's Association 2021. **What is Alzheimer's Disease?** Acessado em <<https://www.alz.org/alzheimers-dementia/what-is-alzheimers>>. Em 16/08/2021.

Alzheimer's Association 2020. **What is Alzheimer's Disease?** Acessado em <<https://www.alz.org/alzheimers-dementia/what-is-alzheimers>>. Em 24/08/2021

ARODOLA, O. A.; SOLIMAN, M. E. **Quantum mechanics implementation in drug-design workflows: does it really help?** *Drug Design, Development and Therapy*, v. 11, p. 2551, 2017.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ALZHEIMER (ABRAz). Acessado em <<https://abraz.org.br/2020/sobre-alzheimer/demencia-2/>>. Em 16/08/2021.

BARTOLUCCI, C.; PEROLA, E.; PILGER, C.; FELS, G.; LAMBA, D. **Three-dimensional structure of a complex of galanthamine (nivalin) with acetylcholinesterase from *Torpedo californica***: implications for the design of new

anti-Alzheimer drugs. *Proteins: Structure, Function, and Genetics* (2001), 42(2), 182-191.

DISCOVERY STUDIO. Disponível em <<https://www.3dsbiovia.com/products/collaborative-science/biovia-discovery-studio/>>. Acessado em 11/08/2021.

DRUG BANK. Disponível em < <https://go.drugbank.com/>>. Em 19/08/2021

GORDON, M. S; FEDOROV, D. G; PRUITT, S. R.; SLIPCHENKO, L. V. *Fragmentation methods: a route to accurate calculations on large systems*. *Chem. Ver.*, 112, 632-672, 2011.

F. A. MOMANY AND R. RONE, *J. Comput. Chem.*, 1992, **13**, 888900.

HAREL, M.; SCHALK, I.; EHRET-SABATIER, L.; BOUET, F.; GOELDNER, M.; HIRTH, C.; AXELSEN, P. H.; SILMAN, I.; SUSSMAN, J. L. **Quaternary ligand binding to aromatic residues in the active-site gorge of acetylcholinesterase**. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* (1993), 90(19), 9031-5.

JENSEN, F. *Introduction to computational chemistry*. 3.ed. New York: John Wiley & Sons, 2017.

MARTOCCHIA, A.; FALASCHI, P. **Current strategies of therapy in Alzheimer's disease**. *Open Neuropsychopharmacology Journal* (2008), **1** 19-23.

NASCIMENTO, Samuel Andrade. **Caracterização vibracional, termodinâmica e optoeletrônica de inibidores de Acetilcolinesterase**. 160.

OPREA, T. I. (ed). **In Chemoinformatics in Drug Discovery**. Wiley-VCH, Weinheim, 2005.

PERDEW, J. P.; BURKE, K.; ERNZERHOF, M. **Generalized Gradient Approximation Made Simple**. *Physical Review Letters*, 77, 3865-3868, 1996.



SILMAN, I.; SUSSMAN, J. L. Acetylcholinesterase: How is structure related to function? **Chemico-Biological Interactions** (2008), 175(1-3), 3-10.

VENTURA, A.L.M et al. **Sistema colinérgico: revisitando receptores, regulação e a relação com a doença de Alzheimer, esquizofrenia, epilepsia e tabagismo**. Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo), v. 37, p. 66-72, 2010.

YAO, J. et al. **Novel enoyl-ACP reductase (FabI) potential inhibitors of escherichia coli from chinese medicine monomers**. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, v. 20, p. 56–59, 2010.

ZHANG, D. W.; ZHANG, J, Z. H. **Molecular fractionation with conjugate caps for full quantum mechanical calculation of protein-molecule interaction energy**. Journal of Chemical Physics, 119, 3599-605, 2003.

## 6 Agradecimentos

Ao CNPQ, ao Laboratório de Simulação computacional e Nanomateriais da UFCG/CES, Cuité-PB