



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE  
CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE  
UNIDADE ACADÊMICA DE FÍSICA E MATEMÁTICA  
CURSO DE LICENCIATURA EM FÍSICA**

**MARIELY KÉTHELI GARCIA DE QUEIROZ**

**APLICAÇÃO DOS MÉTODOS MD/MFCC NA CARACTERIZAÇÃO DA  
INTERAÇÃO ENTRE INIBIDORES E ENZIMA NO CONTEXTO TERAPÊUTICO  
DA DOENÇA DE ALZHEIMER**

**CUITÉ-PB**

**2023**

MARIELY KÉTHELI GARCIA DE QUEIROZ

**APLICAÇÃO DOS MÉTODOS MD/MFCC NA CARACTERIZAÇÃO DA  
INTERAÇÃO ENTRE INIBIDORES E ENZIMA NO CONTEXTO TERAPÊUTICO  
DA DOENÇA DE ALZHEIMER**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Licenciatura em Física da Unidade Acadêmica de Física e Matemática da Universidade Federal de Campina Grande como requisito parcial para obtenção do grau de Licenciada em Física.

Orientador: Prof. Dr. Nilton Ferreira Frazão.

CUITÉ – PB

2023

Q3a Queiroz, Mariely Ketheli Garcia de.

Aplicação dos métodos MD/MFCC na caracterização da interação entre inibidores e enzimas no contexto terapêutico da doença de Alzheimer. / Mariely Ketheli Garcia de Queiroz. - Cuité, 2023. 50 f.

Trabalho de Conclusão de Curso (Licenciatura em Física) - Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, 2023. "Orientação: Prof. Dr. Nilton Ferreira Frazão".

Referências.

1. Doença de Alzheimer. 2. Acetilcolinesterase. 3. Alzheimer - métodos computacionais. 4. Inibidores de enzima - Alzheimer. 5. Métodos MD/MFCC. I. Frazão, Nilton Ferreira. II. Título.

CDU 616.894(043)

MARIELY KÉTHELI GARCIA DE QUEIROZ

**APLICAÇÃO DOS MÉTODOS MD/MFCC NA CARACTERIZAÇÃO DA  
INTERAÇÃO ENTRE INIBIDORES E ENZIMA NO CONTEXTO TERAPÊUTICO  
DA DOENÇA DE ALZHEIMER**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Licenciatura em Física da Unidade Acadêmica de Física e Matemática da Universidade Federal de Campina Grande como requisito parcial para obtenção do grau de Licenciada em Física.

Trabalho julgado e aprovado em:

\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Dr. Nilton Ferreira Frazão  
Orientador - UAFM/CES/UFCG

---

Prof. Dr. Joseclecio Dutra Dantas  
Avaliador - UAFM/CES/UFCG

---

Me.. Amanda Marques de Lima  
Avaliador - UFPE

---

Prof. Dr. Heron Neves  
Suplente - UAFM/CES/UFCG

“ Todos os seus sonhos podem se tornar realidade se  
você tiver coragem para persegui-los.”

**Walt Disney**

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, que me fortaleceu e sustentou durante todos os dias. Agradeço a minha mãe, minha base e exemplo de vida que diante de qualquer obstáculo nunca me deixou desistir, sempre apoiando e que nunca mediu esforços para me ajudar. A minha vó Lindomar, que me encorajou desde o início, e que ajudava sempre.

Ao meu filho, a coisa mais preciosa da minha vida, que chegou no meio desta jornada dando mais motivação para continuar, que ao pensar por um instante em desistir, lembrava do seu sorriso e que por ele deveria continuar.

A minha colega Bruna Gerlane, que esteve comigo durante esta caminhada acadêmica sempre apoiando em quaisquer circunstâncias. Aos meus demais colegas do curso, que pude contar durante estes anos.

Aos professores do curso de Física, que sempre se puseram a ensinar e apurar durante essa jornada acadêmica. Em especial, ao meu orientador Dr. Nilton Frazão, pelo convite de fazer parte do projeto e torná-lo nesta pesquisa, e por todo acolhimento e ensinamento repassado. Finalmente, gostaria de agradecer à Universidade Federal de Campina Grande e ao Laboratório de Modelagem Molecular da UFCG-CES por possibilitar o acesso e o desenvolvimento do conhecimento científico.

## RESUMO

Compreendemos que as doenças neurodegenerativas, como o mal de Alzheimer, até então, não existe cura. O mal de Alzheimer atinge especificamente áreas cognitivas do cérebro, onde causa de início perda de memória ocasionando uma diminuição do neurotransmissor acetilcolina. Portanto, para elevar os níveis de Ach no cérebro, atualmente existem medicamentos que atuam como inibidores da enzima acetilcolinesterase, responsável pela degradação da acetilcolina. Nesse contexto, o propósito deste estudo é explicar como os métodos de simulação computacional empregam princípios da Mecânica Clássica e Quântica para modelar a interação dos fármacos com o sítio ativo da enzima acetilcolinesterase, com o intuito de validar o nível de afinidade dessas substâncias na inibição enzimática. Obtendo ainda, a investigação in silico das propriedades de interação de diversos inibidores, incluindo: Tacrina, Donepezil, Galantamina, Rivastigmina e Fisostigmina com a enzima da acetilcolinesterase através da estrutura com código 1F8U, para realizar os cálculos clássicos diante o Docking Molecular e os cálculos quânticos através do Método de Fracionamento com Capuzes Conjugados. Os resultados obtidos pelo docking molecular foram de interações estáveis, enquanto os cálculos quânticos foi possível proceder uma análise mais quantitativa.

**Palavras-chave:** Doença de Alzheimer, acetilcolinesterase, métodos computacionais.

## ABSTRACT

We understand that neurodegenerative diseases, such as Alzheimer's disease, currently have no cure. Alzheimer's disease specifically affects cognitive areas of the brain, initially causing memory loss leading to a decrease in the neurotransmitter acetylcholine. Therefore, in order to elevate Ach levels in the brain, there are currently medications that act as inhibitors of the acetylcholinesterase enzyme, responsible for the degradation of acetylcholine. In this context, the purpose of this study is to elucidate how computational simulation methods employ principles of Classical and Quantum Mechanics to model the interaction of drugs with the active site of the acetylcholinesterase enzyme, with the aim of validating the level of affinity of these substances in enzyme inhibition. Furthermore, it involves an *in silico* investigation of the interaction properties of various inhibitors, including Tacrine, Donepezil, Galantamine, Rivastigmine, and Physostigmine, with the acetylcholinesterase enzyme using the structure with code 1F8U, to perform classical calculations through Molecular Docking and quantum calculations using the Conjugate Hooded Fractionation Method. The results obtained from the molecular docking revealed stable interactions, while the quantum calculations allowed for a more quantitative analysis.

**Keywords:** Alzheimer's disease, acetylcholinesterase, computational methods.



## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> –	Interface do site Chemspider.....	31
<b>Figura 2</b> –	Interface do site Protein Data Bank.....	32
<b>Figura 3</b> –	Interface do Discovery Studio.....	33
<b>Figura 4</b> –	Interface do Materials Studio.....	33
<b>Figura 5</b> –	Monômero da acetilcolinesterase: uma proteína que contém 537 aminoácidos e consiste de uma mistura de 12 folhas $\beta$ envolvidas por 14 $\alpha$ -hélices.....	34
<b>Figura 6</b> –	Acetilcolinesterase de código 1F8U.....	35
<b>Figura 7</b> –	Estruturas dos ligantes após a realização do processo de otimização: a) Tacrina, b) Donepezil, c) Galantamina, d) Fisostigmina, e) Rivastigmina .....	36
<b>Figura 8</b> –	Visualização 2D do composto Tacrina e os aminoácidos da 1F8U maior interação.....	38
<b>Figura 9</b> –	Visualização 2D do composto Donepezil e os aminoácidos da 1F8U maior interação.....	39
<b>Figura 10</b> –	Visualização 2D do composto Galantamina e os aminoácidos da 1F8U maior interação.....	40
<b>Figura 11</b> –	Visualização 2D do composto Fisostigmina e os aminoácidos da 1F8U maior interação.....	41
<b>Figura 12</b> –	Visualização 2D do composto Rivastigmina e os aminoácidos da 1F8U maior interação.....	42

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b>	– Energia de ligação (Kcal/mol) da Tacrina.....	37
<b>Tabela 2</b>	– Energia de ligação (Kcal/mol) da Donepezil.....	38
<b>Tabela 3</b>	– Energia de ligação (Kcal/mol) da Galantamina.....	40
<b>Tabela 4</b>	– Energia de ligação (Kcal/mol) da Fisostigmina.....	41
<b>Tabela 5</b>	– Energia de ligação (Kcal/mol) da Rivastigmina.....	42

## LISTA DE TABELAS

<b>Gráfico 1</b> – Energia de ligação dos principais aminoácidos da enzima acetilcolinesterase com o ligante Tacrina.....	43
<b>Gráfico 2</b> – Energia de ligação dos principais aminoácidos da enzima acetilcolinesterase com o ligante Donepezil.....	44
<b>Gráfico 3</b> – Energia de ligação dos principais aminoácidos da enzima acetilcolinesterase com o ligante Galantamina.....	45
<b>Gráfico 4</b> – Energia de ligação dos principais aminoácidos da enzima acetilcolinesterase com o ligante Fisostigmina.....	46
<b>Gráfico 5</b> – Energia de ligação dos principais aminoácidos da enzima acetilcolinesterase com o ligante Rivastigmina.....	46

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

**AChE** - Acetilcolinesterase

**ACH** - Acetilcolina

**ALA** - Alanina

**ARG** - Arginina

**ASN** - Asparagina

**ASP** - Ácido aspártico

**APP** - Proteína Precursora Amilóide

**DA** - Doença de Alzheimer

**DFT** - Teoria do Funcional da Densidade

**GGA** - Aproximação Generalizada do Gradiente da Densidade

**GLU** - Glutâmico

**GLN** - Glutamina

**GLY** - Glicina

**HIS** - Histidina

**LDA** - Aproximação da Densidade Local

**LEU** - Leucina

**LGA** - Algoritmo Genético Lamarckiano

**MET** - Metionina

**MFCC** - Método de Fracionamento de Capuzes Conjugados

**PDB** - Protein Data Bank

**PHE** - Fenilalanina

**PRO** - Prolina

**SER** - Serina

**SNC** - Sistema Nervoso Central

**SNP** - Sistema Nervoso Periférico

**THR** - Treonina

**TRP** - Triptofano

**TYR** - Tirosina

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>15</b>
1.1 DOENÇA DE ALZHEIMER .....	15
1.2 FÁRMACOS .....	16
<b>1.2.1 Tacrina.....</b>	<b>16</b>
<b>1.2.2 Donepezil .....</b>	<b>16</b>
<b>1.2.3 Galantamina.....</b>	<b>16</b>
<b>1.2.4 Rivastigmina.....</b>	<b>17</b>
<b>1.2.5 Fisostigmina .....</b>	<b>17</b>
1.3 ESCOPO DO TRABALHO .....	17
<b>2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....</b>	<b>19</b>
2.1 MECÂNICA MOLECULAR.....	19
2.2 DOCKING MOLECULAR.....	19
2.3 EQUAÇÃO DE SCHRÖDINGER.....	20
2.4 O PROBLEMA DE MULTICORPOS .....	21
<b>2.4.1 Aproximação de Born .....</b>	<b>22</b>
2.5 TEORIA DO FUNCIONAL DA DENSIDADE .....	23
<b>2.5.1 Teoremas de Hohenberg-Kohn .....</b>	<b>23</b>
2.5.1.1 Prova do Primeiro Teorema de Hohenberg- Kohn.....	24
2.5.1.2 Prova do Segundo Teorema de Hohenberg- Kohn.....	25
2.6 O FORMALISMO DE KOHN- SHAM.....	25
2.7 EQUAÇÕES DE KOHN- SHAM .....	27
2.8 APROXIMAÇÃO DA DENSIDADE LOCAL .....	29
2.9 APROXIMAÇÃO GENERALIZADA DO GRADIENTE DA DENSIDADE .....	29
2.10 MÉTODO DE FRACIONAMENTO MOLECULAR COM CAPS CONJUGADOS	30
2.11 PROGRAMAS UTILIZADOS.....	31
<b>2.11.1 Chemspider .....</b>	<b>31</b>
<b>2.11.2 Protein Data Bank .....</b>	<b>32</b>
<b>2.11.3 Discovery Studio .....</b>	<b>32</b>

2.11.4 Materials Studio.....	33
<b>3 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>	<b>34</b>
3.1 ENZIMA ACETILCOLINESTERASE .....	34
<b>3.1.1 Obtenção da Estrutura Enzimática .....</b>	<b>35</b>
<b>3.1.2 Otimização dos Ligantes .....</b>	<b>36</b>
3.2 AVALIAÇÃO DOS RESULTADOS .....	37
<b>3.2.1 Resultados da Tacrina.....</b>	<b>37</b>
<b>3.2.2 Resultados da Donepezil .....</b>	<b>38</b>
<b>3.2.3 Resultados da Galantamina.....</b>	<b>39</b>
<b>3.2.4 Resultados da Fisostigmina.....</b>	<b>40</b>
<b>3.2.5 Resultados da Rivastigmina.....</b>	<b>41</b>
3.3 DETERMINAÇÃO DA PROTEÍNA- LIGANTE POR MEIO DO MÉTODO DE FRACIONAMENTO MOLECULAR DE CAPS CONJUGADOS (MFCC) .....	42
<b>3.3.1 Resultados da Tacrina.....</b>	<b>43</b>
<b>3.3.2 Resultados da Donepezil .....</b>	<b>44</b>
<b>3.3.3 Resultados da Galantamina.....</b>	<b>44</b>
<b>3.3.4 Resultados da Fisostigmina.....</b>	<b>45</b>
<b>3.3.5 Resultados da Rivastigmina.....</b>	<b>46</b>
<b>4 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>47</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>48</b>

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 DOENÇA DE ALZHEIMER

A doença de Alzheimer (DA) foi apresentada no ano de 1906 pelo alemão Alois Alzheimer, sendo o primeiro psiquiatra que estudou os sintomas em August Deter, um paciente afetado por esta doença. A doença de Alzheimer (DA) é uma generalização do sistema nervoso central, levando-o uma das causas mais comuns de demência nos idosos. Assim, atingindo cerca de 60% a 80% dos casos, no entanto, essa não é uma consequência normal na velhice. Independentemente de que, o fator de risco aumenta com a idade, é visto um crescimento de casos em pessoas mais jovens, diante pesquisas, tem se afirmado que 2000.000 americanos abaixo de 65 anos desenvolveram Alzheimer precoce (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2021).

A cura para a doença de Alzheimer ainda permanece desconhecida, apesar de inúmeros estudos realizados ao longo dos anos. No entanto, a comunidade científica está constantemente empenhada em aprimorar o tratamento e a qualidade de vida dos pacientes. Pesquisadores continuam sua busca incansável, dedicados a identificar e compreender os sintomas da doença, com o objetivo de aperfeiçoar a qualidade de vida das pessoas afetadas por esse distúrbio (CAETANO; SILVA; SILVEIRA, 2017).

A causa exata do desenvolvimento da doença de Alzheimer ainda não é completamente compreendida, no entanto, algumas alterações distintas são frequentemente associadas a essa condição. Estas incluem a formação anormal de placas amiloides e emaranhados neurofibrilares no cérebro. Essas anomalias podem estar relacionadas à redução das células nervosas, o que resulta em declínio cognitivo e uma diminuição no tamanho do cérebro (ABRAZ, 2019).

As placas senis, também conhecidas como beta-amiloide, são marcadores de neurofisiopatologia mais reconhecidos para a identificação da doença de Alzheimer e são resultados do metabolismo anormal da proteína precursora de amilóide (APP) (MARTELLI; MARTELLI, 2014). Além de desempenharem um papel crucial como marcador, sua formação causa danos aos neurônios e prejudica o sistema de transporte de nutrientes e outros materiais (ENGEL, 2017).

A abordagem terapêutica para esta doença visa aprimorar a hipofunção colinérgica, e, até agora, a estratégia mais promissora tem sido a inibição da enzima acetilcolinesterase (AChE), que é responsável pela degradação da acetilcolina (ACh).

Há uma variedade de medicamentos que têm como alvo as sinapses colinérgicas, podendo influenciar a enzima AChE, inibindo-a ou reativando-a, bem como afetar os receptores

de acetilcolina (ACh) como agonistas ou antagonistas. Os medicamentos que demonstram capacidade de inibição são geralmente denominados como anticolinérgicos. A seguir, forneceremos mais informações sobre os medicamentos em investigação.

## 1.2 FÁRMACOS

### 1.2.1 Tacrina

Em 1993, a tacrina tornou-se o primeiro medicamento a obter aprovação para o tratamento da doença de Alzheimer. Essa substância atua como um inibidor reversível da acetilcolinesterase (AChE) de ação central. No entanto, o uso generalizado da tacrina foi restrito devido a uma série de efeitos colaterais indesejados. Os pacientes que faziam uso desse medicamento precisavam ser submetidos a monitoramento sanguíneo regular devido ao risco de hepatotoxicidade. Posteriormente, foram aprovados medicamentos com melhor tolerância e uma programação de dosagem mais conveniente.

### 1.2.2 Donepezil

Em 1996, o donepezil recebeu aprovação para o tratamento da doença de Alzheimer leve a moderada. Este medicamento é classificado como um inibidor reversível da acetilcolinesterase (AChE) baseado em piperidina. Além disso, há especulações sobre o donepezil possuir um mecanismo de ação adicional que vai além da simples inibição da acetilcolinesterase. Acredita-se que o donepezil não atue apenas no nível neurotransmissor, mas também em níveis moleculares e celulares em quase todos os estágios envolvidos na patogênese da doença de Alzheimer.

### 1.2.3 Galantamina

A galantamina é conhecida por sua capacidade de agir principalmente através da sensibilização dos receptores nicotínicos de acetilcolina, em vez de promover uma melhoria geral na neurotransmissão colinérgica por meio da inibição da acetilcolinesterase (AChE). Em fevereiro de 2001, obteve aprovação para o tratamento da doença de Alzheimer leve e moderada, tornando-se o medicamento mais recentemente aprovado para o tratamento dessa condição.



### **1.2.4 Rivastigmina**

A rivastigmina é uma molécula de pequeno porte, o que lhe confere uma fácil capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica. Em 2000, recebeu aprovação para uso no tratamento da doença de Alzheimer. Em 2007, a rivastigmina passou por uma reformulação, sendo disponibilizada por meio de um sistema transdérmico. Isso resultou em uma redução significativa dos efeitos colaterais gastrointestinais quando comparada à sua forma de cápsula oral.

### **1.2.5 Fisostigmina**

A fisostigmina foi pioneira como o primeiro inibidor da acetilcolinesterase a ser explorado no contexto do tratamento da doença de Alzheimer. Originalmente utilizado no tratamento do glaucoma, devido à sua capacidade como inibidor reversível da AChE e sua habilidade de atravessar a barreira hematoencefálica, a fisostigmina foi posteriormente submetida a testes para o tratamento da doença de Alzheimer.

## **1.3 ESCOPO DO TRABALHO**

Neste trabalho será abordado sobre estudos da interação de inibidor e enzima diante do tratamento da doença de Alzheimer (DA), por meio de simulações da modelagem molecular com ferramentas computacionais. Apresentando uma estrutura textual de quatro capítulos.

Como notório, no capítulo 1 é apresentado alguns tópicos sobre a doença do Alzheimer e a teoria dos fármacos que foram utilizados na busca dos resultados da pesquisa.

O capítulo 2 faz referência a teoria física abordada para o procedimento das simulações da modelagem molecular. Para início, temos os métodos clássicos, que descrevem sobre a Mecânica Molecular e Docking Molecular. Posteriormente, os métodos quânticos explicando a Teoria do Funcional da Densidade. Por fim, cita-se os softwares que foram utilizados durante a pesquisa.

No capítulo 3, é descrito sobre a caracterização do sítio ativo enzimático; os métodos do passo a passo para a obtenção e preparos das moléculas. Os resultados foram obtidos sendo: as conformações energéticas através do Docking Molecular, e diante disso, as interações da

proteína-ligante. Em seguida, os resultados são realizados por meio do Método de Fracionamento de Capuzes Conjugados (MFCC).

## 2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

### 2.1 MECÂNICA MOLECULAR

A mecânica molecular é um procedimento que permite ajustar os ângulos e comprimentos das ligações entre os átomos de uma molécula original, gerando novas conformações por meio de cálculos de energia correspondentes. Este programa identifica as alterações que levam a estruturas mais estáveis, com menor energia estérica, e encerra os cálculos quando as modificações na estrutura mais estável, em comparação com a molécula original, não produzem mudanças significativas na energia, e tendo assim, o objetivo de prever a energia associada a uma determinada conformação de uma molécula (CARVALHO *et al.*, 2003).

Então, a Mecânica Molecular aprimora-se em teorias clássicas, através da aproximação de Born - Oppenheimer, esta que é uma representação da energia potencial, onde os seus mínimos e máximos variam de acordo com as posições dos núcleos. Inicialmente, obtemos um ponto de mínimo global, mas à medida que a análise avança, percebemos que essa configuração é, na verdade, apenas um mínimo local em relação a outro ponto, até que a convergência seja alcançada em uma conformação molecular mais estável (COELHO *et al.*, 1999).

### 2.2 DOCKING MOLECULAR

A técnica de Docking molecular, que é referida como atracamento molecular, envolve a realização de experimentos *in silico* (computacionais) com o propósito de simular a interação entre duas moléculas, resultando na formação de complexos proteína-ligante ou mesmo proteína-proteína (VERLI, 2014). O principal propósito das investigações de docking consiste em adquirir diversas conformações do modo de ligação do ligante no sítio ativo do receptor, bem como quantificar a energia de ligação entre o complexo receptor-ligante (KITCHEN *et al.*, 2004).

Os cálculos através do Docking Molecular podem ser fundamentais para melhorar as chances de descobrir novos inibidores de proteínas essenciais em patógenos. Isso pode ocorrer ao permitir a antecipação de como um composto pode se ligar ao alvo, identificando então seu local de ligação e as possíveis interações que poderiam haver neste sítio de ligação. (MENG *et al.*, 2011). Diante disto, é estabelecido um processo fundamental para esses cálculos que

envolve dois passos: (1) previsão da conformação, posição, orientação do ligante dentro dos sítios e (2) avaliação da afinidade de ligação.

Portanto, os algoritmos empregados em programas de docking tornaram-se mais sofisticados, levando em conta a flexibilidade do ligante, o que, por conseguinte, aprimora a qualidade e a precisão do método (RODRIGUES *et al.* 2012). Neste trabalho, utilizamos uma variação do algoritmo genético convencional, denominada Algoritmo Genético Lamarckiano (LGA), que incorpora a combinação de mínimos globais e busca de mínimos locais dentro da população próxima ao indivíduo em consideração. Essa abordagem estratégica amplia as perspectivas de obter resultados favoráveis no desfecho do processo. (MORRIS *et al.*, 1998).

### 2.3 EQUAÇÃO DE SCHRÖDINGER

Em 1926, foi divulgada a equação de Schrödinger, que se trata de uma fórmula matemática utilizada para descrever a propagação de ondas na matéria, como no caso dos elétrons e outras partículas. Similarmente às Leis de Newton, a equação de Schrödinger não pode ser empiricamente comprovada, sendo sua validação dependente da concordância com os resultados de experimentos (TIPLER; LLEWELLYN, 1933).

Essa equação estabelece que se conhecermos a função de onda total  $\Psi(r, t)$  teremos acesso a todas as informações de um estado específico do sistema sujeito a um determinado potencial externo  $V(r)$ . se analisarmos, um sistema molecular composto por  $N$  elétrons e  $M$  núcleos. Portanto, os elétrons são caracterizados por suas coordenadas individuais  $r_i$  e os núcleos por  $R_j$ , assim cada elétron possuirá um valor de spin representado como  $s_i$ . Diante disto, podemos expressar da seguinte maneira:

$$-\frac{\hbar^2}{2m} \nabla^2 \Psi(\underline{r}, t) + V() \Psi(r, t) = i\hbar \frac{\partial \Psi(r, t)}{\partial t}. \quad (2.1)$$

Sendo possível reescrever a equação 2.1 da seguinte maneira:

$$\left[ -\frac{\hbar^2}{2m} \nabla^2 + V(r) \right] \Psi(r, t) = i\hbar \frac{\partial \Psi(r, t)}{\partial t} \quad (2.2)$$

Se reformulamos o Hamiltoniano  $\hat{H}$ , isso nos leva a:

$$\hat{H} = \left[ -\frac{\hbar^2}{2m} \nabla^2 + V(r) \right]. \quad (2.3)$$

Logo, a equação de Schrödinger é dada como:

$$\hat{H}\Psi(r, t) = i\hbar \frac{\partial \Psi(r, t)}{\partial t}. \quad (2.4)$$

Portanto, quando lidarmos com potenciais independentes do tempo, podemos separar as soluções desta equação em um produto entre a parte espacial e a parte temporal:

$$\Psi(r, t) = \Psi(r) \exp\left(-\frac{iEt}{\hbar}\right). \quad (2.5)$$

Assim, podemos expressar a Equação de Schrödinger independente do tempo da seguinte maneira:

$$\hat{H}\Psi(r) = E\Psi(r). \quad (2.6)$$

Com isto, teremos “E” como a energia total do sistema, e que a equação de Schrödinger consegue ser resolvida a partir do seu Hamiltoniano  $\hat{H}$ . (ASHCROFT; MERMIN, 2011; Kittel, 2007; KOHN, 1999).

## 2.4 O PROBLEMA DE MULTICORPOS

Para os sistemas compostos por numerosas partículas, como moléculas, a simplicidade da equação de Schrodinger se dissipa ao escrever o hamiltoniano para um sistema que inclui N elétrons e M núcleos (FRAZÃO, 2012):

$$\hat{H} = -\sum_{i=1}^N \frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_{A=1}^M \frac{1}{2M_A} \nabla_A^2 + \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N \frac{1}{|r_i - r_j|} + \sum_{A=1}^M \sum_{B>A}^M \frac{Z_A Z_B}{|R_A - R_B|} - \sum_{i=1}^N \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{|r_i - R_A|}. \quad (2.7)$$

O potencial externo  $V_{ext}(r)$  de um sistema de partículas interagentes é determinado unicamente pela densidade do estado fundamental  $\rho_0(r)$  do sistema. Portanto, de forma simplificada diante da equação 2.7, teremos:

$$\hat{H} = \hat{T}_e(r) + \hat{T}_N(R) + \hat{V}_{en}(r, R) + \hat{V}_{ee}(r). \quad (2.8)$$

Contudo, devido à complexidade do Hamiltoniano, fica claro que a obtenção de uma solução analítica para a Equação de Schrodinger é praticamente enigmático.

#### 2.4.1 Aproximação de Born

A aproximação de Born - Oppenheimer envolve, essencialmente, a subdivisão do sistema hamiltoniano, segregando o movimento dos núcleos do movimento eletrônico. Esta abordagem pressupõe que a massa dos núcleos atômicos é significativamente maior do que a dos elétrons, mas, conseqüentemente, suas velocidades são muito menores, o que permite considerar os núcleos como praticamente fixos.

Assim, ao considerarmos o movimento nuclear em comparação com o movimento eletrônico, a energia cinética do sistema é atribuída principalmente aos elétrons. No entanto, temos a seguinte forma:

$$-\sum_{A=1}^M \frac{1}{2M_A} \nabla_A^2 = 0. \quad (2.9)$$

Adicionalmente, tratando os núcleos como praticamente estacionários, a interação entre os núcleos permanecerá constante, resultando no potencial entre eles dependendo de suas coordenadas:

$$\sum_{A=1}^M \sum_{B>A}^M \frac{Z_A Z_B}{|R_A R_B|} = \text{constante} = v_{nn} \quad (2.10)$$

Logo, o Hamiltoniano será escrito como:

$$\hat{H} = -\sum_{i=1}^N \frac{1}{2} \nabla_i^2 + \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N \frac{1}{|r_i - r_j|} + v_{nn} - \sum_{i=1}^N \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{|r_i - R_A|} \quad (2.11)$$

Ao reescrevemos de uma forma mais compacta, temos:

$$\hat{H} = \hat{T}_e + \hat{V}_{ee} + \hat{V}_{nn} + \hat{V}_{ne}. \quad (2.12)$$

Assim, a equação de Schrodinger será expressa da seguinte forma:

$$\hat{H}_e \Psi(r) = E_e \Psi(r). \quad (2.13)$$

## 2.5 TEORIA DO FUNCIONAL DA DENSIDADE

A Teoria do Funcional da Densidade (DFT), também conhecida como Teoria do Funcional da Densidade Eletrônica, é uma abordagem da mecânica quântica empregada na análise da estrutura eletrônica de sistemas multi elementos, tais como átomos, moléculas e materiais condensados. Esta teoria permite a determinação das propriedades de sistemas com múltiplos elétrons por meio da utilização de funcionais (SCHOLL, *et al.*, 2009).

Contudo, a Teoria do Funcional da Densidade (DFT) surgiu somente na década de 1960, quando Hohenberg e Kohn (1964) estabeleceram que a energia total no estado fundamental se relaciona de forma exclusiva com a densidade eletrônica  $n(r)$ , sendo que esta densidade eletrônica minimiza a funcional de energia. O marco mais substancial ocorreu no ano subsequente, quando Kohn e Sham (1965) formularam a equação de Kohn-Sham, cuja solução autoconsistente permite o cálculo da densidade eletrônica  $n(r)$  no estado fundamental.

### 2.5.1 Teoremas de Hohenberg-Kohn

Portanto, Hohenberg (1964) e Kohn (1965) apresentaram dois teoremas matemáticos como base para a Teoria do Funcional da Densidade, que evidenciam que a energia do estado fundamental pode ser expressa como um funcional que depende exclusivamente da densidade eletrônica.

O Primeiro Teorema afirma que, com base na densidade eletrônica de um sistema, o potencial externo correspondente é exclusivamente determinado. Enquanto, o segundo teorema estabelece uma propriedade crucial do funcional: a densidade eletrônica que minimiza a energia do funcional global representa a verdadeira densidade eletrônica associada à solução completa da equação de Schrödinger.

### 2.5.1.1 Prova do Primeiro Teorema de Hohenberg- Kohn

Então, para provarmos isto, Vamos considerar que dois potenciais externos,  $v_{ext}^{(1)}$  e  $v_{ext}^{(2)}$ , levam ao mesmo estado fundamental com densidade eletrônica  $\rho_0(r)$ . No entanto, seus respectivos Hamiltonianos produzem funções de onda diferentes para o estado fundamental. Isso implica que, uma vez  $\Psi_0^{(1)}$  não é um autovetor fundamental do Hamiltoniano  $\hat{H}^{(1)}$ , temos o seguinte cenário:

$$E^{(1)} = \langle \Psi_0^{(1)} | \hat{H}^{(1)} | \Psi_0^{(1)} \rangle < \langle \Psi_0^{(2)} | \hat{H}^{(1)} | \Psi_0^{(2)} \rangle \quad (2.14)$$

Portanto, como o estado fundamental se torna não degenerado, teremos agora:

$$\begin{aligned} \langle \Psi_0^{(1)} | \hat{H}^{(1)} | \Psi_0^{(1)} \rangle &= E^{(1)} < \langle \Psi_0^{(2)} | \hat{H}^{(1)} | \Psi_0^{(2)} \rangle = E^{(1)} \\ &< \langle \Psi_0^{(2)} | \hat{H}^{(2)} + \hat{V}^{(2)} - \hat{V}^{(2)} | \Psi_0^{(1)} \rangle \\ &= E^{(2)} + \int \rho_0(r) [v_{ext}^{(1)} - v_{ext}^{(2)}] dr . \end{aligned} \quad (2.15)$$

De modo correlativo, pode-se fazer:

$$E^{(2)} < E^{(1)} + \int \rho_0(r) [v_{ext}^{(2)} - v_{ext}^{(1)}] dr . \quad (2.16)$$

Logo, diante das inequações, temos:

$$E^{(2)} + E^{(1)} < E^{(1)} + E^{(2)} \quad (2.17)$$

Essa contradição evidencia a validação do teorema, uma vez que os potenciais externos não podem apresentar discrepâncias, a menos que sejam diferenciados por uma constante.

### 2.5.1.2 Prova do Segundo Teorema de Hohenberg- Kohn

Inicialmente, evidenciamos a energia total como meio de densidade, assim tendo:



$$E_{HK}(\rho) = F_{HK}(\rho) + \int d^3\hat{V}_{ext}(\mathbf{r})\rho(\mathbf{r}). \quad (2.18)$$

Teremos o  $F_{HK}$  denominado como Funcional Universal de Hohenberg-Kohn, o qual apresenta a menor energia do sistema:

$$F_{HK} = \hat{T}[\rho] + \hat{V}_{int}[\rho] = \langle \Psi | \hat{T} + \hat{V}_{int} | \Psi \rangle. \quad (2.19)$$

Logo, diante de um sistema com densidade  $\rho^{(1)}(\mathbf{r})$ , funcional de energia igualitário ao Hamiltoniano por meio de um estado fundamental único, temos:

$$E^{(1)} = E_{HK}^{(1)}[\rho^{(1)}] = \langle \Psi^{(1)} | \hat{H}^{(1)} | \Psi^{(1)} \rangle \quad (2.20)$$

Se considerarmos então em um sistema arbitrário, encontramos:

$$E^{(2)} = E_{HK}^{(2)}[\rho^{(1)}] = \langle \Psi^{(2)} | \hat{H}^{(2)} | \Psi^{(2)} \rangle. \quad (2.21)$$

Por fim, averiguamos que:

$$E_{HK}^{(1)} < E_{HK}^{(2)}. \quad (2.22)$$

## 2.6 O FORMALISMO DE KOHN- SHAM

No ano de 1965, Walter Kohn e Lu Jeu Sham, em seus estudos, propuseram o conceito conhecido como o "Grande Ansatz de Kohn-Sham". Segundo esse princípio, a densidade eletrônica no estado fundamental de um sistema não interagente é idêntica àquela em um sistema interagente.

Portanto, a aproximação de Kohn-Sham (1965) tem como objetivo substituir as interações em um sistema de muitos corpos que obedecem ao hamiltoniano.

$$\hat{H} = -\frac{1}{2}\sum_i \nabla_i^2 + \sum_{i,l} \frac{Z_l e^2}{|r_i - R_l|} + \frac{1}{2}\sum_{i \neq j} \frac{e^2}{|r_i - r_j|} - \frac{1}{2}\sum_I \frac{\nabla_I^2}{M_I} + \frac{1}{2}\sum_{I \neq J} \frac{Z_I Z_J e^2}{|R_I - R_J|} \quad (2.23)$$

Logo, esta abordagem de Kohn-Sham visa substituir um sistema mais complexo por um sistema auxiliar com uma resolução mais simples. De acordo com Kohn e Sham, a densidade no estado fundamental de um sistema interagente é equivalente à de um sistema não interagente. No entanto, é importante observar que ainda se faz necessária a incorporação de termos de muitos corpos no Hamiltoniano para que se obtenha uma descrição completa de sistemas reais, particularmente sistemas multi-eletrônicos, através de um conjunto de partículas independentes.

O hamiltoniano dá a definição de um sistema de partículas independentes para a execução atual dos cálculos:

$$\hat{H}_{aux} = -\frac{1}{2}\nabla^2 + \hat{V}(r) \quad (2.24)$$

Posteriormente, estabelece-se o funcional para um limite de densidade, onde a densidade do sistema auxiliar é calculada somando os quadrados dos orbitais:

$$\rho(r) = \sum_i^N |\psi_i(r)|^2 \quad (2.25)$$

tendo  $T_s$  como a energia cinética de partículas independentes:

$$T_s = -\frac{1}{2}\sum_{i=1}^N \langle \psi_i | \nabla^2 | \psi_i \rangle = \frac{1}{2}\sum_{i=1}^N \int |\nabla \psi_i|^2 \quad (2.26)$$

a interação da densidade eletrônica será dada como:

$$E_{Hartree} = \frac{1}{2} \int \int d^3r d^3r' \frac{\rho(r)\rho(r')}{|r-r'|} \quad (2.27)$$

Para a interação do problema de muitos corpos, esta aproximação de Kohn-Sham apresenta com o objetivo de reescrita da expressão da energia do estado fundamental de Hohenberg-Kohn, como:

$$E_{KS} = T_s[\rho] + \int d^3r V_{ext}(r)\rho(r) + E_{Hartree}[\rho] + E_{II} + E_{xc}[\rho]. \quad (2.28)$$

Ao comparar a energia de Hohenberg-Kohn e a energia de Kohn-Sham, temos o  $E_{xc}$  descrito como:

$$E_{xc}[\rho] = \langle \hat{T} \rangle - T_s[\rho] + \langle \hat{V}_{int} \rangle - E_{Hartree}[\rho]. \quad (2.29)$$

Com isso, diante do  $E_{xc}[\rho]$  encontra-se a energia exata do estado fundamental de vários elétrons, o que ocasiona na resolução de Kohn-Sham para as partículas independentes.

## 2.7 EQUAÇÕES DE KOHN- SHAM

Em 1965, Kohn e Sham propuseram equações que viabilizaram a incorporação da Teoria do Funcional da Densidade (DFT) em softwares de computação (KOHN; SHAM, 1965). Esta equação pode ser interpretada como a equação de Schrödinger aplicada a um sistema fictício composto por partículas que não interagem entre si. Nesse sistema fictício, a densidade eletrônica gerada é equivalente à do sistema original real, composto por partículas reais que interagem entre si. Contudo, a definição da equação de Kohn e Sham (1965) foi dada como o potencial externo efetivo  $v_{eff}(r)$ , sendo que suas partículas não interagentes se movem, tendo então:

$$\hat{H}_{KS}\Psi_i(r) = \left[ -\frac{1}{2}\nabla^2 + v_{eff}(r) \right] \Psi_i(r) = \varepsilon_i\Psi_i(r). \quad (2.30)$$

Temos o potencial efetivo como:

$$v_{eff}(r) = v(r) + \int \frac{\rho(r')}{|r-r'|} dr' + v_{xc}(r). \quad (2.31)$$

Assim, Kohn e Sham propuseram a solução da densidade de carga, sendo:

$$\rho(r) = \sum_{i=1}^N |\Psi_i(r)|^2 \quad (2.32)$$

Para a energia total do estado fundamental, temos:

$$E[\rho] = T[\rho] + \int \rho(r)v(r)dr + \frac{1}{2} \int \int \frac{\rho(r)\rho(r')}{|r-r'|} drdr' \quad (2.33)$$

Portanto, se reescrevemos a equação anterior, em duas componentes tendo  $T_s[\rho]$  como a energia cinética e  $E_{xc}[\rho]$  como as interações eletrônica e a correção da energia cinética em relação a troca e correlação, assim:

$$E[\rho] = T[\rho] + \int \rho(r)v(r)dr + \frac{1}{2} \int \int \frac{\rho(r)\rho(r')}{|r-r'|} drdr' + E_{xc}[\rho]. \quad (2.34)$$

Desta forma, a energia total do estado fundamental na equação de Kohn- Sham, será:

$$E[\rho] = \sum_i \varepsilon_i - \frac{1}{2} \int \int \frac{\rho(r)\rho(r')}{|r-r'|} drdr' - \int \rho(r)v_{xc}(r)dr + E_{xc}[\rho]. \quad (2.35)$$

Logo,  $v_{xc}(r)$  é dado como o potencial de troca e correlação, apresentando sua definição como:

$$v_{xc}(r) = \frac{\partial E_{xc}[\rho]}{\partial \rho(r)} \quad (2.36)$$

## 2.8 APROXIMAÇÃO DA DENSIDADE LOCAL

A abordagem proposta por Kohn e Sham (1965), pressupõe que a densidade de carga  $\rho(r)$  varie suavemente, permitindo assim que a energia de troca e correlação  $E_{xc}$  seja aproximada pela energia de um sistema homogêneo de elétrons modulada pela densidade, e é expressa da seguinte maneira:

$$E_{xc}^{LDA} = \int \rho(r) [ \rho(r) ] dr . \quad (2.37)$$

Considerando que a energia de troca individual de cada elétron, conhecida como  $E_x$ , pode ser determinada de maneira exata para um gás homogêneo. No entanto, o funcional de correlação  $E_c$  não possui uma forma analítica conhecida, levando à necessidade de se utilizar a Aproximação da Densidade Local (LDA) com base na parametrização de resultados obtidos por meio de cálculos de Monte Carlo quântico. (PEDROZA, 2006). Tendo, então o funcional de troca-correlação como:

$$E_{xc} = E_x + E_c. \quad (2.38)$$

Desse modo, a energia de troca  $E_x$  é precisamente determinada para o sistema de elétrons ao utilizar funções de onda planas da energia de troca de Hartree-Fock (KOHN; SHAM, 1965). Assim, resultando:

$$E_x[\rho] = \frac{3}{4\pi} (3\pi^2(r))^{1/3} \quad (2.39)$$

## 2.9 APROXIMAÇÃO GENERALIZADA DO GRADIENTE DA DENSIDADE

Além do método LDA, Kohn e Sham (1965) exploraram uma abordagem para estender a energia de troca em um sistema de elétrons gasosos com uma densidade  $n(r)$  composta de  $n_0(r)$  e uma pequena variação  $\delta n(r)$ . No entanto, os resultados obtidos por eles encontraram dificuldades significativas devido ao truncamento empregado, que acabou por infringir as condições necessárias para a soma dos termos de troca e correlação.

Portanto, existem aproximações de gradientes significativamente mais eficazes do que a abordagem LDA. Estas são conhecidas como aproximações de gradiente generalizado (GGA), pertencendo a uma categoria de funcionais semi-locais com a seguinte estrutura:

$$E_{xc}^{GGA} = \int \rho(r) f[\rho(r), \nabla\rho(r)] dr \quad (2.40)$$

Nessa equação,  $f$  representa uma função que depende das densidades  $\rho(r)$  e dos gradientes  $\nabla\rho(r)$ , descrevendo assim os efeitos da falta de homogeneidade (PERDEW; YUE, 1986; PERDEW; BURKE; WANG, 1996).

## 2.10 MÉTODO DE FRACIONAMENTO MOLECULAR COM CAPS CONJUGADOS

É de extrema importância desenvolver técnicas altamente precisas e eficazes para analisar sistemas biológicos, especialmente considerando o grande número de átomos envolvidos. A mecânica quântica se torna a abordagem fundamental para uma análise detalhada das interações de energia em sistemas proteicos (MOTA, 2016). O estudo de MFCC, possibilita a observação das interações entre resíduos de aminoácidos e o receptor, permitindo a avaliação do nível de energia em um complexo estável.

Portanto, para o início do processo temos o complexo formado pela proteína e pelo ligante em que é desmembrado em componentes menores, preservando a integridade estrutural da molécula. No processo, certos aminoácidos vizinhos (conhecidos como CAPs) e suas ligações peptídicas são retidos dentro do complexo.

Assim, para a abertura dos cálculos, temos o primeiro fragmento,  $R_{i-1}R_iR_{i+1} + L$ , incluímos o resíduo antecessor e posterior de  $R_i$  como o ligante representado por "L", que interage com o receptor de código 1F8U. No segundo fragmento,  $R_{i-1}R_iR_{i+1}$  removemos o ligante. No terceiro fragmento,  $R_{i-1}R_{i+1} + L$ , removemos apenas o resíduo principal. Por fim, no quarto fragmento,  $R_{i-1}R_{i+1}$  conservamos somente os caps. Após essa seleção, os fragmentos são submetidos ao Materials Studio para calcular suas energias individuais. Os resultados obtidos são combinados na seguinte equação:

$$E_i(R_i - L) = (R_{i-1}R_iR_{i+1} + L) - (R_{i-1}R_iR_{i+1}) - (R_{i-1}R_{i+1} + L) + (R_{i-1}R_{i+1}) \quad (2.41)$$

A variável  $E_i(R_i - L)$  ( representa a energia total do sistema fracionado. Importante notar que os resíduos vizinhos e os caps desempenham um papel fundamental nesse processo, fornecendo informações essenciais sobre o ambiente eletrônico e químico onde o resíduo principal é realizado (ZHANG; ZHANG, 2003).

## 2.11 PROGRAMAS UTILIZADOS

### 2.11.1 Chemspider

O Chemspider é um aplicativo que permite pesquisar o banco de dados de química do Royal Society of Chemistry. Podendo ser encontrados diversas estruturas, pelo nome ou até mesmo código. Portanto, apresentam relevantes informações relacionadas à estrutura das moléculas, como nome químico, nome comercial, propriedades físicas.

**Figura 01** - Interface do site Chemspider.

The screenshot shows the ChemSpider website interface. At the top, there is a navigation bar with links for Home, About us, Web APIs, Help, and Sign in. The ChemSpider logo and tagline "Search and share chemistry" are prominently displayed. A search bar is located in the top right corner. Below the navigation bar, a purple banner contains a message about Covid-19 medical information. A secondary navigation bar offers options for Simple, Structure, Advanced, and History views. The main content area displays "Found 1 result" for the search term "Tacrina". The chemical structure of Tacrine is shown, along with its molecular formula (C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>), average mass (198.264 Da), and monoisotopic mass (198.115692 Da). A table of properties is provided, and there are buttons for 3D visualization and search. To the right, there are buttons for "COMMENT ON THIS RECORD" and "Featured data source" (Merck Index Online). An advertisement for Agilent's Agilent 6495C LC/TQ system is also visible, along with a "Spotlight" section.

Home About us Web APIs Help Sign in

**ChemSpider**  
Search and share chemistry

Search ChemSpider

For medical information relating to Covid-19, please consult the [World Health Organisation](#) or local healthcare provision.

Simple Structure Advanced History

Found 1 result  
Search term: **Tacrina** (Found by approved synonym)

**Tacrine**

Molecular Formula C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>  
Average mass 198.264 Da  
Monoisotopic mass 198.115692 Da  
ChemSpider ID 1859

COMMENT ON THIS RECORD

Advertisement

Unbelievably Sensitive, Remarkably Reliable  
Agilent 6495C LC/TQ system  
Find out more

Agilent | Trusted Answers

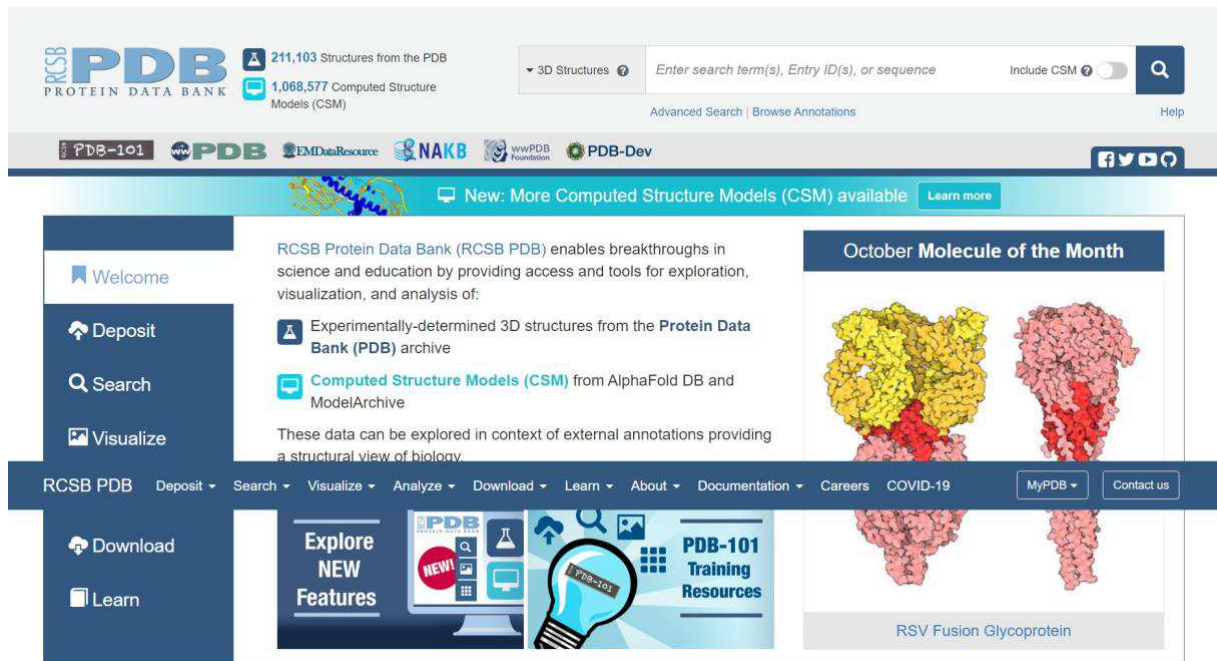
Spotlight

Fonte: Chemspider, 2023.

### 2.11.2 Protein Data Bank

O Protein Data Bank (PDB) é um banco de dados que fornece estruturas de moléculas tridimensionais juntamente com diversas informações acerca das características físico-químicas. A estrutura da molécula da acetilcolinesterase com código 1F8U utilizada neste trabalho foi obtida através deste banco.

**Figura 02** - Interface do site Protein Data Bank.



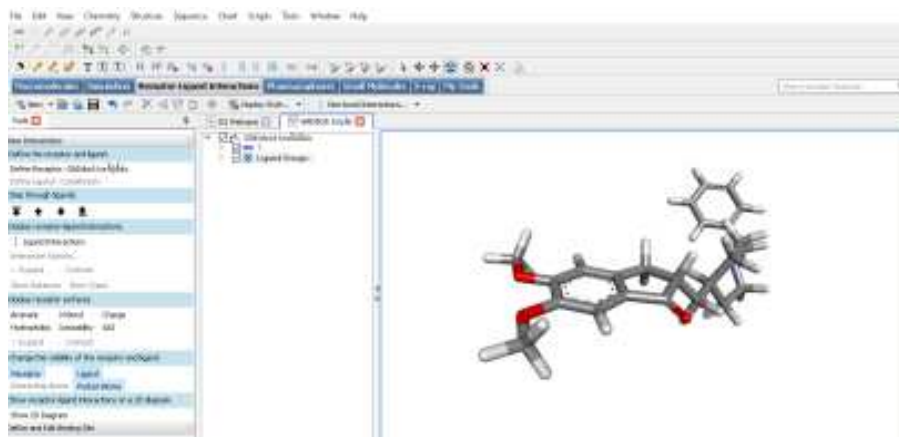
Fonte: Protein Data Bank, 2023.

### 2.11.3 Discovery Studio

O Discovery Studio é um software multifuncional que proporciona uma variedade de recursos, incluindo a capacidade de realizar simulações de sistemas envolvendo pequenas moléculas e macromoléculas. Conta com várias ferramentas, como: macromolecules tools (trabalha com sequências e estruturas de proteínas, bem como sequências e estruturas de nucleotídeos), receptor-ligand interaction tools (prepara e analisa os locais de ligação do receptor, ligantes e fragmentos de docking e análise dos resultados do docking), e entre outros (LIPINSKI; LOMBARDO; W. DOMINY, 1997; DISCOVERY STUDIOS, 2023).



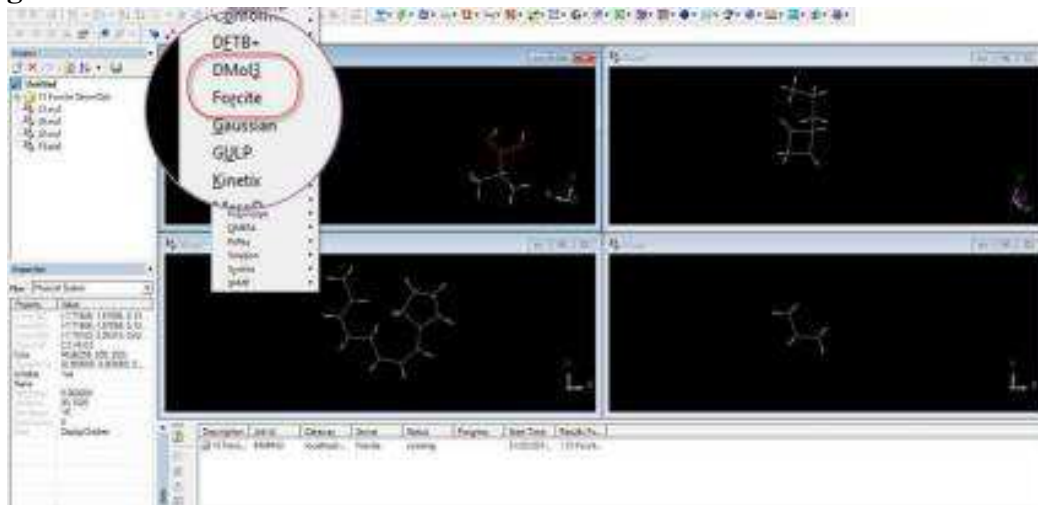
**Figura 03** - Interface do Discovery Studio.



Fonte: Discovery Studios, 2023.

#### 2.11.4 Materials Studio

O Materials Studio 8.0 é empregado para conduzir cálculos de alta precisão abrangendo propriedades eletrônicas, ópticas, vibracionais e energia de absorção. No interior deste software, estão disponíveis alguns módulos como, o software Forcite, que fornece uma ferramenta abrangente para a análise de uma ampla gama de sistemas, baseia-se na principal aproximação de que a superfície de energia potencial, na qual os núcleos atômicos se movem, pode ser representada por meio de um campo de força clássico. Por outro lado, o módulo Dmol3 permite a modelagem da estrutura eletrônica e energética das moléculas por meio do uso da Teoria da Densidade Funcional (DFT), o que resulta em resultados altamente precisos e reduz significativamente os custos computacionais. Sendo a base utilizada neste trabalho (CLARK *et al.*, 2005; MATERIALS STUDIO, 2023).

**Figura 04** - Interface do Materials Studio

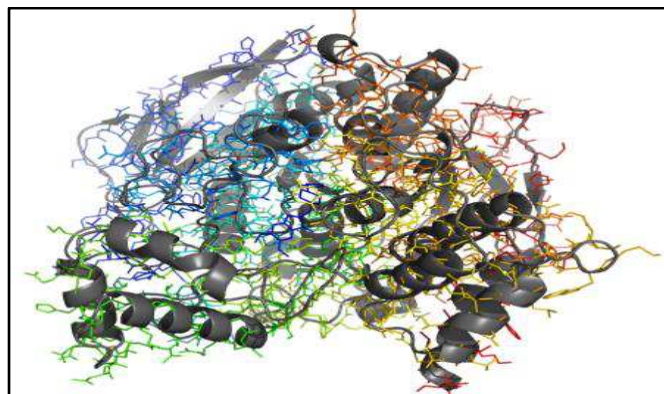
Fonte: Materials Studio, 2023.

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

#### 3.1 ENZIMA ACETILCOLINESTERASE

Em 1991, Sussan e sua equipe divulgaram a primeira representação tridimensional da acetilcolinesterase, sendo então o avanço que catalisou novas direções de investigação (SILMAN; SUSSMAN, 2008). Assim, tornando-se viável para o procedimento da descoberta de novos fármacos.

**Figura 05** – Monômero da acetilcolinesterase: uma proteína que contém 537 aminoácidos e consiste de uma mistura de 12 folhas  $\beta$  envolvidas por 14  $\alpha$ -hélices.



Fonte: SILMAN; SUSSMAN, 2008.

A Acetilcolinesterase (AChE) é uma enzima reguladora que completa a transmissão dos impulsos nervosos nas sinapses, hidrolisando o neurotransmissor acetilcolina. Esta é uma função crítica no controle da transmissão dos impulsos nervosos, que, se inibida, normalmente resulta na morte de um organismo muito rapidamente (ALBUQUERQUE *et al.*, 2006; PATOCKA *et al.*, 2005).

Encontrada nos sistemas nervoso central (SNC) e periférico (SNP), e mais proeminente nas áreas pós-sinápticas das junções neuromusculares, onde ocorrem as interações entre os nervos e os músculos.(McHARDY *et al.*, 2017). A AChE apresenta um sistema catalítico altamente eficiente, capaz de hidrolisar até  $6 \times 10^5$  moléculas de ACh a partir de uma única molécula da enzima, por minuto (PETRONILHO, 2011).

Em relação, a estrutura da AChE o seu sítio ativo será constituído por múltiplos subsítios sendo: o esteráico, uma cavidade oxianion, um subsítio aniônico, e a ligação de colina e um subsítio aniônico periférico. Porém, o esteráico, ou como chamado de tríade catalítica e a ligação de colina esses estabelecem ligações, de maneira correspondente ao grupo carbonílico e amônio quaternário da Ach. Este sítio de ligação de colina, se encontra a uma distância de 14 Å do sítio ativo (KRYGER *et al.*, 1998).

No sítio ativo da enzima os três principais resíduos de aminoácidos Ser200, Glu327 e His440 são primordiais na atividade catalítica e que juntos são reconhecidos como uma tríade. Destacando-se o Trp 84 tendo uma interação cátion com o grupo quaternário e o Phe330 sendo incluídos no reconhecimento de ligantes quaternários. Enquanto, os aminoácidos Tyr70 e o Trp 279 são contribuintes para o sítio periférico situado na entrada da cavidade e atuando como um redirecionamento do tráfego molecular, direcionando o substrato para o sítio ativo (HAREL *et al.*, 1993).

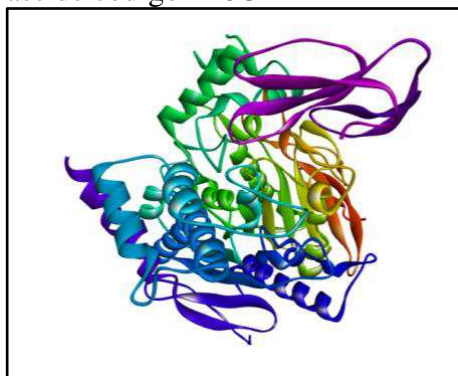
### 3.1.1 Obtenção da Estrutura Enzimática

A seleção da estrutura enzimática empregue para os experimentos de Docking Molecular partiu do banco de dados Research Collaboratory for Structural Bioinformatics - Protein Data Bank (RCSB/PDB), empenhada para execução dos cálculos por meio do *ab initio*. A estrutura tridimensional obtida foi a da enzima acetilcolinesterase, uma hidrólise de código 1F8U, com resolução 2,90Å.

Entretanto, posteriormente a essa visualização, a estrutura enzimática (figura 06) foi encaminhada ao programa Discovery Studio, onde as moléculas de água foram eliminadas, e então, adicionado átomos de hidrogênio, visto que, é preciso fazer a adição deste hidrogênio

para assim, completar a camada de valência, devido que algumas estruturas cristalográficas não dispõem (MOMANY; RONE, 1992).

**Figura 06** – Acetilcolinesterase de código 1F8U



Fonte: Própria Autora (2023)

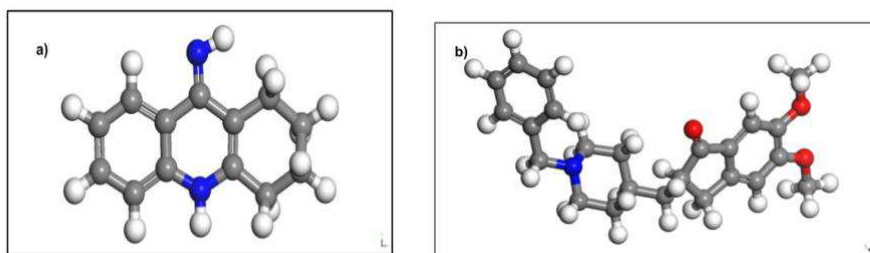
### 3.1.2 Otimização dos Ligantes

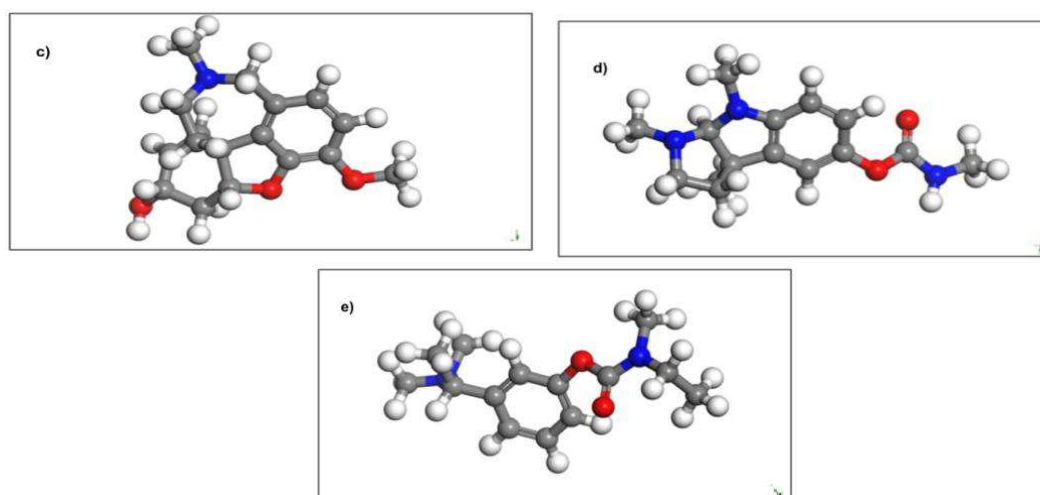
As estruturas dos ligantes escolhidas foram a Tacrina, Rivastigmina, Galantamina, Fisostigmina e Donepezil. Estes compostos ligantes foram baixados em formato de mol, através do banco de dados do Chempider, que concede informações cruciais sobre os fármacos.

O desenvolvimento da otimização foi realizado no software Materials Studio Modeling. O primeiro modo utilizado foi FORCITE para a otimização de uma geométrica clássica, baseando-se no algoritmo gradiente conjugado (LGA) para então, ter a execução de um procedimento clássico para a minimização de energias.

Portanto, a estrutura passa por mais uma otimização, desta vez, a otimização quântica através do cálculo de convergência que utiliza o método do funcional de densidade (DFT), pelo módulo DMOL3, através do gradiente generalizado (GGA) e densidade local (LDA), comparando todos os elétrons das partículas (NASCIMENTO, 2015). Contudo, é possível observarmos na figura 07, as estruturas dos ligantes após as otimizações realizadas.

**Figura 07** – Estruturas dos ligantes após a realização do processo de otimização: a) Tacrina, b) Donepezil, c) Galantamina, d) Fisostigmina, e) Rivastigmina.





Fonte: Própria Autora (2023)

Com as estruturas dos ligantes escolhidas e a realização das otimizações necessárias, as moléculas foram importadas para o software Discovery Studio, buscando identificar a melhor geometria entre o receptor e o ligante, utilizando parâmetros eletrostáticos e as interações físico-químicas que desempenham um papel fundamental no processo da estabilização do novo complexo (BENITE; MACHADO; BARREIRO, 2007).

## 3.2 AVALIAÇÃO DOS RESULTADOS

### 3.2.1 Resultados da Tacrina

A tabela 01 apresenta melhores técnicas de encaixe de acordo com a simulação do Docking Molecular formado entre o ligante Tacrina e o receptor de enzima da acetilcolinesterase com o código 1F8U. Exibindo interações desejáveis nas dez configurações calculadas, mostrando que todos os resultados são negativos, assim favoráveis para um complexo estável, apresentando a energia livre de ligação de -9.74 kcal/mol, como melhor posição.

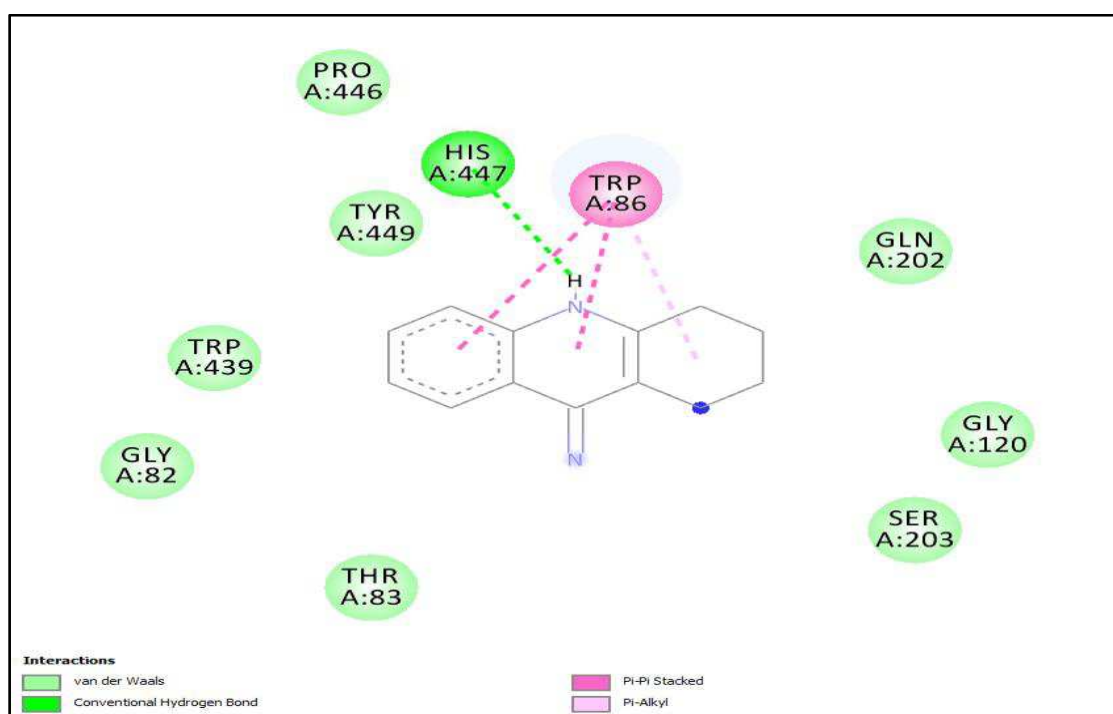
**Tabela 01** – Energia de ligação (Kcal/mol) da Tacrina.

POSIÇÃO	ENERGIA LIVRE	POSIÇÃO	ENERGIA LIVRE
1	-9.74	6	-8.74
2	-9.18	7	-8.57
3	-9.15	8	-8.47
4	-8.87	9	-8.40
5	-8.80	10	-8.39

Fonte: Própria Autora (2023)

Portanto, as ligações físico-químicas criadas durante o encaixe são as que irão causar essa atração. A partir disto, por meio do programa Discovery Studio, é possível termos a visualização dos tipos de ligações que fizeram parte do procedimento e quais os aminoácidos se envolvem e apresentam a interação entre proteína e ligante.

Na figura 08, conseguimos observar que a maioria das interações se deram por meio do Van der Waals (verde claro). Mostra-se também a presença da ligação de hidrogênio (verde escuro) com o aminoácido HIS447, e também no sítio aniônico, observamos ligação pi (cor rosa) com o resíduo Trp86.

**Figura 08** – Visualização 2D do composto Tacrina e os aminoácidos de maior interação.

Fonte: Própria Autora (2023).

### 3.2.2 Resultados da Donepezil

Na tabela 02 mostra os resultados do Docking Molecular bastante consideráveis na interação entre o receptor 1F8U e o ligante Donepezil, apresentando em todos os dez complexos um resultado significativo para as energias livres de ligação.

**Tabela 02** – Energia de ligação (Kcal/mol) da Donepezil.

POSIÇÃO	ENERGIA LIVRE	POSIÇÃO	ENERGIA LIVRE
1	-9.51	6	-8.02
2	-8.86	7	-7.86
3	-8.45	8	-7.77
4	-8.07	9	-7.75
5	-8.02	10	-7.67

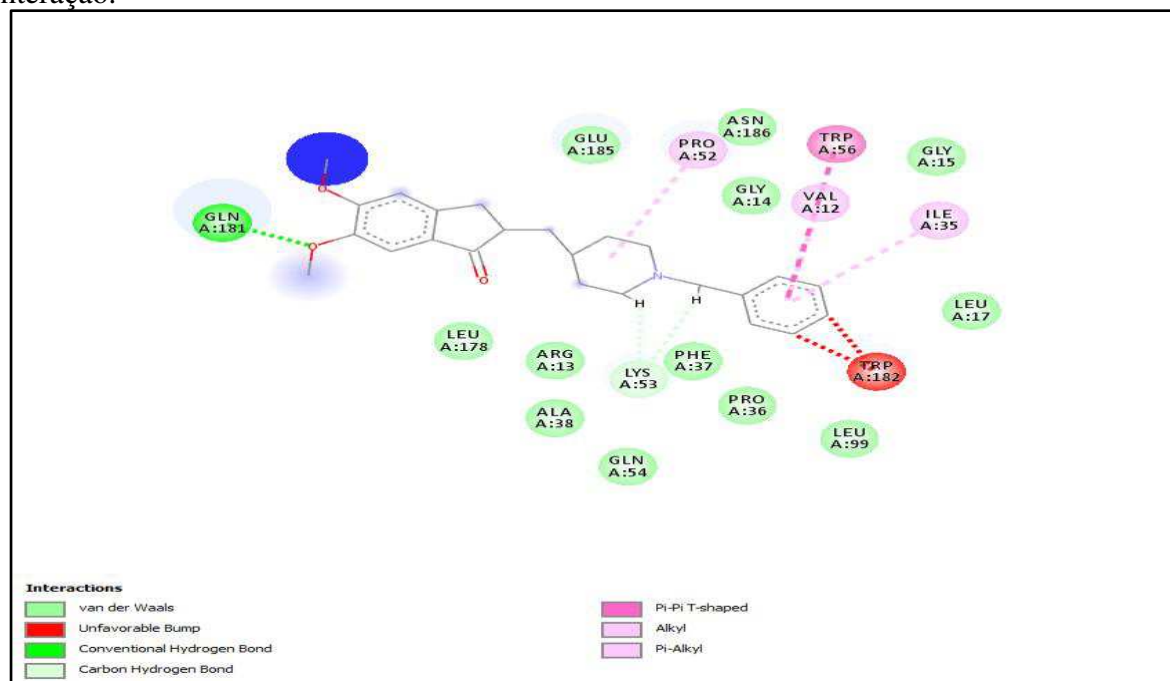
Fonte: Própria Autora (2023).

Pelos cálculos através do Docking Molecular do composto Donepezil, em seguida, utilizando o Discovery Studio, é possível a visualização das ligações com os aminoácidos com maior interação. Inicialmente, observamos o resíduo Gln181 que apresenta uma ligação de hidrogênio.

A figura 09, apresenta ainda a ligação pi (cor rosa mais neutro) o aminoácido Pro52 como ligante do sítio aniônico periférico, no qual bloqueia a cavidade do sítio ativo. Nota-se, ligação fraca associada às ligações de Van der Waals a partir dos aminoácidos : Glu185, Leu178, Arg13 e entre outros. Contudo, é visto o aminoácido Trp182 se repelindo, apresentando assim, uma repulsão, sendo considerado grau de impermeabilidade entre o receptor-ligante.

Segundo Almeida (2015) o Donepezil não interage com a tríade catalítica (Ser200, His440 e Glu327) a não ser por intermédio de moléculas de água.

**Figura 09** – Visualização 2D do composto Donepezil e os aminoácidos da 1F8U de maior interação.



Fonte: Própria Autora (2023).

### 3.2.3 Resultados da Galantamina

A galantamina mostrou-se as possíveis conformações entre a proteína 1F8U e o ligante. Diante, os dez complexos foram vistos as energias de ligações, apresentando como melhor energia de ligação -8.69 Kcal/mol.

**Tabela 03** – Energia de ligação (Kcal/mol) da Galantamina.

POSIÇÃO	ENERGIA LIVRE	POSIÇÃO	ENERGIA LIVRE
1	-8.69	6	-7.54
2	-8.52	7	-7.47
3	-8.43	8	-7.36
4	-7.65	9	-7.34
5	-7.58	10	-7.30

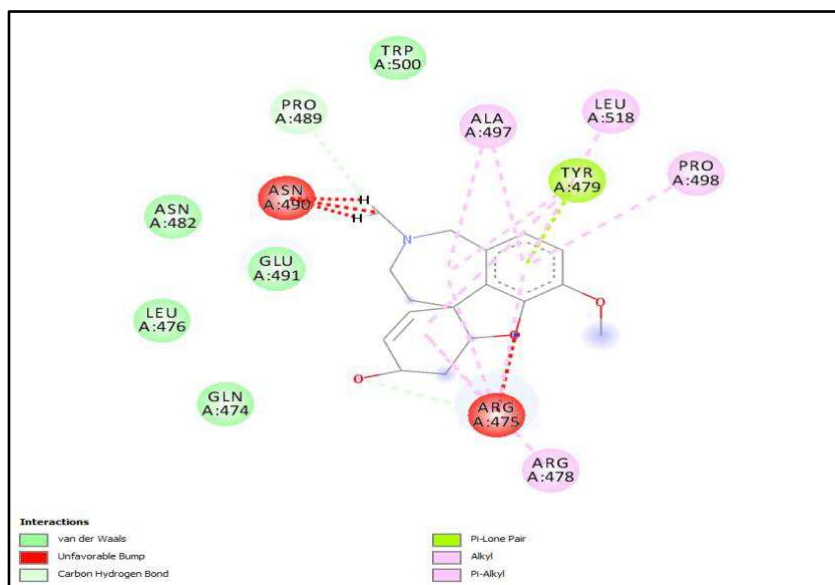
Fonte: Própria Autora (2023).

Através da visualização das interações entre a proteína e ligante dada pelo Discovery Studio na figura 10, destaca-se o aminoácido Tyr 479 como  $\pi$  de par solitário. Além disso, visualizamos alguns aminoácidos mais distantes, assim realizando interações mais fracas, consideradas de ligações de Van der Waals.



Entretanto, apresentará também interações do tipo  $\pi$ -alquil (cor rosa) ligados ao anel aromático. Contudo, tem dois aminoácidos o Asn90 e o Arg475, classificados como aminoácidos antagonistas, ou seja, há uma interação de forma repulsiva entre proteína-ligante.

**Figura 10** – Visualização 2D do composto Galantamina e os aminoácidos da 1F8U de maior interação.



Fonte: Própria Autora (2023).

### 3.2.4 Resultados da Fisostigmina

Com relação a tabela 04 relacionada ao ligante Fisostigmina, observa a interação entre a proteína e o ligante, em que os complexos apresentam a energia livre de ligação em resultados negativos, demonstrando quais as melhores posições da variação de energia.

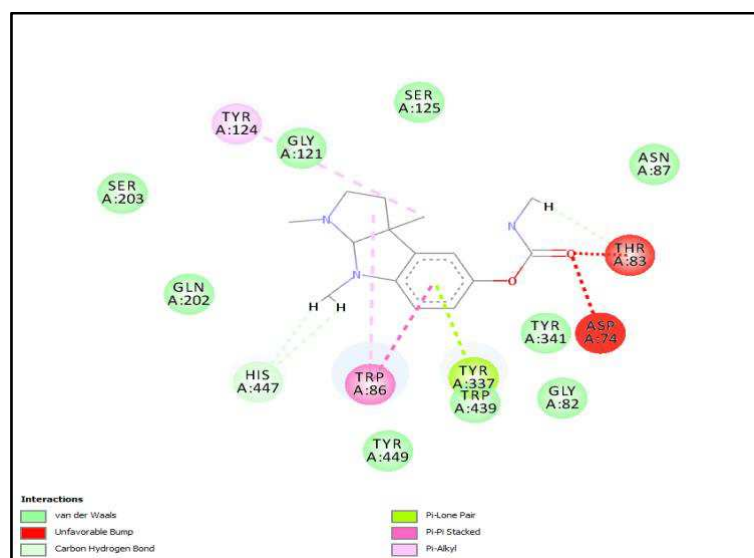
**Tabela 04** – Energia de ligação (Kcal/mol) da Fisostigmina.

POSIÇÃO	ENERGIA LIVRE	POSIÇÃO	ENERGIA LIVRE
1	-8.18	6	-7.17
2	-8.07	7	-7.05
3	-7.55	8	-7.02
4	-7.38	9	-7.01
5	-7.36	10	-7.00

Fonte: Própria Autora (2023).

Pelo modo de visualização de 2D, tendo o aminoácido Tyr 337 com ligação  $\pi$ -par solitário e o aminoácido Trp86 como ligação de  $\pi$ -empilhado, ligados ao anel aromático. Verifica também aminoácidos do tipo Ser203, Gln202 e entre outros ao redor da drogas e classificados como as ligações de Van der Waals. A fisostigmina, atende-se a ter dois tipos de aminoácidos que mostram uma repulsão sobre o composto do sítio de ligação que são os resíduos Thr83 e Asp74.

**Figura 11** – Visualização 2D do composto Fisostigmina e os aminoácidos da 1F8U de maior interação.



Fonte: Própria Autora (2023).

### 3.2.5 Resultados da Rivastigmina

Os resultados da tabela 05 também apresentam os dez complexos de energia livre de ligação entre o receptor 1F8U e o ligante Rivastigmina. Demonstram valores negativos em relação à energia para ter melhores conformações do complexo.

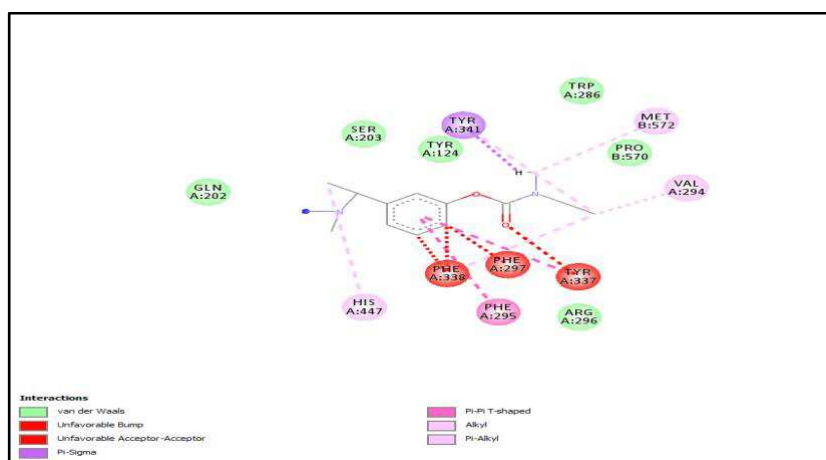
**Tabela 05** – Energia de ligação (Kcal/mol) da Rivastigmina.

POSIÇÃO	ENERGIA LIVRE	POSIÇÃO	ENERGIA LIVRE
1	-9.01	6	-8.54
2	-8.78	7	-8.29
3	-8.76	8	-8.20
4	-8.57	9	-8.07
5	-8.55	10	-8.04

Fonte: Própria Autora (2023).

A Rivastigmina apresentou o antagonista (cor vermelha) denominada como a função de repulsão entre as ligações e aminoácidos, que se afastam do ligante ao sítio ativo, os aminoácidos que demonstraram este tipo de repulsão foram Phe338, Phe297 e Tyr337. Além disso, teve a interação de empilhamento  $\pi$ - $\pi$  ao anel aromático sendo o aminoácido Phe295 (cor rosa), e o aminoácido Tyr341 como  $\pi$ -sigma (cor roxa).

**Figura 12** – Visualização 2D do composto Rivastigmina e os aminoácidos da 1F8U de maior interação.



Fonte: Própria Autora (2023).

### 3.3 DETERMINAÇÃO DA PROTEÍNA- LIGANTE POR MEIO DO MÉTODO DE FRACIONAMENTO MOLECULAR DE CAPS CONJUGADOS (MFCC)

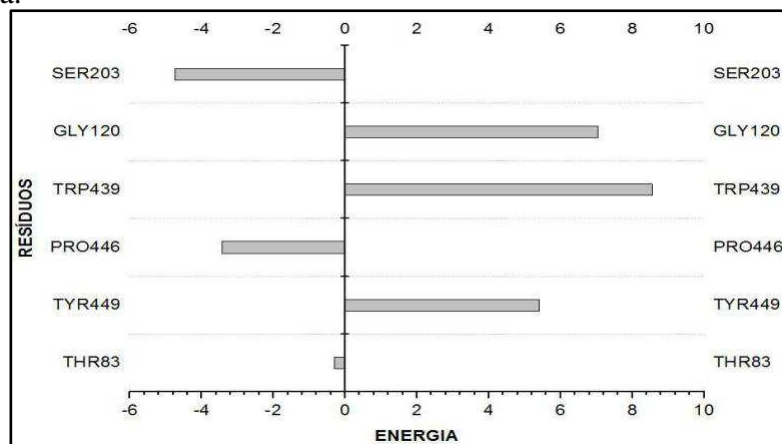
A realização dos cálculos foram realizados através da Mecânica do Método de Fracionamento Molecular de Caps Conjugados (MFCC), para assim a obtenção das energias de interação entre o receptor da acetilcolinesterase com código 1F8U e os ligantes. Essa técnica é uma ferramenta essencial para realização de cálculos de proteínas, macromoléculas biológicas e DNA, seu maior objetivo é obter informações no que diz respeito a interações energéticas dos complexos. (ZHANG, 2003).

#### 3.3.1 Resultados da Tacrina

No gráfico 01, notamos as energias fracionadas entre o receptor 1F8U juntamente com o ligante Tacrina. Sendo, a energia total através das somas dos aminoácidos de exatamente 0,54 eV.

Tendo em vista, que alguns aminoácidos que apresentaram interações positivas no processo do Docking Molecular, mostraram atividades repulsivas diante do MFCC. Na situação dos aminoácidos que tiveram uma energia de repulsão foram o Trp439 com 8,55 kcal/mol, o Gly120 com 7,04 kcal/mol, e o Tyr449 com 5,41 kcal/mol.

**Gráfico 01** – Energia de ligação dos principais aminoácidos da enzima acetilcolinesterase com o ligante Tacrina.



Fonte: Própria Autora (2023).

Portanto, além da repulsão tivemos aminoácidos que se destacaram apresentando interações atrativas, assim como no Docking Molecular. Sendo, o aminoácido Thr83 que pelo MFCC obteve energia de -0,29 kcal/mol, o Pro446 com -3,44 kcal/mol, e o Ser203 com -4,74 kcal/mol.

Entretanto, ainda com a realização dos cálculos quânticos foi possível vermos a influência de cada aminoácido nas ligações, sendo então: THR 83 contribui com 2,3%, TYR 449 com 43,2%, PRO 446 com 27,5%, TRP439 com 68,4%, GLY 120 com 56,3% e SER 203 com 37,9%.

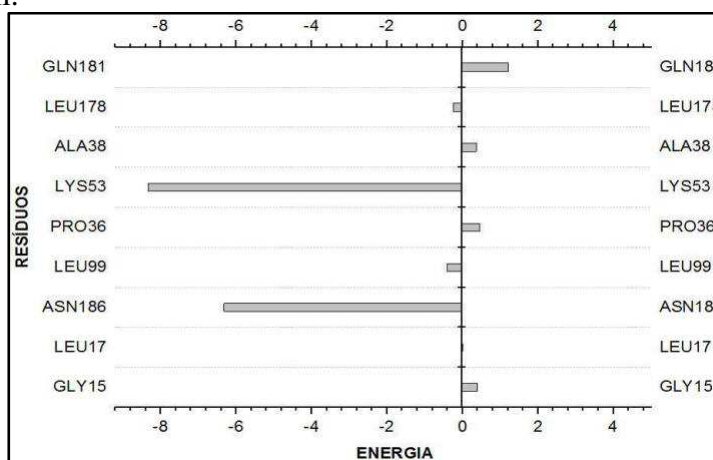
### 3.3.2 Resultados da Donepezil

No seguinte gráfico 02, visualizamos também as energias dos aminoácidos da Donepezil junto com o receptor de código 1F8U. Logo, a energia total encontrada pelo método do MFCC resulta da interação entre a proteína e o ligante, tendo o valor considerado de -0,55 eV. Contudo, a donepezil apresentou uma interação com o aminoácido GLN 181 tido como uma energia repulsiva, que de acordo com o MFCC é correspondente a 1,22 kcal/mol, sendo que equivale a 94,5% da energia total. Além, dos aminoácidos Gly15 com 0,40 kcal/mol, o Leu17 com 0,0

kcal/mol, Pro36 com 0,46kcal/mol, e o Ala38 com 0,37 kcal/mol apresentam uma energia do tipo repulsiva em relação aos cálculos do MFCC.

Entretanto, o que manifestou maior energia de atratividade com o ligante foi o aminoácido Lys53 com -8,33 kcal/mol. Expressando também, alguns aminoácidos que demonstraram interação com o foram Asn186 com -6,32 kcal/mol, o Leu99 com -0,41kcal/mol, e Leu178 com -0,24 kcal/mol.

**Gráfico 02** – Energia de ligação dos principais aminoácidos da enzima acetilcolinesterase com o ligante Donepezil.



Fonte: Própria Autora (2023).

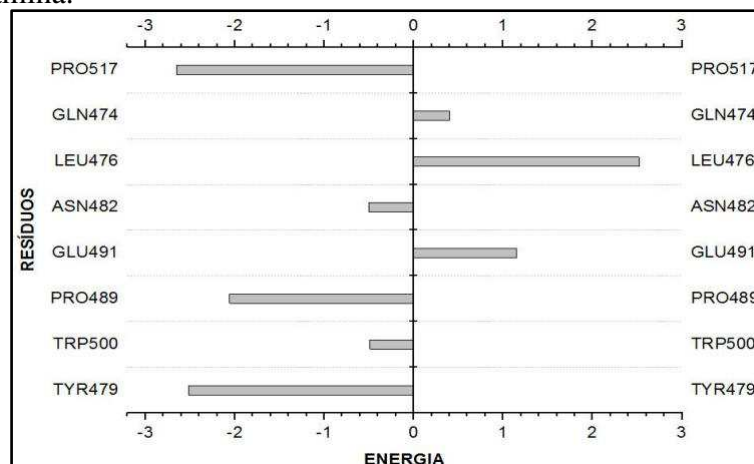
### 3.3.3 Resultados da Galantamina

Diante do gráfico 03 , analisamos a energia total da interação entre a Galantamina e a Acetilcolinesterase (AChE) apresentando resultados intrigantes. Logo, o fracionamento do complexo por meio de propriedades quânticas, verificou-se que a energia total envolvida nessa interação é de - 0,18 eV.

Portanto, não somente quantizando a energia envolvida, mas também estendendo-se na influência de cada resíduo de aminoácido na formação e estabilidade do complexo. Com relação, às interações atrativas tivemos como principais, o aminoácido Pro517 com -2,65 kcal/mol, o Tyr479 com -2,52 kcal/mol, entre outros.

Destacando também, os aminoácidos de menores interações, ou seja, demonstrando uma eletrostática do ligante, sendo esses aminoácidos Leu476 com 2,52 kcal/mol, o Glu491 com 1,15 kcal/mol, e o Gln474 com 0,40 kcal/mol.

**Gráfico 03** – Energia de ligação dos principais aminoácidos da enzima acetilcolinesterase com o ligante Galantamina.



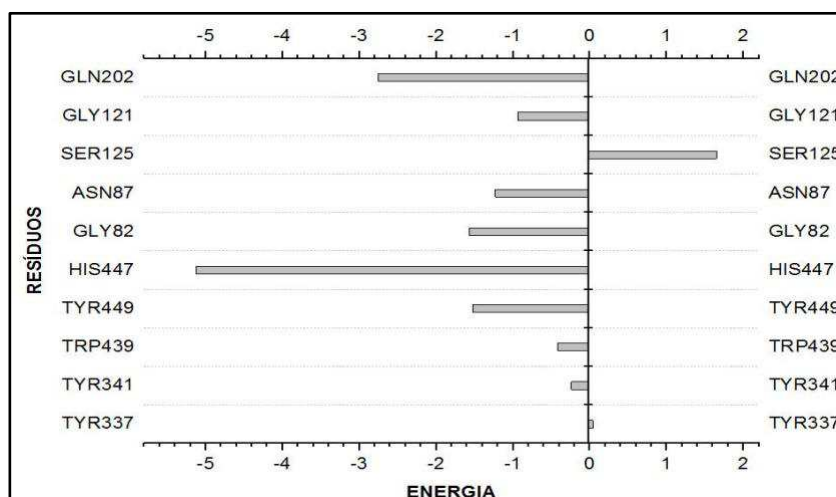
Fonte: Própria Autoria (2023).

### 3.3.4 Resultados da Fisostigmina

A Fisostigmina suscitou com resultados que revelam a complexidade das interações entre seu ligante e proteína-alvo. Sendo, a sua energia total de  $-0,52$  eV. Nisto, observou-se que ainda tivemos uma diminuição diante os aminoácidos interações repulsivas, apresentando somente dois sendo os seguintes: Ser com  $1,65$  kcal/mol e o Tyr337 com  $0,04$  kcal/mol.

No entanto, vale destacar que houve a identificação de aminoácidos que mantiveram interações favoráveis com o ligante ancorado, como o His 447 tendo maior interação de  $-5,12$  kcal/mol. Os aminoácidos Gln 202 com  $-2,76$  kcal/mol, o Gly 82 com  $-1,57$  kcal/mol, entre outros.

**Gráfico 04** – Energia de ligação dos principais aminoácidos da enzima acetilcolinesterase com o ligante Fisostigmina.



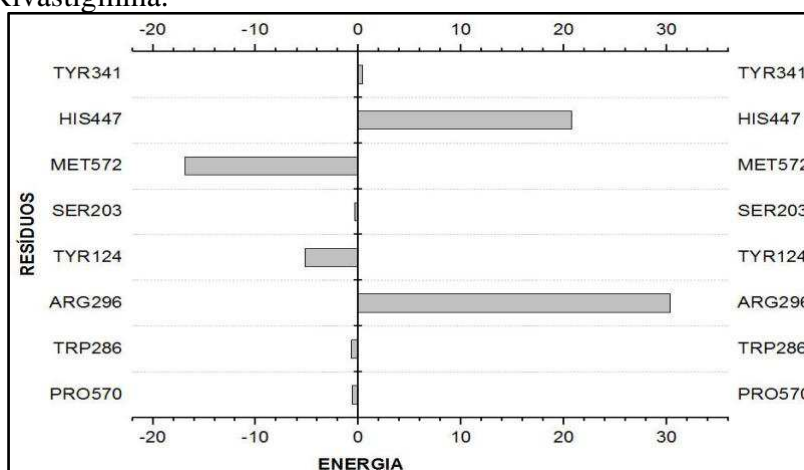
Fonte: Própria Autora (2023).

### 3.3.5 Resultados da Rivastigmina

Através do gráfico 05, temos o fracionamento energético de cada ligação, calculando a energia da interação entre a Rivastigmina e a Acetilcolinesterase (AChE). O resultado da energia total dessa interação é de 1,19 eV. Obtivemos um destaque maior em relação a interação repulsiva, onde demonstra uns aminoácidos com repulsão altíssima sendo os seguintes: Arg 296 com 30,38 kcal/mol, e o His 447 com 20,71 kcal/mol.

Porém, mesmo diante disto, observamos interações também atrativas entre o ligante e a proteína como, os aminoácidos Met 572 com a maior interação de -16,88 kcal/mol, entre outros aminoácidos.

**Gráfico 05** – Energia de ligação dos principais aminoácidos da enzima acetilcolinesterase com o ligante Rivastigmina.



Fonte: Própria Autora (2023).

#### 4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Contudo, diante dos resultados por meio da simulação computacional, foi possível a visualização das interações entre a proteína e o ligante, levando em conta o Docking Molecular e o Método do Fracionamento de Capuzes Conjugados (MFCC). Podendo contribuir para melhores estudos para a contribuição do tratamento da doença de Alzheimer.

Por meio do Docking Molecular, obtivemos quais eram as energias livres do fármacos utilizados que se mostraram com resultados negativos, as suas interações entre a proteína-ligante em que demonstram a presença das interações de energia e se obtinham aminoácidos que se repeliam com a enzima. Portanto, o fármaco Tacrina foi o único que apresentou estas interações fortes, e nenhum aminoácido se repelindo, enquanto os outros fármacos por mais que tivessem as interações de energia entre a proteína e o ligante, apresentaram alguns aminoácidos se repelindo.

Enquanto, no método quântico tivemos os possíveis resultados extremamente gratificantes. Por meio dessa abordagem, conseguimos analisar a energia quântica associada a cada resíduo de aminoácido do receptor em todas as simulações de ligantes. Isso revelou a presença de atração eletrostática em diversos aminoácidos do receptor. Assim, mostrando-se bastante eficaz na identificação de energia de cada aminoácidos.

Com base no que foi apresentado, é fundamental compreender as interações específicas de um ligante para a avaliação do comportamento do sítio ativo de um receptor específico, orientando eficazmente o desenvolvimento de fármacos. Portanto, os fármacos analisados apresentaram boas interações e combinação diante da enzima da acetilcolinesterase.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABRAZ. Associação Brasileira de Alzheimer: 2014 [Internet]. Disponível em: <<http://abraz.org.br/web/>>. Acesso em: 30 out. 2023.

ALBUQUERQUE, E. X.; PEREIRA, E. F.; ARACAVALA, Y.; FAWCETT, W. P.; OLIVEIRA, M.; RANDALL, W. R.; HAMILTON, T. A.; KAN, R. K.; ROMANO, J. A.; ADLER, M. Effective countermeasure against poisoning by organophosphorus insecticides and nerve agents. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 103, n. 35, p. 13220–13225, 2006.

ALMEIDA, Jonathan Resende de. **Planejamento, ensaio e otimização in silico de novos protótipos inibidores da enzima acetilcolinesterase**. 2015. Tese (Doutorado em Física Biológica) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2015. doi:10.11606/T.60.2015.tde-17042015-094002. Acesso em: 2023-10-30.

Alzheimer's Association: 2021 What is Alzheimer 's Disease?. *Alzheimers Dement*, v. 18, n. 4, p. 700–789, 2021. Disponível em: <<https://www.alz.org/alzheimers-dementia/what-is-alzheimers>>. Acesso em: 30 out. 2023.

BENITE, A. M. C.; MACHADO, S. D. P.; BARREIRO, E. J. Uma visão da química bioinorgânica medicinal. **Química Nova, SciELO Brasil**, v. 30, n. 8, p. 2062–2067, 2007.

**BIOVIA MATERIALS STUDIO. Materials Studio**. 2023. Disponível em: <<https://www.3ds.com/products-services/biovia/products/molecular-modeling-simulation/biovia-materials-studio/>>. Acesso em: 30 out. 2023.

CAETANO, L. A. O.; SILVA, F. S. S.; SILVEIRA, C. A. B. Alzheimer, sintomas e grupos: uma revisão integrativa. **VÍNCULO - Revista do NESME**, v. 14, n. 2, 2017.

CARVALHO, I.; PUPO, M. T.; BORGES, Á. D. L.; BERNARDES, L. S. C.. Introdução a modelagem molecular de fármacos no curso experimental de química farmacêutica. **Química Nova**, v. 26, n. 3, p. 428–438, maio 2003.

CHEMSPIDER. Chemical structure database. Royal Society of Chemistry. Disponível em: <http://www.chemspider.com>.

CLARK, S. J.; SEGALL, M. D.; PICKARD, C. J.; HASNIP, P. J.; PROBERT, M. J.; REFSON, K.; PAYNE, M. C. First principles methods using CASTEP, **Zeitschrift fuer Kristallographie**, v. 220, n. 5-6, p. 567-570, 2005.

COELHO, L. W.; JUNQUEIRA, G. M. A.; MACHUCA HERRERA, J. O.; MACHADO, S. DE P.; MACHADO, B. DA C. Molecular mechanics application in inorganic Chemistry. **Química Nova**, v. 22, n. 3, p. 396–404, maio 1999.

**Discovery Studio Visualization.** 2022. Disponível em: : <<https://discover.3ds.com/discovery-studio-vizualizer-download>>. Acesso em: 30 out. 2023.

ENGEL, C. L. Doença de Alzheimer: o cuidado como potencial partilha de sofrimento. **Revista Núcleo de Estudos Interdisciplinares Sobre o Envelhecimento**, Porto Alegre, v. 22, n. 3, p. 9-27, 2017.

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, National Acad Sciences**, v. 90, n. 19, p. 9031–9035, 1993.

HOHENBERG, P.; KOHN, W. Inhomogeneous electron gas. **Physical Review, American Physical Society**, v. 136, p. B864–B871, nov 1964.

KITCHEN, D. B.; DECORNEZ, H.; FURR, J. R.; BAJORATH, J. Docking And Scoring In Virtual Screening For Drug Discovery: methods and applications. **Nature Reviews**, v. 3, p. 935-949, 2004.

KOHN, W.; SHAM, L. J. Self-consistent equations including exchange and correlation effects. **Physical Review**, v. 140, n. 4A, 1965..

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, p. 191-194, 1998.

LIPINSKI, C. A.; LOMBARDO, F.; DOMINY, B. W.; FEENEY, P. J. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. **Advanced drug delivery reviews**, v. 23, n. 1-3, p. 3-25, 1997.

MARTELLI, A; MARTELLI, F. P. Alterações Cerebrais e Análise Histopatológica dos Emaranhados Neutrofibrilares na Doença de Alzheimer. **UNICIÊNCIAS**, v. 18, n. 1, p. 45-50, São Paulo, 2014.

MARQUES, L. A., GIERA, M., LINGEMAN, H., NIESSEN, W. M. A. Analysis of acetylcholinesterase inhibitors: bioanalysis, degradation and metabolism. **Biomedical Chromatography**, v. 25, n. 1-2, p. 278-299, 2011.

MEHTA, M.; ADEM, A.; SABBAGH, M. New acetylcholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. **Int J Alzheimers Dis**, v. 2012, p. 728983, 2012.

MENG, X.; ZHANG, H.; MEZEI, M.; CUI, M. Molecular Docking: A powerful approach for structure-based drug discovery, **Curr Comput Aided Drug Des**, v. 7, n. 2, p. 146–157, 2011.

McHARDY, S. F.; WANG, H. L.; McCOWEN, S. V.; VALDEZ, M. C. Recent advances in acetylcholinesterase Inhibitors and Reactivators: an update on the patent literature (2012-2015). **Expert Opin Ther Pat**. v. 27, n. 4, p. 455-476, 2017.

MOMANY, F. A.; RONE, R. Validation of the general purpose quanta® 3.2/charmm® force field. *Journal of Computational Chemistry*, **Wiley Online Library**, v. 13, n. 7, p. 888–900, 1992.

MORRIS, G. M.; GOODSSELL, D. S.; HALLIDAY, R.S.; HUEY, R.; HART, W.E.; BELEW, R. K.; OLSON, A. J. Automated docking using a Lamarckian genetic algorithm and an empirical binding free energy function. *Journal of computational chemistry*, **Wiley Online Library**, v. 19, n. 14, p. 1639–1662, 1998.

PERDEW, J. P.; BURKE, K.; WANG, Y. Generalized gradient approximation for the exchange-correlation hole of a many-electron system. *Phys. Rev. B, American Physical Society*, v. 54, p. 16533–16539, dez 1996.

PERDEW, J. P.; YUE, W. Accurate and simple density functional for the electronic exchange energy: Generalized gradient approximation. *Phys. Rev. B, American Physical Society*, v. 33, p. 8800–8802, jun 1986.

PEDROZA, Luana Sucupira. **Método de Monte Carlo utilizando cálculos de energia total AB initio**. 2006. Dissertação (Mestrado em Física) - Instituto de Física, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2006.

Protein Data Bank. Disponível em: [http:// www.rcsb.org](http://www.rcsb.org).

PETRONILHO DA C. E.; PINTO, A. C.; VILLAR, J. D. F. Acetilcolinesterase: Alzheimer e Guerra Química. *Ciência e Tecnologia*. v.3, 2011.

RODRIGUES, R. P; MANTOANI, S. P.; DE ALMEIDA, J. R.; PINSETTA, F. R.; SEMIGHINI, E. P.; DA SILVA, V. B.; DA SILVA, C. H. P. Estratégias de triagem virtual no planejamento de fármacos. *Revista Virtual de Química*, v. 4, n. 6. p. 736-739, dez. 2012.

SILMAN, I.; SUSSMAN, J. L. Acetylcholinesterase: how is structure related to function? *Chemico-biological interactions*, **Elsevier**, v. 175, n. 1-3, p. 3–10, 2008

SCHOLL, D.; STECKEL, J. **Density Functional Theory: a practical introduction**. New Jersey: Willey, 2009.

VERLI, H. Bioinformática: da Biologia à Flexibilidade Molecular. **Sociedade Brasileira de Bioquímica e Biologia Molecular**, 1. ed., 2014.

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*, v. 119, n. 7, p. 3599–3605, 2003.