

SUPPORTING INFORMATION

Title: Modulation of Binding Strength in Several Classes of Active Site Inhibitors of Acetylcholinesterase Studied by Comparative Binding Energy (COMBINE) Analysis

Authors: Sonsoles Martín-Santamaría, Jordi Muñoz-Muriedas, F. Javier Luque, and Federico Gago

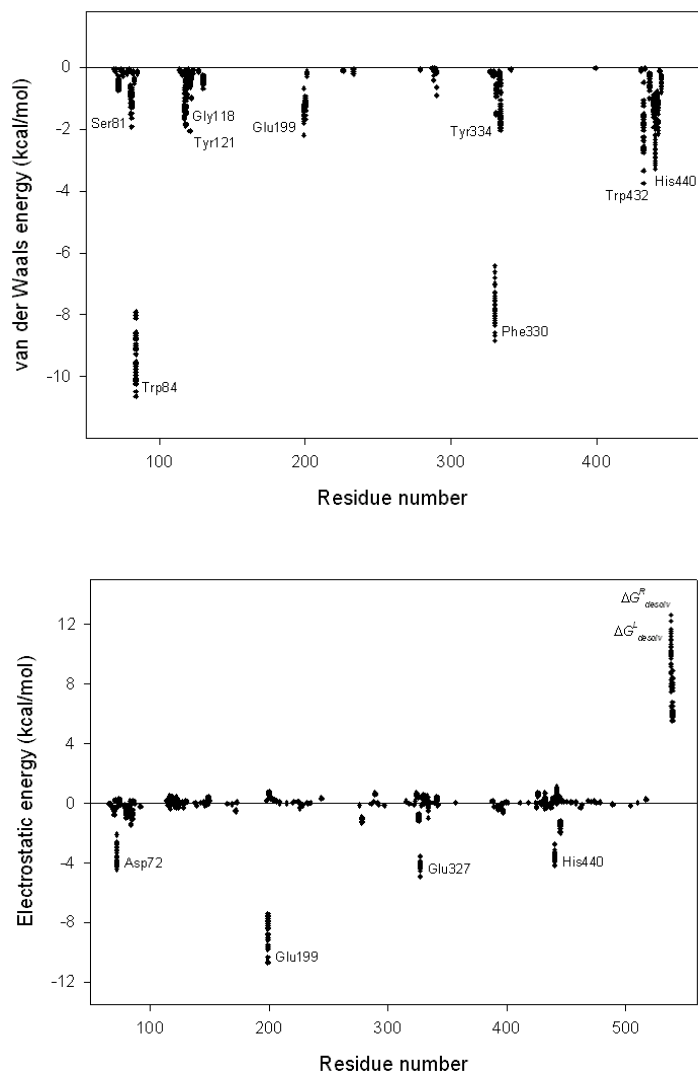


Figure 1. Interaction energy variables that enter the PLS analysis leading to the COMBINE model for the whole set of AChE inhibitors studied. Each diamond represents a value from the energy matrix. On the horizontal axis, the variables are ordered sequentially and correspond to van der Waals (top) and electrostatic (bottom) interactions between the ligands and the protein residues.

CLUSTAL FORMAT for T-COFFEE Version_1.41, SCORE=69, Nseq=3, Len=614
http://igs-server.cnrs-mrs.fr/~cnotred/Projects_home_page/t_coffee_home_page.html

```

sp|P04058|ACES_TORCA  -----MNLVLTSSLGVLHLV---VLCQADDHSELLVNTKSGKVMGTRVPLSSHI
sp|P23795|ACES_BOVIN -MRPPWCPLHTPSLTPPLLLLLLFLIGGAEAEAGPEPELLVMVRGGRLRGLRMAPRGPV
sp|P22303|ACES_HUMAN  MRPPQCLLHTPSLASPLLLLLLWLLGGGVGAEGREDAELLVTVRGGRLRGLRKTGPGPV
                        :. * : ** * : . . : . : . : . : . : . : . : . : . : . : . : . :
sp|P04058|ACES_TORCA  SAFLGIFFAEPPVGNMRRFRPEPKPWSGVWNASTYPNNCQQYVDEQFPFGFSGSEMWNPN
sp|P23795|ACES_BOVIN  SAFLGIFFAEPPVGP RRF LPPEPKRPWPGLNATAFQSVCYQYVDTLYPGFEGTEMWNP
sp|P22303|ACES_HUMAN  SAFLGIFFAEPPMGPRRFLPEPKQPWSGVVDATTFQSVCYQYVDTLYPGFEGTEMWNP
                        *****:* ** * : ** : * : * : * : * : * : * : * : * : * : * : * : * :
sp|P04058|ACES_TORCA  REMSEDCLYLNIWVPSRPKSTT-VMVWIYGGGFYSGSSTLDVYNGKYLAYTEEVVLVSL
sp|P23795|ACES_BOVIN  REISEDCLYLNWVTPYPRPSSPTPVLVWIYGGGFYSGASSLDVYDGRFLTQAEGLTVLVSM
sp|P22303|ACES_HUMAN  REISEDCLYLNWVTPYPRPTSP TPVLVWIYGGGFYSGASSLDVYDGRFLVQAERTVLVSM
                        * : * : * : * : * : * : * : * : * : * : * : * : * : * : * : * :
sp|P04058|ACES_TORCA  SYRVGAFGFLALHGSQEAPGNVGLLDQRMALQWVHDNIQFFGGDPKVTIFGESAGGASV
sp|P23795|ACES_BOVIN  NYRVGAFGFLALPGSREAPGNVGLLDQRLALQWVQENVAAFGGDPTSVTLFGESAGAASV
sp|P22303|ACES_HUMAN  NYRVGAFGFLALPGSREAPGNVGLLDQRLALQWVQENVAAFGGDPTSVTLFGESAGAASV
                        .***** * : * : * : * : * : * : * : * : * : * : * : * : * : * :
sp|P04058|ACES_TORCA  GMHILSPGSRDLFRRAILQSGSPNCPWASVVAEGRRAVELGRNLNC---NLNSDEEL
sp|P23795|ACES_BOVIN  GMHLLSPPSRGLFHRAVLQSGAPNGPWATVGVGEARRRATLLARLVGCPPGGAGNDTEL
sp|P22303|ACES_HUMAN  GMHLLSPPSRGLFHRAVLQSGAPNGPWATVGMGEARRRATQLAHLVGCPPGGTGGNDTEL
                        * : * : * : * : * : * : * : * : * : * : * : * : * : * : * : * :
sp|P04058|ACES_TORCA  IHCLREKKPQELIDVEWNVLPFDSIFRFVFPVIDGEFFPTSLESMLNSGNFKKTKQILLG
sp|P23795|ACES_BOVIN  VACLRRAPQDLVDHEWRVLPQESVFRFSFVFPVVDGDFLSDTPEALINAGDFHGLQVLVG
sp|P22303|ACES_HUMAN  VACLRTPAQVLVNHWEWVLPQESVFRFSFVFPVVDGDFLSDTPEALINAGDFHGLQVLVG
                        : * * : . * * : : * : * : * : * : * : * : * : * : * : * : * : * :
sp|P04058|ACES_TORCA  VNKDEGSFFLLYGAPGFSKDSESKISREDFMSGVKLSVPHANDLGLDAVTLQYTDWMDN
sp|P23795|ACES_BOVIN  VVKDEGSYFLVYGAPGFSKDNE SLISRAQFLAGVRVGVQPASDLAAEAVVLHYTDWLHPE
sp|P22303|ACES_HUMAN  VVKDEGSYFLVYGAPGFSKDNE SLISRAEFLAGVRVGVQPQVSDLAEEAVVLHYTDWLHPE
                        * * * * * : * : * : * : * : * : * : * : * : * : * : * : * : * :
sp|P04058|ACES_TORCA  NGIKNRDGLDDIVGDHNVICPLMHFVNKYTKFNGTYLYFFNHRASNLVWPEWGMVIGHY
sp|P23795|ACES_BOVIN  DPARLREALSDVVDHNVVCPVAQLAGRLAAQGARVYAYIFEHRASTLSWPLWGMVPHGY
sp|P22303|ACES_HUMAN  DPARLREALSDVVDHNVVCPVAQLAGRLAAQGARVYAYVFEHRASTLSWPLWGMVPHGY
                        : : * : * : * : * : * : * : * : * : * : * : * : * : * : * : * :
sp|P04058|ACES_TORCA  EIEFVFGPLLVKELNYTAEEEALSRRIMHYWATFAKTGNPNEPHSQES-KWPLFTTKEQK
sp|P23795|ACES_BOVIN  EIEFIFGLPLEPSLNYTIEERTFAQRLMRYWANFARTGDPNDRDPKAPQWPPYTAGAQQ
sp|P22303|ACES_HUMAN  EIEFIFGIPLDPSRNYTAEKIFAQRLMRYWANFARTGDPNEPRDPKAPQWPPYTAGAQQ
                        * * * : * : * : * : * : * : * : * : * : * : * : * : * : * :
sp|P04058|ACES_TORCA  FIDLNTEPMKVHQRLRVQMCFVFNQFLPKLLNATACDGELSSSGTSSSKGIIFYVLF SIL
sp|P23795|ACES_BOVIN  YVSLDLRPLEVRRGLRAQACAFWNRFLPKLLSATDTLDEAERQWKAEFHRWSSYMVHWKN
sp|P22303|ACES_HUMAN  YVSLDLRPLEVRRGLRAQACAFWNRFLPKLLSATDTLDEAERQWKAEFHRWSSYMVHWKN
                        : : * : * : * : * : * : * : * : * : * : * : * : * : * : * :
sp|P04058|ACES_TORCA  YLIF-----
sp|P23795|ACES_BOVIN  QFDHYSKQDRCSDL
sp|P22303|ACES_HUMAN  QFDHYSKQDRCSDL
                        : .

```

Figure 2. Sequence alignment of *Torpedo californica* (ACES_TORCA), bovine (ACES_BOVIN), and human (ACES_HUMAN) AChE enzymes, as performed by T-Coffee (Notredame, C.; Higgins, D.; Heringa, J. T-Coffee: A novel method for multiple sequence alignments. *J. Mol. Biol.* **2000**, *302*, 205–217). Phe330 (bold type) in *Torpedo californica* (blue) is replaced in the mammalian enzyme by a Tyr (red).